

FONTOS GYÓGYSZERBIZTONSÁGI INFORMÁCIÓ

Budapest, 2019. június 20.

Febuxosztát-tartalmú gyógyszerek: a cardiovascularis eredetű halálozás és az összmortalitás fokozott kockázata a CARES-vizsgálat alapján

Tisztelt egészségügyi szakemberek!

A febuxosztát-tartalmú készítmények forgalomba hozatali engedélyeinek jogosultjai, az Európai Gyógyszerügynökséggel és az Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézettel egyetértésben szeretné Önt tájékoztatni a következőkről:

Összefoglalás

- Egy köszvényes és jelentős cardiovascularis kórtörténettel rendelkező betegek bevonásával végzett fázis IV klinikai vizsgálatban (CARES-vizsgálat) a febuxosztáttal kezelt betegek esetén jelentősen magasabbnak adódott az összmortalitás és a cardiovascularis eredetű halálozás kockázata az allopurinollal kezelt betegekhez képest.
- A jelentős cardiovascularis kórtörténettel (pl. myocardialis infarctus, stroke vagy instabil angina) rendelkező betegek esetében kerülendő a febuxosztáttal történő kezelés, kivéve ha nincs egyéb megfelelő kezelési opció.

A biztonsági aggály háttere

A febuxosztát a xantin-oxidáz nem purin szerkezetű, szelektív gátlószere, amely a húgysav keletkezésének gátlásán keresztül csökkenti a magas szérumszintet (hyperuricaemia).

A febuxosztát, 80 mg és 120 mg-os dózisban olyan krónikus hyperuricaemia kezelésére javallott, amikor a húgysav lerakódás már bekövetkezett (beleértve tophusok és/vagy arthritis urica fennállását vagy kórelőzményét).

Továbbá, a febuxosztát 120 mg-os dózisban a hyperuricaemia megelőzésére és kezelésére javallott olyan, kemoterápiában részesülő, rosszindulatú hematológiai kórképben szenvedő felnőtt betegeknél, akiknél a tumor lysis szindróma (TLS) kockázata közepes vagy magas.

A CARES-vizsgálat

A fázis IV CARES-vizsgálat egy USA-ban, Kanadában és Mexikóban elvégzett multicentrikus, randomizált, kettős-vak, non-inferioritási vizsgálat, melyben a febuxosztát és az allopurinol cardiovascularis biztonságosságát értékelték köszvényes és jelentős cardiovascularis kísérő betegséggel rendelkező betegek esetében. Több mint 6.000 beteget toboroztak, hogy összevessék a cardiovascularis eredményeket febuxosztát és allopurinol esetében.

A CARES elsődleges végpontja az első jelentős cardiovascularis nemkívánatos esemény (Major Adverse Cardiovascular Event – MACE) megjelenéséig eltelt idő volt, melybe beletartozott a nem fatális

kimenetelű myocardialis infarctus (MI), a nem fatális kimenetelű stroke, a cardiovascularis eredetű halálozás és az instabil angina, sürgős szívkoszorúér revascularisatióval. A végpontokat (elsődleges és másodlagos) a kezelésbe bevont (intention to treat - ITT) személyek vizsgálata szerint elemezték, beszámítva az összes alanyt, akit randomizáltak, és legalább egy dózis kettős-vak vizsgálati gyógykezelést kapott.

Összességében a betegek 56,6%-a idő előtt abbahagyta a kezelést, és a betegek 45%-a nem jelent meg az összes vizsgálat alkalmával. Összességében 6.190 beteget vizsgáltak, átlagban 32 hónapon keresztül; az expozíciós időtartam mediánja 728 nap volt a febuxosztát csoportban lévő betegeknél (n=3.098), és 719 nap az allopurinol csoportban (n=3.092).

Az elsődleges MACE végpont hasonló arányban fordult elő mind a febuxosztát, mind az allopurinol csoportban (a betegek 10,8%-ánál, illetve 10,4%-ánál; hazard arány [HR] 1,03; kétoldali ismételt 95%-os fiducia intervallum [CI] 0,87-1,23).

A MACE egyéni összetevőinek (másodlagos végpont) elemzése során a cardiovascularis halálesetek arányának száma lényegesen magasabb volt a febuxosztáttal, mint az allopurinollal (a betegek 4,3%-a a 3,2%-kal szemben; HR 1,34; 95% CI 1,03-1,73). A többi MACE esemény aránya hasonlóan alakult a febuxosztát és allopurinol csoportokban, úgy mint a nem fatális kimenetelű MI (a betegek 3,6%-a a 3,8%-kal szemben; HR 0,93; 95% CI 0,72-1,21), a nem fatális kimenetelű stroke (a betegek 2,3%-a a 2,3%-kal szemben; HR 1,01; 95% CI 0,73-1,41) és az instabil angina következtében elvégzett sürgős revascularisatio (a betegek 1,6%-a az 1,8%-kal szemben; HR 0,86; 95% CI 0,59-1,26). Az összmortalitás aránya lényegesen magasabb volt a febuxosztát esetében az allopurinolhoz képest (a betegek 7,8%-a a 6,4%-kal szemben; HR 1,22; 95% CI 1,01-1,47), amit leginkább a febuxosztát csoportban bekövetkezett cardiovascularis halálesetek magasabb aránya okozott.

FAST-vizsgálat

Európában a fázis IV FAST (Febuxostat vs Allopurinol Streamlined Trial) vizsgálatot az EU-s szabályozó hatóságok írták elő, melyben a febuxosztát biztonságosságát az allopurinollal hasonlítják össze krónikus szimptomatikus hyperuricaemiában szenvedő, cardiovascularis kockázati tényezőkkel rendelkező betegekben. A vizsgálat folyamatban van, az eredményei 2020 második negyedévére várhatók.

A CARES-vizsgálat eredményei, valamint a felíró orvos számára készített ajánlások bekerülnek az alkalmazási előírásba és a betegájékoztatóba.

Felhívás bejelentésre

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése. Ez lehetővé teszi, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Kérjük az egészségügyi szakembereket, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat az Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet (OGYÉI) www.ogyei.gov.hu honlapon található online mellékhatás-bejelentő felületen keresztül vagy a honlapról letölthető mellékhatás-bejelentő lap kitöltésével, mely elküldhető e-mailben (adr.box@ogyei.gov.hu), levélben (Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet, 1372 Pf. 450) és faxon (+36-1 886 9472).

Kapcsolat a forgalomba hozatali engedély jogosultjaival

Ha bármilyen kérdése van, vagy további információra van szüksége, kérjük, lépjen kapcsolatba a jogosultak magyarországi képviselőinek orvosi információs szolgálatával.

Képviselő	Forgalomba-hozatali engedély jogosultja	Készítmény neve	Elérhetőségek	Képviselő
Berlin-Chemie/ A. Menarini Magyarország Kft.	Menarini International Operations Luxembourg S.A.	ADENURIC	Tel: +36 23 501 301 Fax: +36 23 501 300 E-mail: bc-hu@berlin- chemie.com	Dr. Szövérfy Géza Orvosigazgató
G.L. Pharma M.K.K.K.	G.L. Pharma GmbH	FEBURO*	Tel: +36 1 486-1591 Fax: +36 1 486-1595 E-mail: office@gl-pharma.hu	Dr. Boczkó Imre
KRKA Magyarország Kft.	Krka,D.D., Novo Mesto	FEBUXOSTAT KRKA	Telefon: +36 1 355 8490 Fax: +36 1 214 9520 E-mail: zsolt.baffy@krka.biz	Dr. Baffy Zsolt Farmakovigilancia vezető
Meditop Gyógyszeripari Kft.	Meditop Gyógyszeripari Kft.	DOLURIC*	Tel: +36 26 336 400 Fax: +36 26 336 041 E-mail: info@meditop.hu	dr. Miskolczi Péter QPPV
Sandoz Hungária Kft. (Belső jövähagyási azonosító szám: HU1906697515)	Sandoz Hungária Kft.	FEBUXOSTAT SANDOZ* DRUNILER*	Tel: + 36 1 430 2890 Fax: + 36 1 430 2899 Email: safety.phhubu@novartis.com	Dr. Bidzsari Veszel Orvostanácsadó
	1 A Pharma GmbH	FEBUXOSTAT 1 A PHARMA*	Tel: + 36 1 430 2890 Fax: + 36 1 430 2899 Email: safety.phhubu@novartis.com	Dr. Bidzsari Veszel Orvostanácsadó
STADA Hungary Kft.	Stada Arzneimittel AG	FEBUXOSTAT STADA*	Tel: +36306436850 E-mail: pharmacovigilance@stada.hu	Dr. Váradi György ügyvezető

* a DHPC levél összeállításának időpontjában (2019. június 20.) nem forgalmazott készítmények

Referenciák:

[1] White WB, Saag KG, Becker MA, et al. CARES investigators. Cardiovascular safety of febuxostat or allopurinol in patients with gout. NEngl J Med. 2018;378(13):1200–1210.

[2] MacDonald TM, Ford I, Nuki G, Mackenzie IS, De Caterina R, Findlay E, et al. Protocol of the Febuxostat versus Allopurinol Streamlined Trial (FAST): a large prospective, randomized, open, blinded endpoint study comparing the cardiovascular safety of allopurinol and febuxostat in the management of symptomatic hyperuricaemia. BMJ Open 2014;4(7):e005354.

Szívélyes üdvözléttel:



Dr. Oláh Péter

a febuxosztat-tartalmú készítményeket forgalmazók nevében (táblázat fentebb)
ügyvezető igazgató, Berlin-Chemie/A. Menarini Kft.