



FEBUXOSTAT EN EL TRATAMIENTO DE LA GOTA: NUEVAS PRECAUCIONES DE USO

Volumen 14 / Nº 2 / Julio de 2013
Redacción: Mariana Caffaratti; Juan Pablo Real

E-mail: cimecord@fcq.unc.edu.ar
Revisores externos: Martín Cañás

El *febuxostat* es un **nuevo agente hipouricemiante**, que ha sido autorizado para el tratamiento de la hiperuricemia crónica, en situaciones en las que ya se ha producido depósito de urato. Dado que el tratamiento de elección de la gota sigue siendo alopurinol, **se reserva el uso de *febuxostat* en pacientes que no toleran o no responden a alopurinol** o para los que, por sus características clínicas, lo tengan contraindicado.

Febuxostat presenta un perfil de seguridad similar a alopurinol a corto plazo, sin embargo son limitados los datos a largo plazo, en particular de eventos cardiacos, hepáticos, hematológicos y tiroideos.

Tras su comercialización, se incluyeron **nuevas precauciones y contraindicaciones** de uso. Entre ellas:

- ✓ **Reacciones de hipersensibilidad:** incluyendo síndrome de Stevens-Johnson, y reacciones anafilácticas agudas/shock. Se debe advertir a los pacientes acerca de los síntomas de reacciones alérgicas/ de hipersensibilidad. Se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento si aparecen reacciones alérgicas/ de hipersensibilidad graves.
- ✓ **Reacciones hepáticas graves:** se han recibido notificaciones de insuficiencia hepática, algunas veces fatales. Se recomienda hacer pruebas de la función hepática antes de iniciar el tratamiento, y repetir las periódicamente según el criterio clínico. Si se detecta una lesión hepática, debe interrumpirse el tratamiento de inmediato y evaluar al paciente. No re-instaurar el tratamiento si se confirma una lesión hepática y no existen causas alternativas.

Las especialidades medicinales aprobadas en Argentina con *febuxostat* como principio activo son: **Febuxtat[®], Dutrinol[®], Febuloric[®], Febuxostat Panalab[®], Febuxostat Monte Verde[®]**, entre otras.

Introducción

Con el término gota, se designan las manifestaciones clínicas producidas por el depósito de cristales de urato monosódico, sobre todo en las articulaciones. Esta precipitación de cristales es consecuencia directa del aumento del nivel de ácido úrico sérico.¹

El objetivo del tratamiento de la hiperuricemia es conseguir que los niveles de urato en plasma estén por debajo del nivel de saturación, para que los cristales existentes se disuelvan y no se produzcan nuevos cristales en las articulaciones. En general, se acepta un nivel de urato objetivo inferior a 6 mg/dl.

El tratamiento de elección es el alopurinol, debido a su eficacia y seguridad. Aunque en la práctica habitual se utilice a dosis de 300 mg/día puede ajustarse la dosis hasta un máximo de 800-900 mg/día.²

El *febuxostat* es un nuevo agente hipouricemiante, que ha sido autorizado para el tratamiento de la hiperuricemia crónica en situaciones en las que ya se ha producido depósito de urato.^{3,4} En Argentina se comercializa desde el 2011, siendo las especialidades medicinales registradas en ANMAT (Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica) Febuxtat®, Dutrinol®, Febuloric®, Febuxostat Panalab, Febuxostat Monte Verde, entre otras.^{5,6}

Eficacia y Lugar en la terapéutica

Tres ensayos clínicos doble ciego, evaluaron la eficacia de *febuxostat* frente a alopurinol a dosis fijas en pacientes con hiperuricemia (>8 mg/dl) y gota. La variable principal estudiada fue la proporción de pacientes que conseguían un nivel de ácido úrico <6 mg/dl. En estos ensayos, *febuxostat* consiguió una mayor proporción de pacientes con uricemia <6 mg/dl que el alopurinol a la dosis de 300 mg, si bien no se ha comparado frente a dosis mayores de alopurinol. La utilización de alopurinol a dosis fijas de 300 mg/día, sin que se realice titulación de la dosis, puede haber sobreestimado la eficacia comparada de *febuxostat*. Por otro lado, los resultados de los estudios comparativos mostraron que *febuxostat* se asoció a más crisis de gota, a pesar de la profilaxis.^{2,7,8}

Según el NICE (National Institute for Health and Care Excellence) el tratamiento de elección de la gota sigue siendo alopurinol, reservándose el *febuxostat* para pacientes que no toleran o no responden a alopurinol o para los que, por sus características clínicas, lo tengan contraindicado.⁹

Seguridad

En los ensayos clínicos, la mayoría de las reacciones adversas registradas fueron leves a moderadas, y las más comunes fueron alteraciones de la función hepática, diarrea, cefalea, náuseas y erupciones exantemáticas.^{6,7}

La incidencia de **efectos adversos cardiovasculares** (muerte cardiovascular, infarto de miocardio no fatal, accidente cerebro-vascular no fatal) fue mayor en el grupo de *febuxostat* comparado con alopurinol. La incidencia de eventos cardiovasculares en los ensayos combinados de fase III, fue 0,7 frente a 0,6 eventos por 100 pacientes por año. En la extensión de los ensayos a largo plazo las incidencias fueron 1,2 y 0,6 eventos por 100 pacientes por año para *febuxostat* y alopurinol.³

Se observaron **valores elevados de TSH** (>5,5 µU/ml) en pacientes sometidos a tratamiento prolongado con *febuxostat* (5,5 %).³

En los ensayos clínicos, se observaron **alteraciones de la función hepática** en los pacientes tratados con *febuxostat*, con una incidencia de 6,6% para *febuxostat* 40 mg, 4,6% para *febuxostat* 80 mg, 4,2% para alopurinol y 0,7% para placebo. Esta fue la reacción adversa que con mayor frecuencia provocó la suspensión del tratamiento.¹⁰

Febuxostat presenta un perfil de seguridad similar a alopurinol a corto plazo, sin embargo son limitados los datos a largo plazo, en particular de eventos cardiacos, hepáticos, hematológicos y tiroideos.⁷

Reacciones adversas Post-comercialización

- Reacciones de hipersensibilidad graves

Tras la comercialización de *febuxostat*, se han notificado **reacciones de hipersensibilidad graves**, incluyendo síndrome de Stevens-Johnson, y reacciones anafilácticas agudas/shock. En la mayoría de los casos estas reacciones ocurrieron durante el primer mes de tratamiento. En algunos, pero no en todos los pacientes, se notificó hipersensibilidad previa a alopurinol. En algunos casos, se asociaron a alteraciones de la función renal o hepática. Las

reacciones de hipersensibilidad pueden asociarse a los siguientes síntomas: erupciones máculo-papulares infiltrantes, erupciones generalizadas o exfoliativas, lesiones cutáneas, edema facial, fiebre, alteraciones hematológicas como trombocitopenia y afectación mono o multiorgánica (hígado y riñón incluyendo nefritis túbulo-intersticial).³

- Reacciones hepáticas graves

Tras la comercialización de *febuxostat*, se han recibido a través de los sistemas de farmacovigilancia, notificaciones de **insuficiencia hepática**, algunas veces con desenlace fatal. En algunos casos la aparición del evento ocurrió poco tiempo después de haber comenzado el tratamiento. Además, es preocupante en algunos casos, la falta de reversibilidad del aumento de las enzimas hepáticas.¹¹ Se requieren más datos para establecer una relación causal.

La FDA (U.S. Food and Drug Administration) en noviembre de 2012, decidió modificar la ficha técnica de *febuxostat* para incorporar nuevas advertencias y precauciones relacionadas con los efectos hepáticos. Estas, sumadas a las precauciones emitidas anteriormente se resumen a continuación:¹²

- ✓ Se recomienda hacer pruebas de la función hepática antes de iniciar el tratamiento con *febuxostat*, y repetirlas periódicamente a partir de entonces según el criterio clínico.³
- ✓ Se recomienda realizar pruebas de la función hepática en forma inmediata, en pacientes que presenten síntomas que podrían indicar daño hepático, incluyendo fatiga, anorexia, malestar en la parte superior del abdomen del lado derecho, orina oscura o ictericia. En este contexto clínico, si el paciente presenta una alteración de la función hepática (elevaciones de las aminotransferasas mayores a tres veces el límite superior del rango normal) el tratamiento con *febuxostat* debe ser interrumpido, y se debe realizar una investigación para establecer la causa probable. El tratamiento no puede ser re-instaurado sin otra explicación para las alteraciones de la función hepática.
- ✓ Los pacientes que presentan elevaciones de las aminotransferasas (mayores a tres veces el límite superior del rango normal), con elevaciones de las concentraciones de bilirrubina (mayores a 2 veces del rango de referencia) sin otras causas alternativas, están en riesgo de sufrir daño hepático grave inducido por el medicamento, y no debería re-instaurarse el tratamiento. En pacientes con elevaciones menores de aminotransferasas o bilirrubina, y con una causa probable alternativa, el tratamiento podría continuarse con precaución.

Contraindicaciones

- Tratamiento concomitante con azatioprina, mercaptopurina o teofilina.
- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. Se debe advertir a los pacientes sobre la aparición de síntomas de reacciones alérgicas o de hipersensibilidad. El tratamiento con *febuxostat* se debe interrumpir inmediatamente si aparecen reacciones alérgicas/ de hipersensibilidad graves, incluyendo el Síndrome de Stevens-Johnson, ya que una retirada temprana del medicamento está asociada a un mejor pronóstico.^{3, 10}

Precauciones y advertencias

- **Efectos hepáticos:** Se recomienda hacer pruebas de la función hepática antes de iniciar el tratamiento con *febuxostat*, y repetirlas periódicamente. Si se detecta una lesión hepática, debe interrumpirse el tratamiento de inmediato y evaluar al paciente. No re-instaurar el tratamiento si se confirma una lesión hepática y no existen causas alternativas.^{3, 10}
- **Eventos cardiovasculares:** No se recomienda el tratamiento con *febuxostat* en pacientes con enfermedad cardíaca isquémica o insuficiencia cardíaca congestiva. Controlar al

paciente para detectar cualquier posible signo o síntoma de infarto de miocardio o accidente cerebrovascular.^{3, 10}

A continuación se enumeran otras precauciones a tener en cuenta:¹³

- Crisis agudas de gota
- Pacientes con deterioro renal severo
- Pacientes que reciben quimioterapia
- Embarazo y lactancia
- Receptores de trasplantes de órganos
- Pacientes con tumores malignos
- Síndrome de Lesch-Nyhan¹³

Costo de febuxostat comparado con alopurinol

El costo del tratamiento con *febuxostat* es más elevado que el de alopurinol.

Principio Activo	Dosis recomendada	Costo tratamiento farmacológico mensual*
Alopurinol	100-800 mg/día	\$ 15,58- \$124,64
Febuxostat	40-80 mg/día	\$ 244,12-\$ 488,23

*Calculado en base al promedio \$/mg de las diferentes marcas comerciales disponibles en Argentina.

Conclusiones

El *febuxostat* se presenta como una alternativa a alopurinol. Debe reservarse su uso en pacientes que no toleran o no responden a alopurinol o para los que, por sus características clínicas, lo tengan contraindicado. Existe cierta incertidumbre sobre su seguridad a largo plazo, especialmente en lo referente al riesgo de eventos cardíacos, hepáticos, hematológicos y tiroideos. Por tal motivo es importante respetar las nuevas contraindicaciones y precauciones de uso. Se recuerda a los profesionales farmacéuticos la importancia de notificar sospechas de reacciones adversas a *febuxostat* al Sistema de Farmacovigilancia.

Bibliografía

- 1- Ferreras-Rozman. Medicina Interna. 13ª Ed. Barcelona: Mosby-Doyma; 995
- 2- Servicio Central de Publicaciones del Gobierno Vasco. INFAC Información Farmacoterapéutica de la Comarca. Gota ¿Una vieja conocida? Vol. 20 N° 6 2012 (on-line) Acceso: 2/07/13 Disponible en: <http://www.osakidetza.euskadi.net>
- 3- European Medicines Agency (EMA) Adenuric. Ficha técnica o resumen de las características del producto (on-line) Acceso: 27/06/13 Disponible en: <http://www.ema.europa.eu>
- 4- Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. BOT Plus. Base de datos del conocimiento sanitario. [CD. ROM] España. CGCOF. 2011
- 5- Alfabeta SACIFyS. AlfaBETA.net Manual Farmacéutico On Line. [en línea]. Bs. As. Argentina. Alfa-Beta Ediciones. Acceso: 4/07/13 Disponible en: <http://www.alfabeta.net>
- 6- ANMAT (Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica) (on-line) Acceso: 27/06/13 Disponible en: www.anmat.gov.ar
- 7- Comité de Evaluación de Nuevos Medicamentos (CENM) de Euskadi. Nuevo Medicamento a Examen: Febuxostat N° 204 2013 (on-line) Acceso: 27/06/13 Disponible en: www.osakidetza.euskadi.net/cevime
- 8- Febuxostat for gout. Drug and Therapeutics Bulletin. 2010;48:78-82 (on-line) Acceso: 27/06/13 Disponible en: <http://www.sietes.org/buscar/cita/88978>
- 9- National Institute for Health and Care Excellence (NICE) Hyperuricaemia - febuxostat (TA164) (on-line) Acceso: 27/06/13 Disponible en: <http://www.nice.org.uk/TA164>
- 10- U.S. Food and Drug Administration. Drugs@FDA. Uloric (on-line) Acceso: 27/06/13 Disponible en: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/021856s006lbl.pdf
- 11- WHO Pharmaceuticals Newsletter. Febuxostat and Hepatic failure. N°2 2013 (on-line) Acceso: 15/05/13 Disponible en: http://www.who.int/medicines/publications/NewsletterNo2_2013EC.pdf
- 12- FDA U.S. Food and Drug Administration. Uloric (febuxostat tablets) WARNINGS AND PRECAUTIONS. Hepatic Effects (on-line) Acceso: 19/06/13 Disponible en: <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm243770.htm>
- 13- Clinical Pharmacology (on-line) Gold Standard Multimedia. (Acceso restringido). Acceso: 28/11/11. Disponible en: <http://www.clinicalpharmacology.com>

El Boletín CIME-UNC es una publicación del Centro de Información de Medicamentos, destinado a profesionales sanitarios de la Prov. de Cba., que se publica on-line en <http://cime.fcq.unc.edu.ar> y en edición impresa en la Revista Tiempo Farmacéutico. Los artículos y notas publicados en Boletín CIME-UNC no pueden ser utilizados para anuncios, publicidad u otra promoción de ventas, ni pueden ser reproducidos sin autorización escrita. Los autores del Boletín CIME-UNC no necesariamente comparten las ideas o el contenido de los demás artículos publicados en la Revista Tiempo Farmacéutico, los que solo reflejan los criterios de sus autores.