



Ebaluazio txosten osoa:

[www.osakidetza.euskadi.net/cevime](http://www.osakidetza.euskadi.net/cevime)


## FEBUXOSTATA

**PAZIENTEARI «HEZUERI-KRISIAK» EGITEN DIO MIN. Azido urikoaren maila jaisten du; hala ere, zenbait kontu argitu behar dira, alopurinolarekin alderatzen eta segurtasun kardiobaskularra kontuan hartzen badugu; horretaz gainera, 10 aldiz garestiagoa da**

Merkatuko izena eta aurkezpena:

▲ **ADENURIC® (Menarini)**

80 mg 28 konprimitu estali (40,26 €)

120 mg 28 konprimitu estali (40,26 €)

Nahitaez adierazi beharreko eszipientek:

Laktosa

Medikamentua emateko baldintzak:

Medikuaren errezeta.

Ikuskaritzaren oniritzia

Ebaluazio-data: 2012ko iraila

Merkaturatze-data: 2011ko apirila

Baimentze-prozedura: Zentralizatua

Febuxostata urizemia-maila jaisten duen agente berri bat da. Xantina oxidasa inhibitzen du. Baimenduta dago hiperurizemia kronikoa tratatzeko; hain zuzen ere, uratoa dagoeneko jalki den kasuetan (bai eta hezueri-artritis edo/eta tofoak dituztenen edo izan dituztenen kasuan ere).

Febuxostata eraginkorragoa da serumeko azido urikoaren maila jaisteko, dosi finkoetan hartutako alopurinola baino. Hiru saiakuntza nagusietan, febuxostatak alopurinolak baino paziente gehiagoren azido urikoaren maila jaitsi du 6 mg/dl-tik behera; bien arteko aldea esanguratsua da estatistikaren aldetik. Saiakuntza klinikoetan, alopurinola dosi finkoetan erabili zen: 300 mg eguneko; dosiak ez ziren doitu. Hori dela eta, agian, gehiegi balioetsi da febuxostataren eraginkortasuna alopurinolaren aldean. Baliteke serumeko azido urikoa murrizteak lotura izatea hezueri-sintomak murriztearekin; dena den, lotura horren nondik norakoak eta zenbateko indarra duen ez daude argi. Ez da frogatu alopurinola baino eraginkorragoa denik hezueri-krisiak murrizteko.

Epe laburrean, febuxostatak alopurinolaren antzeko segurtasun-profila du. Epe luzeko datu gutxi ditugu; batez ere, arazo kardiakoei, hepatikoei, hematologikoei eta tiroideoei buruzkoak. Febuxostata merkaturatu osteko gertaerei dagokienez, paziente batzuek hipersentiberatasun-erreakzio larriak izan dituzte; besteak beste, Stevens-Johnson sindromea —heriotza eragin dezake— eta erreakzio anafilaktiko larriak/shock anafilaktikoa.

Febuxostatarekin egiten den tratamendua alopurinolarekin egiten dena baino askoz garestiagoa da.

Eraginkortasunari eta segurtasunari buruz gaur egun ditugun datuak kontuan hartuta, febuxostata ezin dugu botika nagusizat hartu hezueria eta hiperurizemia kronikoa duten pazienteak tratatzeko. Izan ere, ez da argi eta garbi frogatu febuxostata alopurinola baino eraginkorra denik eta emaitza klinikoak hobetzen dituenik; besteak beste, ez da frogatu hezueri-krisiak kontrolatzen dituenik, tofoen tamaina eta kopurua murrizten duenik eta uratoak jalkitzeak epe luzera eragiten dituen kalte organikoak eta artikulazioetakoak saihesten dituenik. Bestalde, ezin dugu esan alopurinolarekiko hipersentiberatasuna duten pazienteentzako ordezeko aukera bat izan daitekeenik, ez baitugu behar adina frogaz; horretaz gainera, segurtasun kardiobaskularra zalantzan dago.

Medikamentu berriek kontrako ondorioak dituztela susmatuz gero, oso-oso garrantzitsua da Euskal Autonomia Erkidegoko Farmakojagoletza Unitateari jakinaraztea. Txartel horia beteta egin dezakezu jakinarazpena. Bestela, OSABIDEn bitartez egin dezakezu, edo Internet bidez, <https://www.notificaRAM.es> helbidean.

Hobekuntza  
terapeutiko  
handia

Hobekuntza  
terapeutiko  
apala

Ona da  
egoera kon-  
kretuetarako

**EZ DAKAR  
HOBKUNTZA  
TERAPEUTIKORIK**

Ezin da balio-  
etsi: informazio  
urriegia

**Idazkuntza Batzordea:** Inigo Aizpurua, María Armendariz, Julia Fernández, Susana Fernández, Juan José García, Josu Ibarra, Itxasne Lekue, Eulali Mariñelarena, Carmela Mozo, Justo Múgica, Margarita Odriozola, Elena Olloquiegui, Isabel Porras, M<sup>a</sup> Teresa Santamarta, María Torrecilla.



Fitxa hau Ebaluazio txosten zabalago baten laburpen gisa atera da. Ebaluazio hori interesatu guztien esku-menera dago web orrian edo eska daiteke Eskualdeko Farmazialariei edo MIEZ-en Tel. 945 01 92 66 e-mail: [cevime-san@ej-gv.es](mailto:cevime-san@ej-gv.es)

Kalifikazioa Andaluziako, Kataluniako, Euskal Herriko eta Nafarroako MBEbek batera eman dute. Hemen aurkezten den informazioa oraingoz esku-ragarri dagoen guztia da, baina etorkizunean jasan ditzake aldatetaz gertatzen diren aurrerakuntza zientifikoaren arabera.

## ONARTUTAKO INDIKAZIOAK<sup>1</sup>

Hiperurizemia kronikoa tratatzeko, uratoa dagoeneko jalki den kasuetan (bai eta hezueri-artritis edo/eta tofoak dituztenen edo izan dituztenen kasuan ere).

## POSOLOGIA ETA HARTZEKO MODUA<sup>1</sup>

Dosi gomendatua: 80 mg eguneko. 2-4 asteren buruan, serumeko azido urikoa >6 mg/dl bada, dosia handitu daiteke: 120 mg eguneko. Febuxostataren tratamendua hastean, gomendagarria da AINE bat edo koltxizina ematea profilaktiko gisa, gutxienez 6 hilabetez, ez gaizkiagotzeko.

Pazienteak hezueri-krisi larria badu, ez hasi febuxostata ematen, harik eta krisia erabat pasatzen den arte. Febuxostataren tratamenduan zehar pazienteak hezueri-krisi bat izanez gero, ez utzi febuxostata emateari.

## ERAGINKORTASUN KLINIKOA

III. faseko 3 saiakuntza nagusi identifikatu ditugu, hirurak itsu bikoitzekoak (FACT<sup>3</sup>, APEX<sup>4</sup> eta CONFIRMS<sup>5</sup>). Saiakuntza horiek febuxostataren eraginkortasuna ebaluatzen dute, dosi finkoetan hartutako alopurinolarekin alderatuta, hiperurizemia (>8 mg/dl) eta hezueria duten pazienteak tratatzeko. Tratamenduaren lehenengo zortzi asteetan, pazienteei naproxenoa edo koltxizina eman zitzaizkien hezueri-krisien aurkako profilaktiko gisa. Aldagai nagusia azido urikoaren maila <6 mg/dl izatea lortu zuten pazienteen kopurua izan zen. Edonola ere, aldagai subrogatu bat da hiperurizemia murriztea. Baliteke serumeko uratoak murrizteak lotura izatea hezueri-sintomak murriztearekin; dena den, lotura horren nondik norakoak eta indarra ez daude argi<sup>6</sup>. Saiakuntzetan, febuxostata alopurinola baino eraginkorragoa izan zen: gehiago jaitsi zuen serumeko uratoen maila eta paziente gehiagok lortu zuten <6 mg/dl:

- FACT<sup>3</sup>: F 80 mg: % 53, F 120 mg: % 62 eta A 300 mg: % 21

- APEX<sup>4</sup>: F 80 mg: % 48, F 120 mg: % 65 eta A 300/100 mg: % 22

- CONFIRMS<sup>5</sup>: F 80 mg: % 67,1 eta A 300/200 mg: % 42,1

Ez da argi eta garbi frogatu febuxostata dosi finkoetan hartutako alopurinola baino eraginkorra den eta emaitza klinikoak hobetzen dituen; besteak beste, ez da frogatu hezueri-krisiak kontrolatzen dituen, tofoen tamaina eta kopurua murrizten duen eta uratoak jalkitzeak epe luzean eragiten dituen kalte organikoak eta artikulazioetakoak saihesten dituen.

Saiakuntza kliniko horien mugetako bat da alopurinola dosi finkoetan erabili zela: 300 mg eguneko. Dosiak ez ziren doitu (gehieneko dosi baimendua: 800-900 mg eguneko). Hori dela eta, agian, gehiagi balioetsi da febuxostataren eraginkortasuna alopurinolaren aldean. Horretaz gainera, tratamendua utzi zutenen ehunekoak ez da bera tratamendu-talde guztietan (gehiagok utzi zuten febuxostataren tratamendua). Hiru saiakuntzetako bakar batean ere ez zituzten sartu giltzurruneko gutxiegitasun larria zuten pazienteak, eta, FACT saiakuntzan, baztertu egin zituzten giltzurruneko gutxiegitasuna zuten pazienteak.

Cochranen<sup>9</sup> eginiko berrikuspen batean ikusi zuten febuxostatak azido urikoaren maila jaisten duela (<6 mg/dl), edozein dosi emanda ere. Tratamenduaren hasierako faseetan, febuxostata hartzen dutenek hezueri-krisi gehiago dituzte plazebo taldekoek edo alopurinola hartzen dutenek baino. Epe luzean saiakuntzetan, ordea, febuxostata hartzen dutenek ez dituzte hezueri-krisi gehiago alopurinola hartzen dutenek baino.

## SEGURTASUNA

### Ondorio kaltegarriak

Saiakuntza nagusietan, hauek izan ziren ondorio kaltegarri arruntenak: gibel-funtzioaren anomaliak (% 5,0), beheerakoa (% 2,7), goragalea (% 1,3), buruko mina (% 1,2) eta exantema (% 1,2)<sup>1</sup>. Oro har, febuxostata (80 eta 120 mg) hartu zuten paziente gehiagok utzi zuten saiakuntza alopurinola hartu zutenek baino. Ondorio kaltegarriengatik saiakuntza utzi zutenen kopurua antzekoa izan zen talde guztietan<sup>9</sup>.

Saiakuntza nagusietan, **eragin kaltegarri kardiobaskularrak** izan zituen febuxostata 80 mg hartu zutenen % 0,8k, febuxostata 120 mg hartu zutenen % 1ek eta alopurinola hartu zutenen % 0,2k. Epe luzeagoko saiakuntza irekietan, eragin kaltegarri kardiobaskularrak izan zituen febuxostata 80 mg hartu zutenen % 2,2k, febuxostata 120 mg hartu zutenen % 1,7k eta alopurinola hartu zutenen % 0,56k. Aurrekari hauek identifikatu zituzten pazienteen arrisku-faktoretzat: aterosklerosia edo miokardioaren infartua, edo bihotzeko gutxiegitasun kongestiboa<sup>2</sup>. CONFIRMS<sup>5</sup> saiakuntzan tratamendua jaso zuten taldeetako pazienteen % 5ek, gutxienez, izan zuen eragin kaltegarri kardiobaskularren bat.

Saiakuntza nagusietan, **gibel-funtzioa** aztertu eta ikusi zuten febuxostata hartu zutenen % 5,0k eta alopurinola hartu zutenen % 4,2k anomalia arinak izan zituztela; ehunekoak, beraz, antzekoak da<sup>1</sup>. Epe luzeagoko saiakuntzetan ikusi zuten TSH balioak (>5,5 µU/ml) antzeratsu igo zirela febuxostata hartu zutenen artean (% 5,5) eta alopurinola hartu zutenen artean (% 5,8)<sup>1</sup>.

Febuxostata merkaturatu osteko gertaerei dagokien<sup>1</sup>, paziente batzuek **hipersentiberatasun-erreakzio larriak** izan dituzte, bai eta Stevens-Johnson sindromea eta erreakzio anafilaktiko larriak/shock anafilaktikoak ere (maiztasuna: >1/10.000tik <1/1.000ora). Kasu gehienak tratamenduaren lehenengo hilekoan gertatu ziren. Pazienteetako batzuk hipersentiberatasuna zuten alopurinolarekiko edo gibelesko gaixotasunen bat. Tratamendua bertan behera utzi behar da, berehala utzi ere, pazienteak hipersentibera-

tasun larriaren zeinuak eta sintomak baditu, eta ez zaio inolaz ere botika berriro emango.

### Botikari buruzko oharrak eta kontuan hartu beharrekoak<sup>1</sup>

- Ez da gomendagarria febuxostata ematea bihotzeko gaixotasun iskemikoren bat edo bihotzeko gutxiegitasun kongestiboa duten pazienteei.
- Tratamendua hasi aurretik, gomendagarria da gibel-funtzioaren probak egitea, bai eta proba horiek aldizka-aldizka egiten jarraitzea, irizpide klinikoan arabera.
- Kontuz ibiltzea gomendatzen da, tiroide-funtzioak alterazioen bat izanez gero.
- Ez da gomendagarria febuxostata ematea minbizi-prozesuen edo Lesch-Nyhan sindromearen ondorioz urato-maila altua duten pazienteei, ez dugu-eta behar adina datu kliniko.
- Gidatzeko eta makinak erabiltzeko gaitasunean dituen eraginak: inoiz logura, zorabioak, parestesia eta ikusmen lausoa izan direla jakinarazi da.

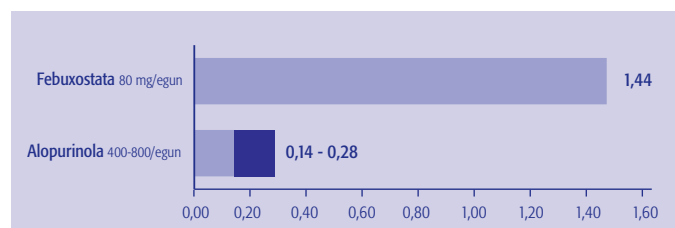
### Erabilera: egoera bereziak<sup>1</sup>

- **Giltzurruneko gutxiegitasun arina-ertaina:** ez da zertan dosia doitu. Ez da guztiz ebaluatu giltzurruneko gutxiegitasun larria dutenentzat eraginkorra eta segurua den.
- **Gibelesko gutxiegitasun arina-ertaina:** gibelesko gutxiegitasun arinar dagokionez, dosi gomendatua: 80 mg eguneko. Ez dugu daturik gibelesko gutxiegitasun larriaren gainean.
- **Haurdunaldia eta edoskitzaroa:** ez dugu datu klinikorik.

### Elkarrekintzak<sup>1</sup>

- **Merkaaptopurina/azatioprina:** gerta daiteke merkaptopurinaren edo azatioprinaren kontzentrazioa handitzea. Ez da gomendatzen aldi berean erabiltzea.
- **Teofilina:** gerta daiteke teofilinaren kontzentrazioa handitzea. Teofilinaren kontzentrazioa kontrolatzea gomendatzen da, febuxostata ematen hastean.
- **Glukuronidazio-eragileak:** gerta liteke indar handiko eragileek febuxostataren eraginkortasuna murriztea. Gomendagarria da serumeko azido urikoaren kontzentrazioa kontrolatzea, indar handiko glukuronidazio-eragile bat ematen hasi eta handik aste 1era edo 2ra. Glukuronidazio-eragile emateari uztean, gerta liteke febuxostataren plasma-kontzentrazioa igotzea.
- **Koltxizina, indometazina, hidroklorotiazida, warfarina, naproxenoa eta glukuronidazioaren beste inhibitzaile batzuk:** ez da zertan doitu febuxostataren dosia, ez eta gainerako osagai aktiboena ere.

## EGUNEKO KOSTUA (€)



\*Alopurinolaren gehieneko dosia: 800 mg.

## TERAPEUTIKAN DUEN TOKIA

Hiperurizemia iraunkorra eta hezueria duten pazienteei tratamendu bat ezartzen zaie urizemia-maila jaisteko; izan ere, urizemia 6 mg/dl-tik behera jaisteak kristalak sortzea saihestu dezake edo dauden kristalak disolba ditzake eta fotoen tamaina txikitu. Paziente ba-tzuek bizimoduan aldaketa batzuk eginez lortzen dute hori; dena den, gehienek botikaren bat behar dute urizemia-maila jaisteko<sup>10</sup>.

Alopurinola da aukerako tratamendua, eraginkorra, segurua eta kostuaren aldetik ere eraginkorra delako. 300 mg eguneko dosia erabili ohi da. Dena den, dosia doitu daiteke, gehienez ere: 800-900 mg eguneko (bi hartualditan). Alopurinolaren mugetako bat da hipersentiberatasun-sindromea eragin dezakeela; hala ere, oso gutxitan gertatzen da hori. Alopurinolarekin tratamendua egitea zaila izan daiteke, eta paziente batzuei ezin zaie eman (esate baterako, giltzurruneko gutxiegitasuna duten pazienteei edo rash- edo hipersensibilitate-erreakzioen bat dutenei). Alopurinol-tratamendua onartzen ez duten pazienteak edo tratamendu horrek eraginik egiten ez dienak tratatzeko, benzobromarona da eskura dugun aukera bakarra: agente urikosuriko bat da, eta oso gutxitan erabili behar da, hepatotoxikoa delako<sup>11</sup>.

Ebaluatutako saiakuntza klinikoetan<sup>3-5</sup>, febuxostata hartuz paziente gehiagok urizemia <6 mg/dl izatea alopurinolaren 300 mg-ko dosiak hartuz baino; dena den, ez dute alopurinolaren dosi handiagoekin alderatu. Ez da frogatu alopurinola baino eraginkorragoa den hezueri-krisiak murrizteko. Epe laburrean, febuxostatak alopurinolaren antzeko segurtasun-profila du. Epe luzean datu gutxi ditugu; batez ere, gertaera kardiakoei, hepatikoei, hematologikoei eta tiroideoei buruzkoak. Febuxostata merkaturatu osteko gertaerei dagokien<sup>1</sup>, paziente batzuek hipersentiberatasun-erreakzio larriak izan dituzte<sup>1</sup>.

Bibliografia-erreferentzia guztiak eskuragarri daude «INFORME DE EVALUACIÓN DE FEBUXOSTAT» izeneko txostenean, web-orri honetan: [www.osakidetza.euskadi.net/cevime](http://www.osakidetza.euskadi.net/cevime)



Informe de evaluación completo:  
[www.osakidetza.euskadi.net/cevime](http://www.osakidetza.euskadi.net/cevime)



## FEBUXOSTAT

**AL PACIENTE LO QUE LE DUELE ES LA «CRISIS GOTOSA».**  
**Reduce los niveles de ácido úrico, con interrogantes en su comparación con alopurinol y en su seguridad cardiovascular y 10 veces más caro**

Nombre comercial y presentación:	Excipiente declaración obligatoria:	Lactosa
<b>▲ADENURIC® (Menarini)</b>	Condiciones de dispensación:	Receta médica. Visado de inspección
28 comprimidos recubiertos 80 mg (40,26 €)	Fecha de evaluación:	Septiembre 2012
28 comprimidos recubiertos 120 mg (40,26 €)	Fecha de comercialización:	Abril 2011
	Procedimiento de autorización:	Centralizado

El febuxostat es un nuevo agente hipouricemiente, inhibidor de la xantina oxidasa, autorizado para el tratamiento de la hiperuricemia crónica en situaciones en las que ya se ha producido depósito de urato (incluyendo los antecedentes o la presencia de tofos y/o artritis gotosa).

Febuxostat es más eficaz en la reducción de los niveles del ácido úrico sérico que alopurinol a dosis fijas. En los tres ensayos principales, febuxostat ha conseguido una mayor proporción de pacientes con niveles de ácido úrico por debajo de 6 mg/dl comparado con alopurinol, estadísticamente significativa. La utilización en los ensayos clínicos 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. Es posible que la reducción de ácido úrico en suero se asocie con una reducción de los síntomas de la gota, pero la naturaleza y fuerza de esta asociación no se conoce con claridad. No ha demostrado ser más eficaz que alopurinol en la reducción de los ataques de gota.

Febuxostat presenta un perfil de seguridad similar a alopurinol a corto plazo y los datos a largo plazo, en particular de eventos cardíacos, hepáticos, hematológicos y tiroideos, son limitados. En la experiencia post-comercialización con febuxostat se han notificado casos de reacciones de hipersensibilidad graves incluyendo síndrome de Stevens-Johnson, potencialmente fatal y reacciones anafilácticas agudas/shock.

El coste del tratamiento con febuxostat es mucho más elevado que el del alopurinol.

Con los datos de eficacia y seguridad actualmente disponibles, febuxostat no puede considerarse como fármaco de primera línea para el tratamiento de pacientes con gota e hiperuricemia crónica, ya que no se han demostrado con claridad los beneficios de febuxostat frente a alopurinol, a dosis fijas, en la mejora de los resultados clínicos, tales como control de las crisis de gota, reducción del tamaño y número de tofos, y evitar el daño orgánico y articular como resultado de la deposición de uratos a largo plazo. Por otro lado, hay limitada evidencia que sugiera que pueda ser una opción para pacientes que presentan hipersensibilidad a alopurinol y existe incertidumbre sobre su seguridad cardiovascular.

Es de gran importancia que se notifiquen a la Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco las sospechas de reacción adversa a los nuevos medicamentos. La notificación se puede realizar rellenando la tarjeta amarilla o a través de OSABIDE o por vía electrónica: <https://www.notificaRAM.es>

<b>Importante mejora terapéutica</b>	<b>Modesta mejora terapéutica</b>	<b>Aporta en situaciones concretas</b>	<b>NO SUPONE UN AVANCE TERAPÉUTICO</b>	<b>No valorable: información insuficiente</b>
--	---	--	--	---

Comité de redacción: Iñigo Aizpurua, María Armendariz, Julia Fernández, Susana Fernández, Juan José García, Josu Ibarra, Itxasne Lekue, Eulali Mariñelarena, Carmela Mozo, Justo Múgica, Margarita Odriozola, Elena Olloquiegui, Isabel Porras, M<sup>º</sup> Teresa Santamarta, María Torrecilla.



Esta Ficha «Nuevo medicamento a examen» se ha extraído como resumen de un Informe de Evaluación más extenso, que está a disposición de toda persona interesada en la web. También se puede solicitar a los Farmacéuticos de Comarca, o bien al CEVIME. Tel. 945 01 92 66 - e-mail: [cevime-san@ej-gv.es](mailto:cevime-san@ej-gv.es)

La calificación ha sido asignada conjuntamente por los CENM de Andalucía, Cataluña, País Vasco y Navarra. La información que aquí se presenta es la disponible hasta el momento y es susceptible de modificaciones futuras en función de los avances científicos que se produzcan.

## INDICACIONES APROBADAS<sup>1</sup>

Tratamiento de la hiperuricemia crónica en situaciones en las que ya se ha producido depósito de urato (incluyendo los antecedentes o la presencia de tofos y/o artritis gotosa).

## POSOLÓGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN<sup>1</sup>

La dosis recomendada es de 80 mg/día. Si el ácido úrico en suero es >6 mg/dl después de 2-4 semanas, puede considerarse la dosis de 120 mg/día. Se recomienda administrar al inicio del tratamiento con febuxostat una profilaxis contra las exacerbaciones de al menos 6 meses con un AINE o con colchicina.

En caso de crisis aguda de gota, no debe iniciarse el febuxostat hasta que la crisis se haya resuelto por completo. Si se produce una crisis gotosa durante el tratamiento con febuxostat, éste no debe interrumpirse.

## EFICACIA CLÍNICA

Se han identificado 3 ensayos clínicos pivotaes doble ciego en fase III (FACT<sup>3</sup>, APEX<sup>4</sup> y CONFIRMS<sup>5</sup>), que evalúan la eficacia de febuxostat frente a alopurinol a dosis fijas en pacientes con hiperuricemia (>8 mg/dl) y gota. Se incluyó una profilaxis de la crisis gotosa con naproxeno o colchicina durante las primeras ocho semanas de tratamiento. La variable principal fue la proporción de pacientes que conseguían un nivel de ácido úrico <6 mg/dl. No obstante, la disminución de hiperuricemia es una variable subrogada. A pesar de que es posible que la reducción de uratos séricos se asocie con una reducción de los síntomas de gota, la fuerza y naturaleza de esta asociación no se conoce con claridad<sup>6</sup>. Febuxostat fue superior a alopurinol en la reducción de niveles séricos de uratos y en la proporción de pacientes que obtuvieron niveles <6 mg/dl en los ensayos:

-FACT<sup>3</sup>: F 80 mg: 53%, F 120 mg: 62% y A 300 mg: 21%

-APEX<sup>4</sup>: F 80 mg: 48%, F 120 mg: 65% y A 300/100 mg: 22%

-CONFIRMS<sup>5</sup>: F 80 mg: 67,1% y A 300/200 mg: 42,1%

Por otro lado, no se han demostrado con claridad los beneficios de febuxostat frente a alopurinol, a dosis fijas, en la mejora de los resultados clínicos, tales como control de las crisis de gota, reducción del tamaño y número de tofos, y evitar el daño orgánico y articular como resultado de la deposición de uratos a largo plazo.

Una de las limitaciones de estos ensayos es la utilización de alopurinol a dosis fijas de 300 mg/día, sin que se realice titulación de la dosis (dosis máxima autorizada de 800-900 mg/día) que puede haber sobreestimado la eficacia comparada de febuxostat. Además se observa diferente porcentaje de abandonos entre los grupos de tratamiento (mayores para febuxostat). Ninguno de los tres ensayos incluyó pacientes con insuficiencia renal grave y en el estudio FACT se excluyeron los pacientes con insuficiencia renal.

En una revisión Cochrane<sup>9</sup> se observó que febuxostat a cualquier dosis reduce los niveles de ácido úrico (<6 mg/dl). En las fases iniciales del tratamiento, la incidencia de crisis gotosas con febuxostat es superior a la de placebo o alopurinol. No se observa este incremento en los estudios a largo plazo cuando se compara con alopurinol.

## SEGURIDAD

### Reacciones adversas

En los ensayos pivotaes los efectos adversos más frecuentes fueron: anomalías en la función hepática (5,0%), diarrea (2,7%), náuseas (1,3%), cefalea (1,2%) y exantema (1,2%)<sup>1</sup>. La incidencia de abandonos totales fue superior con febuxostat 80 y 120 mg comparado con alopurinol. Los abandonos por efectos adversos fueron similares en todos los grupos<sup>8</sup>.

La incidencia de **efectos adversos cardiovasculares** en los ensayos pivotaes, fue del 0,8% con febuxostat 80 mg, 1% con febuxostat 120 mg y 0,2% con alopurinol. En los ensayos abiertos de más larga duración fue del 2,2% con febuxostat 80 mg, 1,7% con febuxostat 120 mg y 0,56% con alopurinol. Los factores de riesgo identificados en los pacientes fueron antecedentes de enfermedad aterosclerótica y/o infarto de miocardio, o de insuficiencia cardiaca congestiva<sup>2</sup>. En el estudio CONFIRMS<sup>5</sup> al menos un 5% de los pacientes sufrió un efecto adverso cardiovascular en los grupos de tratamiento.

En los ensayos pivotaes se observaron anomalías leves en las pruebas de **función hepática** en pacientes tratados con febuxostat (5,0%); la tasa fue similar con alopurinol (4,2%)<sup>1</sup>. En la extensión a largo plazo de los estudios se observó aumento de **valores de TSH** (>5,5 µU/ml), tanto con febuxostat (5,5%) como con alopurinol (5,8%)<sup>1</sup>.

En la experiencia post-comercialización con febuxostat<sup>1</sup> se han notificado casos de **reacciones de hipersensibilidad graves**, síndrome de Stevens-Johnson y reacciones anafilácticas agudas/shock (frecuencia >1/10.000 a <1/1.000), que en la mayoría de los casos ocurrieron en el primer mes de tratamiento. Algunos de los pacientes tenían historia previa de hipersensibilidad a alopurinol y/o presencia de enfermedad renal. El tratamiento se debe interrumpir inmediatamente si aparecen signos o síntomas de hipersensibilidad grave y no debe ser administrado de nuevo bajo ningún concepto.

## Advertencias y precauciones<sup>1</sup>

- No se recomienda el tratamiento con febuxostat en pacientes con enfermedad cardiaca isquémica o insuficiencia cardiaca congestiva.
- Se recomienda hacer pruebas de función hepática antes de iniciar el tratamiento y repetirlas periódicamente según criterio clínico.
- Se recomienda precaución en caso de alteración de la función tiroidea.
- No se recomienda el febuxostat en pacientes con niveles de urato elevados debido a procesos tumorales o síndrome de Lesch-Nyhan, por falta de experiencia.
- Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas: se ha notificado somnolencia, mareos, parestesia y visión borrosa.

## Uso situaciones especiales<sup>1</sup>

- **Insuficiencia renal (IR) leve-moderada:** no requiere ajuste de dosis. No se han evaluado completamente la eficacia y seguridad en IR grave.
- **Insuficiencia hepática (IH) leve-moderada:** la dosis recomendada en IH leve es de 80 mg. En IH grave no hay datos.
- **Embarazo y lactancia:** no se dispone de datos clínicos.

## Interacciones<sup>1</sup>

- **Mercaptopurina/azatioprina:** puede producirse aumento de la concentración de mercaptopurina o azatioprina. No se recomienda su uso concomitante.
- **Teofilina:** puede producirse aumento de la concentración de teofilina. Se aconseja controlar la concentración de teofilina si se inicia tratamiento con febuxostat.
- **Inductores de la glucuronidación:** los inductores potentes podrían reducir la eficacia del febuxostat. Se recomienda controlar la concentración de ácido úrico en suero 1 o 2 semanas después de iniciar el tratamiento con un inductor potente de la glucuronidación. La interrupción del tratamiento con un inductor podría elevar la concentración plasmática de febuxostat.
- **Colchicina, indometacina, hidroclorotiazida, warfarina, naproxeno y otros inhibidores de la glucuronidación:** no se necesita ajuste de dosis de febuxostat ni del resto de principios activos.

## COSTE (€/ DÍA)



\* Dosis máxima de alopurinol de 800 mg.

## LUGAR EN TERAPÉUTICA

En pacientes con hiperuricemia persistente y gota se instaura el tratamiento hipouricemiante, ya que la disminución de la uricemia por debajo de 6 mg/dl puede prevenir la formación de cristales o bien disolver los existentes y reducir el tamaño de los tofos. Algunos pacientes lo consiguen con modificaciones del estilo de vida, pero la mayoría requieren medicación hipouricemiante<sup>10</sup>.

El tratamiento de elección es el alopurinol, debido a su eficacia, seguridad y coste-efectividad. 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 (repartida en dos tomas). Una limitación del alopurinol es su potencial, aunque muy poco frecuente, síndrome de hipersensibilidad. El tratamiento con alopurinol puede ser difícil de manejar o a veces no puede utilizarse (por ejemplo en pacientes con IR o en pacientes que sufren un rash o una reacción de hipersensibilidad). Para pacientes que no respondan o no toleren el tratamiento con alopurinol la alternativa disponible es la benzbromarona, agente uricosúrico de uso muy restringido por su hepatotoxicidad<sup>11</sup>.

En los ensayos clínicos evaluados<sup>3-5</sup>, febuxostat ha conseguido 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. No ha demostrado ser más eficaz que alopurinol en la disminución de los ataques de gota. Febuxostat presenta un perfil de seguridad similar a alopurinol a corto plazo y los datos a largo plazo, en particular de eventos cardiacos, hepáticos, hematológicos y tiroideos, son limitados. En la experiencia post-comercialización con febuxostat se han notificado casos de reacciones de hipersensibilidad graves<sup>1</sup>.

Todas las referencias bibliográficas están disponibles en el INFORME DE EVALUACIÓN DE FEBUXOSTAT en: <http://www.osakidetza.euskadi.net/cevime/es>