

CENTRO NACIONAL DE FARMACOVIGILANCIA

NOTA INFORMATIVA 10-20

NUEVA INFORMACION DE SEGURIDAD SOBRE FEBUXOSTAT

09 de noviembre de 2020

El Centro Nacional de Farmacovigilancia de la Dirección de Regulación de Productos de Interés Sanitario del Ministerio de Salud, comunica a los profesionales de la salud sobre nueva información de seguridad para los medicamentos que contienen en su formulación el principio activo febuxostat.

El febuxostat está indicado para el tratamiento de la hiperuricemia crónica en adultos en situaciones en las que ya se ha producido depósito de urato (incluyendo los antecedentes o la presencia de tofos y/o artritis gotosa), así como para la prevención y el tratamiento de la hiperuricemia en pacientes adultos sometidos a quimioterapia para neoplasias hematológicas malignas con un riesgo de intermedio a alto de Síndrome de Lisis Tumoral (SLT).

El Febuxostat actúa reduciendo los niveles de ácido úrico en la sangre al ser un inhibidor potente y selectivo de la enzima xantino oxidasa.

La Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA, por sus siglas en inglés) así como la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) comunicaron acerca del aumento en el riesgo de muerte con febuxostat en comparación con otro medicamento para el tratamiento de la gota llamado alopurinol.^{1,2}

Cuando la FDA aprobó el febuxostat en 2009, se incluyó en la información farmacológica una advertencia y precaución respecto de los posibles eventos cardiovasculares en pacientes tratados con febuxostat y a la vez exigió al fabricante del medicamento, en este caso, Takeda Pharmaceuticals, la realización de un ensayo clínico extenso posterior a la autorización de comercialización para evaluar la seguridad cardiovascular del Febuxostat. El ensayo clínico llamado "Seguridad cardiovascular de febuxostat y alopurinol en pacientes con gota y morbilidades cardiovasculares"³ (CARES, por sus siglas en inglés) fue un ensayo

¹ <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/la-fda-agrega-un-recuadro-de-advertencia-por-el-aumento-en-el-riesgo-de-muerte-con-el-medicamento>

² https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2019/NI_MUH_FV-10-2019-febuxostat.htm

³ White WB, Saag KG et al. CARES investigators. Cardiovascular safety of febuxostat or allopurinol in patients with gout. N Engl J Med. 2018;378:1200-1210.



multicéntrico, aleatorizado, doble ciego de resultados cardiovasculares realizado en 6.190 pacientes con gota tratados con febuxostat o alopurinol. El ensayo clínico se realizó en los EE. UU., Canadá y México inició en abril de 2010 y finalizó en julio de 2017. El principal criterio de valoración fue una combinación de importantes eventos cardiovasculares adversos (MACE, por sus siglas en inglés): muerte cardiovascular, infarto del miocardio no mortal, accidente cerebrovascular no mortal y angina inestable con revascularización urgente. Los criterios de valoración secundarios incluyeron los componentes individuales de la combinación de MACE, además de muerte por cualquier causa. El diseño del estudio fue un ensayo de no inferioridad con un margen de no inferioridad de 1.3. Los resultados demostraron que, si bien el estudio cumplió con el margen preespecificado de no inferioridad, hubo un aumento significativo de muerte cardiovascular.

Los resultados en la variable principal del estudio no mostraron diferencias entre febuxostat y alopurinol (10,8% vs 10,4%; HR 1,03; IC 95% 0,87-1,23). Sin embargo, la mortalidad por todas las causas fue significativamente más alta con febuxostat que con alopurinol (7.8% vs. 6.4%; HR 1.22; IC 95% 1.01-1.47) debido principalmente a la mayor mortalidad cardiovascular en el grupo de pacientes tratados con febuxostat (4.3% vs. 3.2%; HR 1.34; IC 95% 1.03-1.73). La tasa de los demás acontecimientos cardiovasculares incluidos en la variable principal fue similar en ambos grupos.

Teniendo en cuenta los resultados obtenidos en este estudio, la FDA y la AEMPS no recomiendan el uso de febuxostat en pacientes con gota y antecedentes de patología cardiovascular grave (p. ej. infarto de miocardio, ictus o angina de pecho inestable), salvo en aquellos casos en los que no sea posible utilizar una terapia alternativa, o determinados pacientes cuyo tratamiento no resulta eficaz o que experimentan efectos secundarios graves con alopurinol.

Ante esta nueva información de seguridad, el Centro Nacional de Farmacovigilancia del Ministerio de Salud recomienda a los profesionales de la salud:

- Reserve el uso de Febuxostat para pacientes que no responden o no pueden tolerar las dosis máximas tituladas de alopurinol, que son intolerantes al alopurinol o para quienes el tratamiento con alopurinol no es aconsejable.
- Monitoree los indicios y síntomas cardiovasculares en pacientes que estén tomando febuxostat
- Aconseje a los pacientes que busquen atención médica inmediatamente si experimentan dolor en el pecho, falta de aliento, ritmo cardíaco rápido o irregular, entumecimiento o debilidad en un lado del cuerpo, mareo, dificultad para hablar o un dolor de cabeza repentino y severo mientras toman Febuxostat.



Así mismo se dan las siguientes recomendaciones especiales para los **pacientes**:

- Informar a su profesional de atención médica si tiene antecedentes de problemas cardíacos o accidente cerebrovascular y discuta los beneficios y riesgos del uso de febuxostat para el tratamiento de la gota.
- Busque atención médica de emergencia inmediatamente si experimenta los siguientes síntomas mientras toma febuxostat:

- Dolor de pecho
- Falta de aliento
- Ritmo cardíaco rápido o irregular
- Entumecimiento o debilidad en un lado del cuerpo
- Mareos
- Dificultad para hablar
- Dolor de cabeza repentino y severo

- No dejar de tomar febuxostat sin primero consultar con su profesional de atención médica, ya que hacerlo puede empeorar la gota que usted padece.
- Hablar con su profesional de atención médica si tiene alguna pregunta o inquietud acerca de febuxostat.
- Además de recomendarle medicamentos para usted, su médico también puede recomendarle una dieta y cambios en el estilo de vida para manejar la gota, como perder peso y comer menos alimentos con alto contenido de purinas. Las purinas son una sustancia natural que se encuentra en algunos alimentos. Cuando el cuerpo descompone las purinas, se produce ácido úrico.

Dado lo anterior, el CNFV ha solicitado actualizar la información de seguridad de dichos medicamentos y se mantendrá en constante búsqueda y revisión de nuevos hallazgos que permitan complementar la nueva información de seguridad comunicada en esta nota informativa.

Los medicamentos registrados en el Ministerio de Salud que contienen en sus formulaciones el principio activo Febuxostat son los siguientes:

Nombre	Registro Sanitario
Adenuric 80 mg	M-FR-14-00265
Adenuric 120 mg	M-FR-14-00261
Adenuric 120 mg Comprimidos Recubiertos con Película	M-DE-20-00127
Adenuric 80 mg Comprimidos Recubiertos con Película	M-DE-20-00117
Febzan 80 Febuxostat Comprimidos Recubiertos 80 mg	M-IN-20-00341



Febuxostein® Febuxostat 80mg Tabletas Recubiertas	M-CR-19-00276
Febuxostein® Febuxostat 120 mg Tabletas Recubiertas	M-CR-19-00275
Goturic (Febuxostat 80mg)	M-GT-20-00053

Finalmente, el CNFV recuerda la **importancia y el deber de reportar** cualquier sospecha de reacción adversa con febuxostat u otros medicamentos, ya sea a través del Sistema de Notificación en Línea llamado Noti-FACEDRA, mediante el siguiente link: <https://www.notificacentoamerica.net> o enviando la Tarjeta Amarilla (formato digital disponible en <http://www.ministeriodesalud.go.cr>) al Centro Nacional de Farmacovigilancia, ubicado en el Ministerio de Salud, San José, Distrito Hospital Calle 16, Avenidas 6 y 8, Cuarto piso del Edificio Norte, Tel/Fax: 2257-20-90



ILEANA
HERRERA
GALLEGOS
(FIRMA)

Firmado digitalmente
por ILEANA HERRERA
GALLEGOS (FIRMA)
Fecha: 2020.11.09
13:12:06 -06'00'

Dra. Ileana Herrera Gallegos
Directora a.i

REGULACIÓN DE PRODUCTOS DE INTERÉS SANITARIO

MVR