

016-23/CNFV/DFV/DNFD
9 de junio de 2023.

Para: PROFESIONALES DE LA SALUD

De: MAGISTRA ELVIA C. LAU R.
Directora Nacional de Farmacia y Drogas



NOTA DE SEGURIDAD DE MEDICAMENTOS

FEBUXOSTAT: CONSEJOS ACTUALIZADOS PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON ANTECEDENTES DE ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR MAYOR. EL CENTRO NACIONAL DE FARMACOVIGILANCIA DE LA DIRECCIÓN NACIONAL DE FARMACIA Y DROGAS DEL MINISTERIO DE SALUD, DÁNDOLE SEGUIMIENTO A LAS ALERTAS Y NOTAS INFORMATIVAS EMITIDAS POR LAS AUTORIDADES REGULADORAS INTERNACIONALES DE REFERENCIA EN MATERIA DE MEDICAMENTOS CONSIDERA PERTINENTE COMUNICARLES LA SIGUIENTE INFORMACIÓN:

La **Autoridad Reguladora de Medicamentos y Productos Sanitario, Reino Unido** informa que tras una revisión de los hallazgos del estudio *FAST* y el asesoramiento del *Grupo Asesor de Expertos en Farmacovigilancia* de la Comisión de Medicamentos Humanos, la información del producto para febuxostat se ha actualizado para incluir los resultados. La información del producto conserva la advertencia sobre trastornos cardiovasculares y ahora recomienda que el tratamiento de pacientes con enfermedades cardiovasculares importantes preexistentes con febuxostat se realice con precaución.

En particular, el tratamiento debe ejercerse con precaución en pacientes con enfermedades cardiovasculares importantes preexistentes con evidencia de una carga alta de cristales de urato y tofos o aquellos que inician una terapia reductora de urato. Los médicos que prescriben deben titular febuxostat adecuadamente para minimizar los brotes de gota después del inicio, minimizando así la inflamación adicional.

Acerca de febuxostat y el tratamiento de la gota:

Febuxostat, en dosis de 80 miligramos (mg) y 120 mg, está indicado para el tratamiento de la hiperuricemia crónica en condiciones en las que ya se ha producido el depósito de urato (incluidos antecedentes o presencia de tofo o artritis gotosa). Febuxostat a una dosis de 120 mg está indicado para la prevención y el tratamiento de la hiperuricemia en pacientes adultos sometidos a quimioterapia por neoplasias hematológicas malignas con riesgo intermedio a alto de síndrome de lisis tumoral. Los consejos de este artículo se relacionan con el tratamiento de la hiperuricemia crónica (gota).

La gota es un tipo de artritis inflamatoria causada por la formación de cristales de urato monosódico dentro y alrededor de las articulaciones, lo que provoca brotes repentinos de dolor intenso, calor e hinchazón. La gota se ha asociado con un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular y mortalidad cardiovascular. Los brotes de gota pueden ocurrir durante el inicio del tratamiento para reducir el urato debido a cambios en los niveles de ácido úrico en suero que resultan en la movilización de urato de los depósitos tisulares. El manejo de los brotes de gota puede requerir el uso de medicamentos antiinflamatorios no esteroideos, colchicina o corticosteroides orales.

Hallazgos detallados del estudio:

Estudio CARES

- En resumen, el estudio CARES fue un ensayo de fase 4, aleatorizado, doble ciego, de no inferioridad en el que participaron pacientes con gota y antecedentes de enfermedades cardiovasculares graves de EE. UU., Canadá y México. Un total de 6190 pacientes fueron aleatorizados para recibir febuxostat o alopurinol y fueron seguidos durante una mediana de 32 meses.
- El criterio principal de valoración de eventos cardiovasculares adversos mayores (MACE, por sus siglas en inglés) se produjo a tasas similares en los grupos de tratamiento con febuxostat y alopurinol (10,8 % frente a 10,4 % de los pacientes, respectivamente; índice de riesgo (HR) 1,03, intervalo de confianza (IC) del 95 %: 0,87 a 1,23).

016-23/CNFV/DFV/DNFD

9 de junio de 2023.

Página 2/4

- ✚ En el análisis secundario, la incidencia de muertes cardiovasculares fue mayor en el grupo asignado a febuxostat que en el grupo asignado a alopurinol (4,3 % frente a 3,2 %, respectivamente; HR 1,34; IC 95 % 1,03 a 1,73). La incidencia de mortalidad por todas las causas también fue mayor en los pacientes asignados a febuxostat que en los asignados a alopurinol (7,8 % frente a 6,4 % respectivamente; HR 1,22; IC del 95 %: 1,01 a 1,47), lo que se debió principalmente a la mayor tasa por muertes cardiovasculares en el grupo de febuxostat.

Estudio FAST

- ✚ El estudio FAST fue un ensayo prospectivo, aleatorizado, abierto, ciego, de no inferioridad, que evaluó el riesgo de eventos cardiovasculares con febuxostat versus alopurinol en 6128 pacientes con gota en el Reino Unido, Dinamarca y Suecia que tenían al menos un factor de riesgo cardiovascular.
- ✚ Los pacientes habían estado recibiendo tratamiento reductor de urato con alopurinol en el momento de la inclusión durante una mediana de 6 años. Antes de la aleatorización, habían recibido dosis optimizadas de alopurinol para reducir la concentración de urato al nivel objetivo de la Alianza Europea de Asociaciones de Reumatología (EULAR) por debajo de 0,357 mmol/L (por debajo de 6 mg/dL).
- ✚ Los resultados del estudio FAST mostraron que febuxostat no fue inferior al tratamiento con alopurinol con respecto al criterio principal de valoración cardiovascular (compuesto de hospitalización por infarto de miocardio no mortal o síndrome coronario agudo con biomarcador positivo; accidente cerebrovascular no mortal o muerte cardiovascular), con una incidencia durante el tratamiento del 5,6 % para febuxostat frente al 7,9 % para alopurinol (HR 0,85, IC del 95 %: 0,70 a 1,03, $p < 0,0001$, no inferior).
- ✚ Los criterios de valoración secundarios para febuxostat frente a alopurinol durante el tratamiento incluyeron muerte cardiovascular 2 % frente a 2,7 % respectivamente, HR 0,91 (0,66–1,27), y muerte por todas las causas 3,5 % frente a 5,7 % respectivamente, HR 0,75 (0,59–0,95) $p < 0,0001$, no inferior.

Recomendaciones a los profesionales de la salud

- ✚ En pacientes con enfermedades cardiovasculares importantes preexistentes, la terapia con febuxostat debe usarse con precaución, particularmente en aquellos con evidencia de una carga alta de cristales de urato y tofos o aquellos que inician una terapia reductora de urato.
- ✚ Después del inicio de febuxostat, los prescriptores deben titular la dosis de febuxostat para minimizar los brotes de gota y la inflamación.
- ✚ Tenga en cuenta que las pautas clínicas para la gota recomiendan que se ofrezca alopurinol como tratamiento de primera línea para las personas con gota que tienen una enfermedad cardiovascular grave.

Recomendaciones a los pacientes

- ✚ Febuxostat se usa para tratar la gota al reducir el exceso de una sustancia química llamada ácido úrico (urato) en el cuerpo, lo que previene los ataques de gota a largo plazo; también se puede usar para tratar y prevenir niveles altos de ácido úrico en la sangre que pueden ocurrir cuando comienza a recibir quimioterapia para el cáncer de la sangre.
- ✚ Si actualmente tiene o ha tenido insuficiencia cardíaca, problemas cardíacos o un derrame cerebral, se recomienda hablar con su médico antes de tomar febuxostat.
- ✚ No se necesita ninguna acción por parte de los pacientes que ya toman febuxostat, pero hable con un profesional de la salud si está preocupado.

016-23/CNFV/DFV/DNFD
9 de junio de 2023.
Página 3/4

Advertencias sobre enfermedades cardiovasculares

En julio de 2019, se recomendó a los profesionales de la salud que eviten el tratamiento con febuxostat en pacientes con enfermedades cardiovasculares importantes preexistentes (por ejemplo, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular o angina inestable), a menos que no haya otras opciones de tratamiento apropiadas. Esto siguió a una revisión de los hallazgos de un ensayo clínico de fase 4 (el estudio CARES1) en pacientes con gota y antecedentes de enfermedad cardiovascular grave. El estudio CARES mostró un mayor riesgo de muerte cardiovascular y de mortalidad por todas las causas en los pacientes asignados a febuxostat que en los asignados a alopurinol.

Ahora se ha concluido otro ensayo sobre la seguridad cardiovascular de febuxostat, el estudio FAST.2 El estudio FAST se llevó a cabo en pacientes del Reino Unido, Dinamarca y Suecia que tenían al menos un factor de riesgo cardiovascular y ya habían sido tratados con alopurinol durante una mediana de duración de 6 años; además, los niveles de urato sérico se controlaron con alopurinol de dosis optimizada antes de la aleatorización. El estudio FAST concluyó que febuxostat no fue inferior a la terapia con alopurinol con respecto al criterio principal de valoración cardiovascular y, a diferencia de los resultados del estudio CARES, que el uso a largo plazo no se asoció con un mayor riesgo de muerte o muerte cardiovascular en comparación con alopurinol.

Situación en Panamá:

En la Dirección Nacional de Farmacia y Drogas, actualmente se encuentran registrados con el principio activo **Febuxostat** los siguientes productos:

| Nombre comercial | Laboratorio Fabricante | País | Registro Sanitario |
|---|-------------------------------|-----------|--------------------|
| Goturic® 80mg tabletas recubiertas | Pharmacross, S.A. | Guatemala | 113808 |
| Adenuric® 80mg comprimido recubierto con película | Menarini-VonHeyden GMBH | Alemania | 108605 |
| Adenuric® 80mg comprimido recubierto con película | Menarini-VonHeyden GMBH | Alemania | 91421 |
| Adenuric® 120mg comprimido recubierto con película | Menarini-VonHeyden GMBH | Alemania | 107610 |
| Goturic® 80mg tabletas recubiertas | Richam Internacional, S.A. | Guatemala | 102782 |
| Urexil® 80mg tabletas recubiertas | Laboratorios Bussie, S.A. | Colombia | 101790 |

Fuente: Base de Datos de Registro Sanitario

A la fecha en el Centro Nacional de Farmacovigilancia (CNFV) se han recibido un (1) reporte de sospecha de reacción adversa a medicamentos asociadas al principio activo **Febuxostat**, en la cual se reportó ataque de gota; sin embargo, ninguna estaba asociada a las advertencias sobre enfermedades cardiovasculares emitidas en esta nota de seguridad.

Mantendremos un seguimiento a este anuncio de seguridad, y cuando exista más información disponible se comunicará.

Acciones del Centro Nacional de Farmacovigilancia

El Centro Nacional de Farmacovigilancia ha publicado varias notas informativas relacionadas a la seguridad del uso de **Febuxostat**, las cuales se encuentran publicadas en la página web del Ministerio de Salud en el link de “Notas de Seguridad de Medicamentos” <http://www.minsa.gob.pa/informacion-salud/alertas-y-comunicados>. Las mismas son las siguientes:

- Nota 0005/CNFV/DNFD del 05 de enero del 2016, titulada “Riesgo de agranulocitosis asociado a Febuxostat”.

016-23/CNFV/DFV/DNFD

9 de junio de 2022.

Página 4/4

- Nota 135/CNFV/DNFD del 22 de diciembre del 2016, titulada "Riesgo potencial de insuficiencia cardíaca asociada al principio activo Febuxostat".
- Nota 133/CNFV/DNFD del 19 de octubre del 2017, titulada "Uloric (Febuxostat): Evaluación del posible riesgo de reacción medicamentosa/erupción cutánea con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)".
- Nota 137/CNFV/DNFD del 20 de octubre del 2017, titulada "Uloric (Febuxostat): Evaluación del posible riesgo de Insuficiencia cardíaca".
- Nota 0199/CNFV/DNFD del 30 de noviembre del 2017, titulada "Uloric (Febuxostat): FDA evalúa el incremento en el riesgo de mortalidad de origen cardíaco".
- Nota 035/CNFV/DNFD del 7 de mayo del 2019, titulada "Uloric (Febuxostat): La FDA agrega advertencia de incremento de riesgo de muerte con Febuxostat".
- Nota 063/CNFV/DNFD del 20 de septiembre del 2019, titulada "Mayor riesgo de muerte cardiovascular y mortalidad en ensayos clínicos con Febuxostat (Adenuric) en pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular mayor".
- Nota 060/CNFV/DNFD del 17 de septiembre del 2019, titulada "Febuxostat no debe ser utilizado en pacientes con gota y antecedentes de patología cardiovascular grave".

Recomendación del Centro Nacional de Farmacovigilancia:

- 1) Solicitar a los Laboratorios fabricantes de los productos que contengan dentro de su formulación el principio activo Febuxostat incluir la información de seguridad descrita en esta nota en la ficha técnica del producto, así como en el prospecto de paciente.

Ante las sospechas de reacciones adversas a medicamentos, y fallas terapéuticas, les recomendamos a los profesionales de la salud notificarlas al CNFV del Ministerio de Salud (Minsa). Teléfono 512-9404; e-mail: fvigilancia@minsa.gob.pa. Para la notificación de sospechas de reacciones adversas a medicamentos se recuerda que está disponible el portal de notificaciones en línea Noti- Facedra (<https://www.notificacentroamerica.net>).

Le solicitamos hacer extensiva esta información a los profesionales sanitarios. Se exhorta a los Profesionales de Salud y a los pacientes a tomar en consideración la información enunciada en esta nota de informativa.

P.D.: El objetivo de esta nota de seguridad es difundir información sobre la seguridad de los medicamentos basados en las comunicaciones de las Agencias Reguladoras Internacionales de Medicamentos. Esta es una traducción del texto original de carácter informativo. Por cualquier incoherencia en el texto, prevalecerá el del texto en su idioma de origen.

Fuentes Bibliográficas:

1. Agencia Reguladora de Medicamentos y Productos Sanitario, Reino Unido [en línea] < <https://www.gov.uk/drug-safety-update/febuxostat-updated-advice-for-the-treatment-of-patients-with-a-history-of-major-cardiovascular-disease#:~:text=In%20July%202019%2C%20we%20advised,other%20therapy%20options%20were%20appropriate.> > [Consultado: 09/06/2023].
2. Base de Datos sobre Notificaciones de Reacciones Adversas de Medicamentos (RAMS) de la Dirección Nacional de Farmacia y Drogas; Ministerio de Salud, Panamá. [Consultada: 09/06/2023].
3. Base de Datos de Registro Sanitario de la Dirección Nacional de Farmacia y Drogas; Ministerio de Salud, Panamá. [Consultada: 09/06/2023.]

SL-----Última Línea-----