

FEBUXOSTAT

Quero González P. Servicio de Farmacia del Hospital de Valdepeñas. Ciudad Real.

Febuxostat es un nuevo antihiperuricémico, inhibidor selectivo de la xantina oxidasa, indicado en el tratamiento de la hiperuricemia crónica en situaciones en las que se ha producido depósito de urato. Se presenta como alternativa en el tratamiento de la hiperuricemia para pacientes que no toleran o en los que está contraindicado alopurinol. La hiperuricemia está presente en aproximadamente un 5% de la población y puede aparecer como consecuencia de la síntesis elevada de uratos y/o reducción en la eliminación de ácido úrico.

INDICACIÓN

Tratamiento de la hiperuricemia crónica en adultos en situaciones en las que se ha producido depósito de urato (incluyendo los antecedentes o la presencia de tofos y/o artritis gotosa)¹.

POSOLÓGIA

La dosis recomendada es de 80 mg al día, con independencia de las comidas. Si el ácido úrico en suero es >6 mg/dl (357 micromoles/l) después de 2-4 semanas, puede considerarse la administración de una dosis de 120 mg una vez al día¹.

Se recomienda una profilaxis de las crisis gotosas durante 6 meses como mínimo¹.

No requiere ajuste de dosis en ancianos, en insuficiencia hepática leve ni en insuficiencia renal leve o moderada¹.

MECANISMO DE ACCIÓN Y FARMACOCINÉTICA

El ácido úrico es el producto final del metabolismo de las purinas en el hombre, donde interviene entre otras la enzima xantina oxidasa (XO).

Febuxostat es un inhibidor no purínico potente y selectivo de las formas oxidada y reducida de la XO¹.

Se administra por vía oral y se absorbe rápidamente (1,0-1,5 horas) en al menos el 85%. Se une a proteínas plasmáticas (más del 99%, principalmente albúmina) y tiene una semivida de eliminación de ocho horas. Es metabolizado en el hígado (sobre todo por glucuronidación, y por reacción oxidativa a través del citocromo P450), los metabolitos presentan circulación entero-hepática y la excreción es renal^{1,2}.

EFICACIA CLÍNICA

La eficacia de febuxostat se ha evaluado en tres ensayos de fase III^{3,4} (dos ensayos pivotaes APEX⁴ y FACT⁵, y un ensayo adicional CONFIRMS⁶), multicéntricos, aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo y con comparador activo (alopurinol). En los ensayos pivotaes la variable principal de eficacia fue la proporción de pacientes con concentraciones séricas de ácido úrico <6 mg/dl en los tres últimos meses. Los pacientes eran adultos con historial de artritis gotosa e hiperuricemia y recibieron tratamiento preventivo de las crisis de gota aguda durante ocho semanas con naproxeno (250 mg/12 horas) o colchicina (0,6 mg/día).

- En el ensayo APEX⁵ se comparó febuxostat en dosis de 80 mg (F80), 120 mg (F120) y 240 mg (F240) una vez al día frente a alopurinol en dosis de 300 mg (A300) una vez al día y placebo (P) durante 28 semanas en 1.072 pacientes.

Los resultados mostraron una tasa de respuesta a la variable principal del 48% (F80), 65% (F120), 69% (F240), 22% (A300) y 0% (P), siendo estadísticamente significativas las diferencias de los grupos F80 y F120 frente a A300 ($p < 0,001$).

- En el ensayo FACT⁶ se comparó febuxostat en dosis de 80 mg (F80) y 120 mg (F120) una vez al día con alopurinol 300 mg (A300) una vez al día durante 52 semanas en 762 pacientes. Los resultados presentaron significativamente una mayor tasa de respuesta con F80 (53%) y F120 (62%) vs A300 (21%).

- El ensayo CONFIRMS⁷ comparó febuxostat en dosis de 40 mg (F40) y 80 mg (F80) una vez al día con alopurinol 300 mg/200 mg (A300/200) una vez al día durante 26 semanas en 2.269 pacientes y la variable principal de eficacia fue la proporción de pacientes con concentraciones séricas de ácido úrico <6 mg/dl en la última visita. Los resultados fueron 45% (F40), 67% (F80) y 42% (A300/200), siendo estadísticamente significativas las diferencias.

Se dispone también de dos estudios abiertos de extensión a largo plazo (EXCELL⁸ y FOCUS⁹).

El estudio EXCELL⁸ de 3 años de duración, abierto, multicéntrico, aleatorizado, controlado con alopurinol, es una extensión de los ensayos APEX y FACT realizado en 1.086 pacientes que completaron uno de los ensayos anteriores. El 39% de los pacientes se retiraron antes de los 3 años, principalmente por efectos adversos (7,2%) y por fracaso del tratamiento (6,4%). El porcentaje de reducción media en la última visita del tratamiento inicial fue de F80 (47%), F120 (53%) y A (32%). Cifras similares a las del estudio CONFIRM.

El estudio FOCUS⁹ de 5 años de duración, multicéntrico es una extensión abierta de otro ensayo clínico fase II, con 116 pacientes que recibieron febuxostat (dosis ajustadas entre 40 y 120 mg una vez al día, aunque la mayoría recibieron dosis de 80 mg una vez al día). A los 5 años solo la mitad de los pacientes continuaron el estudio. El 93% de los pacientes que continuaron el estudio, presentaban concentraciones séricas de ácido úrico >6 mg/dl.

SEGURIDAD

Las reacciones adversas más frecuentes notificadas en los ensayos clínicos fueron: elevación de las enzimas hepáticas (5,0%), diarrea (2,7%), náuseas (1,3%), cefalea (1,2%) y exantema (1,2%). Mayoritariamente fueron de carácter leve o moderado^{1,3}. En general, las crisis agudas de gota se observaron poco después de iniciar el tratamiento y durante los primeros meses. Posteriormente, la frecuencia de crisis agudas de gota disminuye de manera tiempo-dependiente¹.

En los ensayos APEX y FACT se notificaron más eventos cardiovasculares en el grupo de febuxostat^{1,3}.

En la experiencia post-comercialización se han notificado casos de reacciones graves de hipersensibilidad con febuxostat incluyendo síndrome de Stevens-Johnson y reacciones anafilácticas agudas/shock. En la mayoría ocurrieron en el primer mes de tratamiento y en algunos existía historia previa de hipersensibilidad a alopurinol y/o enfermedad renal¹.

Se encuentra **contraindicado** en caso de hipersensibilidad. **No se recomienda** en pacientes con enfermedad cardiaca isquémica, insuficiencia cardiaca congestiva o que curse con niveles altos de uratos (p. ej. tumor maligno) así como en embarazo y lactancia¹⁰.

No debe utilizarse junto a mercaptopurina y azatioprina.

Utilizar con **precaución** en pacientes con alteraciones tiroideas o junto a teofilina¹⁰.

LUGAR EN LA TERAPÉUTICA

Alopurinol es eficaz tanto en los cuadros de sobreproducción de ácido úrico como de excreción deficiente y es el

medicamento más utilizado. Tiene algunas limitaciones importantes en cuanto a utilidad y seguridad, requiriendo una titulación específica de la dosis (100-800 mg/día) y puede producir reacciones dérmicas graves.

Benzbromarona es un antigotoso de acción uricosúrica, utilizado en casos graves sin respuesta o con intolerancia a alopurinol, o en caso de insuficiencia renal. Es un medicamento hepatotóxico.

Febuxostat es un nuevo antihiperuricémico que no requiere un ajuste complicado de la dosis y presenta cierta sospecha de toxicidad cardiovascular que no hace recomendable su uso en pacientes con antecedentes de problemas cardiacos.

CONCLUSIONES

1. Febuxostat no aporta una ventaja significativa en los pacientes que pueden ser controlados a las dosis adecuadas de alopurinol, siendo una opción de mayor coste².
2. Podría ser una alternativa en los pacientes que no responden o no toleran alopurinol¹¹.

Presentaciones: Adenuric® 80 mg/120 mg comprimidos recubiertos con película (40,26 €).

Grupo terapéutico: M04AA: Antigotosos: Inhibidores de la síntesis de ácido úrico.

Condiciones de dispensación: Receta médica. Visado de inspección. Aportación reducida.

COSTE TRATAMIENTO/DÍA COMPARATIVO

Febuxostat 80 mg/día	1,44 €
Colchicina 1 mg/día	0,08 €
Alopurinol 300 mg/día	0,10 €
Benzbromarona 100 mg/día	0,65 €

Fuente: Nomenclátor de Facturación octubre de 2012.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ficha técnica de Adenuric®. Disponible en URL: <http://www.ema.europa.eu>.
2. Peiró AM, Pascual E. Febuxostat, la alternativa con reservas a Alopurinol. Información Terapéutica de la Comunidad Valenciana. 2011; 2 (8): 10-14.
3. Agencia Europea del Medicamento. Comité de Medicamentos de Uso Humano. Informe Público Europeo de Evaluación (EPAR) de Adenuric®. Disponible en http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/000777/WC500021815.pdf. [Consultado el 23/10/2011].
4. Nuevos medicamentos comercializados en España. Febuxostat Panorama Actual del Medicamento 2011; 35 (343):388-396.
5. Schumacher HR Jr, Becker MA, Wortmann RL, et al. Effects of febuxostat versus allopurinol and placebo in reducing serum urate in subjects with hiperuricemia and gout. Arthritis Rheum 2008; 59(11): 1540-8.
6. Becker MA, Schumacher HR, Wortmann RL, et al. Febuxostat compared with allopurinol in patients with hiperuricemia and gout. NEngl J Med 2005; 353(23): 2450-61.
7. Becker MA, Schumacher HR, Espinosa LR, Wells AF, MacDonald P, Lloyd E, Lademacher C. The urate-lowering efficacy and safety of febuxostat in treatment of the hiperuricemia of gout: the CONFIRMS trial. Arthritis Res Ther 2010; 12(2): R63.
8. Becker MA, Schumacher HR, MacDonald PA, et al. Clinical efficacy and safety of successful longterm urate lowering with febuxostat or allopurinol in subjects with gout. J Rheumatol 2009; 36(6): 1273-82.
9. Schumacher HR Jr, Becker MA, Lloyd E, et al. Febuxostat in the treatment of gout: 5-yr findings of the FOCUS efficacy and safety study. Rheumatology (Oxford). 2009; 48(2): 188-94.
10. Febuxostat. Información terapéutica del Sistema Nacional de Salud. Vol 35, N° 2/2011:64.
11. NICE (National Institute of Health and Clinical Excellence) Febuxostat for the Management of the hyperuricaemia in people with gout. August 2011. Disponible en: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/12101/42738/42738.pdf>. [Consultado el 23/10/2011].

Comité de Redacción:

Arroyo Pineda V, Fernández-Corada Sánchez A, Martín Alcalde E, Martínez Cruz S, Pérez Rodríguez I, Rubio Salvador AR, Ortiz Martín T, Sánchez de la Nieta MD, Tejada Cifuentes F, Alonso Moreno FJ, Martínez García R, Flor García A, Lara García-Escribano S, Lara Sánchez C, Jiménez de Andrés E.

Consejo Editorial:

Área de Farmacia, Comisiones de Farmacia y Terapéutica y del Uso Racional del Medicamento de las Áreas de Gestión Integradas y de las Gerencias de Atención Especializada y Primaria de Albacete y Toledo. SESCAM.



Edita SESCAM - Área de Farmacia

Dirección de correo: Eduardo Jiménez de Andrés. Secretaría Comité de Redacción. Área de Farmacia SESCAM.

Avenida Río Guadiana, 4. Toledo 45071. Teléfono: 925/27.41.00 Fax: 925/27.41.44 E-mail: burm@sescam.jccm.es

I.S.S.N.: 1576-2416

D.L.: TO-603-2012