

COMUNICACIÓN DIRIGIDA A PROFESIONALES SANITARIOS

Febuxostat (Adenuric, Febuxostat EFG): incremento de la mortalidad cardiovascular y por cualquier causa en pacientes tratados con febuxostat en el estudio CARES

Junio 2019

Estimado Profesional Sanitario,

De acuerdo con la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) y con la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), los Titulares de la Autorización de Comercialización (TAC) de los medicamentos actualmente comercializados en España que contienen febuxostat (ver anexo), desean informarle de lo siguiente:

Resumen

- **En un estudio clínico (estudio CARES), llevado a cabo en pacientes con gota y antecedentes de enfermedad cardiovascular (CV) grave, se observó un aumento significativo del riesgo de mortalidad por cualquier causa y de muerte por causas CV en pacientes tratados con febuxostat, en comparación con pacientes tratados con alopurinol.**
- **Debe evitarse el tratamiento con febuxostat en pacientes con enfermedad CV grave preexistente (p. ej. infarto de miocardio, accidente cerebrovascular o angina inestable), a menos que otras opciones terapéuticas no sean adecuadas.**

Antecedentes del problema de seguridad

Febuxostat es un inhibidor selectivo no purínico de la xantina oxidasa que presenta actividad antihiperuricémica, reduciendo la formación del ácido úrico.

Febuxostat, a dosis de 80 mg y 120 mg, está indicado en 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).

Además, febuxostat 120 mg está indicado en 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 estudio CARES

El estudio CARES (Cardiovascular safety of febuxostat and allopurinol in patients with gout and cardiovascular comorbidities, TMX-67_301) de fase IV, fue un ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y de no inferioridad, realizado en Estados Unidos, Canadá y México, para evaluar la seguridad CV de febuxostat y alopurinol en pacientes con gota y enfermedades cardiovasculares graves coexistentes. Se reclutaron más de 6.000 pacientes para comparar la seguridad CV de febuxostat frente a alopurinol.

El criterio principal de valoración del ensayo CARES fue el tiempo hasta la primera aparición de acontecimientos adversos cardiovasculares graves (MACE: major adverse cardiovascular events), una variable compuesta por infarto de miocardio no mortal (IM), accidente cerebrovascular (ACV) no mortal, muerte por causas CV y angina inestable con revascularización coronaria urgente. Se analizaron las variables

principal y secundaria según el análisis por intención de tratar (AIT), incluyendo todos los pacientes que habían sido aleatorizados y habían recibido al menos una dosis de la medicación en el estudio doble ciego.

El tratamiento se interrumpió prematuramente en un 56,6% de los pacientes, y un 45% de los mismos no completó todas las visitas del estudio. Se realizó un seguimiento a 6.190 pacientes durante una mediana de 32 meses y la mediana de duración de la exposición fue de 728 días en el grupo tratado con febuxostat (n=3.098) y de 719 días en el grupo tratado con alopurinol (n=3.092).

La variable principal de valoración (MACE) se presentó con una tasa similar en los grupos de tratamiento con febuxostat y alopurinol (10,8% y 10,4% de los pacientes, respectivamente; hazard ratio [HR] 1,03; IC 95% 0,87-1,23).

El análisis de los componentes individuales del MACE (criterio secundario de valoración) mostró que la tasa de muerte por causas CV fue significativamente más alta con febuxostat que con alopurinol (4,3% frente a 3,2%; HR 1,34; IC 95% 1,03-1,73). Las tasas de los otros acontecimientos del MACE fueron similares en el grupo tratado con febuxostat y en el tratado con alopurinol, con los siguientes resultados: IM no mortal 3,6% frente a 3,8%; HR 0,93 IC 95% 0,72-1,21; ACV no mortal 2,3% frente a 2,3% HR 1,01 IC 95% 0,73-1,41; y revascularización urgente debida a angina inestable 1,6% frente a 1,8% HR 0,86 IC 95% 0,59-1,26. La tasa de mortalidad por cualquier causa también fue significativamente más alta con febuxostat que con alopurinol (7,8% frente a 6,4% HR 1,22 IC 95% 1,01-1,47), debido principalmente a la tasa más alta de muerte por causas CV en ese grupo.

Estudio FAST

En Europa, el estudio FAST (Febuxostat vs Allopurinol Streamlined Trial) de fase IV ha sido requerido por las Autoridades sanitarias de la UE para evaluar la seguridad de febuxostat en comparación con alopurinol en pacientes con hiperuricemia crónica sintomática y riesgo CV. El estudio está actualmente en curso y los resultados se esperan para el segundo trimestre de 2020.

La ficha técnica y el prospecto para el paciente se actualizarán para recoger los resultados del estudio CARES e incluir recomendaciones específicas para los médicos prescriptores.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Se recuerda la importancia de notificar las sospechas de reacciones adversas al Sistema Español de Farmacovigilancia a través del Centro Autonómico de Farmacovigilancia correspondiente, (http://www.aemps.gob.es/vigilancia/medicamentosUsoHumano/docs/dir_serfv.pdf) o bien a través del formulario electrónico disponible en el siguiente enlace <https://www.notificaRAM.es>.

Adicionalmente puede notificarlas al Departamento de Farmacovigilancia del TAC correspondiente, a través de los datos de contacto indicados en el Anexo de esta comunicación.

Puntos de contacto de las compañías

Si desea realizar alguna pregunta o requiere información adicional sobre el contenido de esta comunicación, por favor contacte con el Laboratorio Titular a través de los datos de contacto que figuran en el Anexo I de esta comunicación.

Referencias:

[1] White WB, Saag KG, Becker MA, et al. CARES investigators. Cardiovascular safety of febuxostat or allopurinol in patients with gout. *N Engl J Med*. 2018;378(13):1200–1210.

[2] MacDonald TM, Ford I, Nuki G, Mackenzie IS, De Caterina R, Findlay E, et al. Protocol of the Febuxostat versus Allopurinol Streamlined Trial (FAST): a large prospective, randomised, open, blinded endpoint study comparing the cardiovascular safety of allopurinol and febuxostat in the management of symptomatic hyperuricaemia. *BMJ Open* 2014;4(7):e005354.

COMPAÑÍA / MEDICAMENTO

PERSONA DE CONTACTO

LABORATORIOS MENARINI, S.A

- ADENURIC COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELÍCULA (80 y 120 mg)

KRKA FARMACÉUTICA, S.L.

- FEBUXOSTAT KRKA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELÍCULA EFG (80 y 120 mg)

KERN PHARMA, S.L.

- FEBUXOSTAT KERN COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELICULA EFG (80 y 120 mg)

LABORATORIO STADA, S.L.

- FEBUXOSTAT STADA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELÍCULA EFG (80 y 120 mg)

LABORATORIOS CINFA, S.A.

- FEBUXOSTAT CINFA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELICULA EFG (80 y 120 mg)

LABORATORIOS COMBIX, S.L.U.

- FEBUXOSTAT COMBIX COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELICULA EFG (80 y 120 mg)

**SILVIA LUCAS MORENO
RESPONSABLE DE FARMACOVIGILANCIA**

C/ ALFONS XII, 587
08918 BADALONA, BARCELONA
TELF: 93 462 88 00 (EXT. 8393)
EMAIL: slucas@menarini.es
fvigilancia@menarini.es

**MARÍA LÁZARO LÓPEZ
RESPONSABLE DE FARMACOVIGILANCIA**

C/ ANABEL SEGURA 10,
28108 ALCOBENDAS, MADRID.
TELF: +34 689 921 465
EMAIL: maria.lazaro-lopez@krka.biz

**SANDRA CHILLÓN GISMERA
RESPONSABLE DE FARMACOVIGILANCIA**

POL. IND. COLON II, C/ VENUS, 72
08228 TERRASSA, BARCELONA
TELF: + 34 93 700 2525
EMAIL: farmacovigilancia@kernpharma.com

**DANIEL MAGDALENO URRUTIA
RESPONSABLE DE FARMACOVIGILANCIA**

FREDERIC MOMPOU, 5
08960 SANT JUST DESVERN, BARCELONA
TELF: +34 934738889
FAX: +34 934737495
EMAIL: farmacovigilancia@stada.es

**OLGA MARISCAL FERNÁNDEZ
QPPV / RESPONSABLE DE FARMACOVIGILANCIA**

TRAVESÍA DE RONCESVALLES 1,
POLÍGONO DE OLLOKI, 31699 OLLOKI (NAVARRA)
TELF: +34 948 007 219
EMAIL: farmacovigilancia@cinfa.com

**ANA I. SOLÓRZANO CASADO
RESPONSABLE DE FARMACOVIGILANCIA. EU QPPV**

C/ BADAJOZ 2, EDIF. 2. 28223 POZUELO DE ALARCÓN, MADRID
TELF: +34 91 490 4251
EMAIL: farmacovigilancia@combix.es

COMPAÑÍA / MEDICAMENTO

PERSONA DE CONTACTO

MABO FARMA S.A.

- FEBUXOSTAT MABO COMPRIMIDOS
RECUBIERTOS CON PELÍCULA EFG (80 mg)

RATIOPHARM ESPAÑA, S.A.

- FEBUXOSTAT RATIOPHARM COMPRIMIDOS
RECUBIERTOS CON PELÍCULA EFG (80 Y 120 MG)

SANDOZ FARMACÉUTICA. S.A.

- FEBUXOSTAT SANDOZ COMPRIMIDOS
RECUBIERTOS CON PELÍCULA EFG (80 Y 120 MG)

TEVA PHARMA, S.L.U.

- FEBUXOSTAT TEVA COMPRIMIDOS
RECUBIERTOS CON PELÍCULA EFG (80 Y 120 MG)

MARÍA JOSÉ MENÉS VÁZQUEZ RESPONSABLE DE FARMACOVIGILANCIA

CALLE REJAS 2 PLANTA 1, 28821 COSLADA,
MADRID.

TELF: +34 91 037 64 85

EMAIL: drugsafety@mabofarma.com

REGINA ROMERO SANLIER-LAMARCK SPAIN LOCAL SAFETY OFFICER-PERSONA DE CONTACTO DE FARMACOVIGILANCIA

C/ ANABEL SEGURA 11, EDIFICIO ALBATROS B,
1ª PLANTA, 28108 ALCOBENDAS, MADRID

TELF: + 34 91 535 91 80

FAX: +34 91 653 98 89

EMAIL: regina.romero@tevae.com
safety.spain@tevaeu.com

ALBERTO DUQUE, MD COUNTRY PATIENT SAFETY HEAD

GRAN VÍA DE LES CORTS CATALANES, 764
08012 BARCELONA

TELF: 900353036

EMAIL: alberto.duque@novartis.com

REGINA ROMERO SANLIER-LAMARCK SPAIN LOCAL SAFETY OFFICER-PERSONA DE CONTACTO DE FARMACOVIGILANCIA

C/ ANABEL SEGURA 11, EDIFICIO ALBATROS B,
1ª PLANTA, 28108 ALCOBENDAS, MADRID

TELF: + 34 91 535 91 80

FAX: +34 91 653 98 89

EMAIL: regina.romero@tevae.com
safety.spain@tevaeu.com