

063/CNFV/DFV/DNFD
20 de septiembre del 2019.

Para: **PROFESIONALES DE LA SALUD**

De: **LICENCIADA ELVIA LAU**
Directora Nacional de Farmacia y Drogas



NOTA DE SEGURIDAD DE MEDICAMENTOS

MAYOR RIESGO DE MUERTE CARDIOVASCULAR Y MORTALIDAD EN ENSAYOS CLÍNICOS CON FEBUXOSTAT (ADENURIC) EN PACIENTES CON ANTECEDENTES DE ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR MAYOR

EL DEPARTAMENTO DE FARMACOVIGILANCIA DE LA DIRECCIÓN NACIONAL DE FARMACIA Y DROGAS DEL MINISTERIO DE SALUD, DÁNDOLE SEGUIMIENTO A LAS ALERTAS Y NOTAS INFORMATIVAS EMITIDAS POR AUTORIDADES REGULATORIAS INTERNACIONALES EN MATERIA DE MEDICAMENTOS CONSIDERA PERTINENTE COMUNICARLES LA SIGUIENTE INFORMACIÓN:

La **Agencia de Medicamento del Reino Unido**, (GOV-UK, por sus siglas en inglés) comunica que se debe evitar el tratamiento con febuxostat en pacientes con enfermedad cardiovascular mayor preexistente (por ejemplo, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular o angina inestable), a menos que no sean apropiadas otras opciones de terapia. Los resultados de un estudio clínico de fase 4 (el estudio CARES) en pacientes con gota y antecedentes de enfermedad cardiovascular mayor muestran un mayor riesgo de muerte relacionada con la enfermedad cardiovascular y de mortalidad por todas las causas en los pacientes asignados al febuxostat que en los asignados al alopurinol.

Consejo para profesionales de la salud:

- ❖ Evite el tratamiento con febuxostat en pacientes con enfermedad cardiovascular mayor preexistente (por ejemplo, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular o angina inestable), a menos que no sean apropiadas otras opciones de terapia.
- ❖ Tenga en cuenta las pautas clínicas para la gota, que recomiendan el tratamiento con febuxostat solo cuando no se tolera o contraindica alopurinol.

Diseño del estudio CARES

El estudio CARES (ClinicalTrials.gov NCT01101035) fue un ensayo de fase 4, aleatorizado, doble ciego, de no inferioridad que reclutó a pacientes con gota y antecedentes de enfermedad cardiovascular mayor de Estados Unidos, Canadá y México.

El objetivo primario fue el tiempo hasta la primera aparición de Eventos Adversos Cardiovasculares Mayores (MACE), un infarto de miocardio no mortal, accidente cerebrovascular no mortal, muerte cardiovascular y angina inestable con revascularización coronaria urgente. El análisis de resultados fue para pacientes que habían recibido al menos una dosis del tratamiento asignado al azar.

Resultados del estudio CARES

En general, el 57% de los pacientes interrumpieron prematuramente el tratamiento de prueba y el 45% de los pacientes no completaron todas las visitas de prueba; 6.190 pacientes fueron seguidos durante una mediana de 32 meses. La mediana de la duración de la exposición fue de 728 días para los pacientes en el grupo de febuxostat (n = 3,098) y 719 días en el grupo de alopurinol (n = 3,092).

El criterio de valoración primario de MACE se produjo a tasas similares en los grupos de tratamiento con febuxostat y alopurinol (10.8% versus 10.4% de los pacientes, respectivamente; cociente de riesgos 1.03, intervalo de confianza [IC] del 95% 0.87–1.23).

063/CNFV/DFV/DNFD
20 de septiembre del 2019.
Página 2/3

En el análisis secundario, la incidencia de muertes cardiovasculares fue mayor en el grupo asignado al febuxostat que en el grupo asignado al alopurinol (4.3% versus 3.2%, respectivamente; razón de riesgo 1.34, IC 95% 1.03-1.73). La incidencia de mortalidad por todas las causas también fue mayor en pacientes asignados a febuxostat que en aquellos asignados a alopurinol (7.8% versus 6.4% respectivamente; razón de riesgo 1.22, IC 95% 1.01–1.47), que se debió principalmente a la mayor tasa de muertes cardiovasculares en el grupo de febuxostat. Para otros hallazgos del ensayo, ver hallazgos publicados.

Revisión de riesgo de la Unión Europea después del estudio CARES

Una revisión de la Unión Europea de los resultados del estudio CARES y su impacto en la seguridad del febuxostat ha recomendado evitar el febuxostat en pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular grave. Se ha enviado una carta a los profesionales de la salud relevantes. El resumen de las características del producto y el folleto de información para el paciente se está actualizando para reflejar los resultados del estudio CARES.

El estudio europeo FAST de fase 4 está evaluando la seguridad cardiovascular del febuxostat y el alopurinol. Un Comité de Monitoreo de Datos independiente ha revisado y evaluado regularmente los datos no cegados del estudio FAST y tiene la autoridad para suspender el estudio en función de la evaluación de beneficios y riesgos. Los resultados del estudio FAST se esperan para 2020.

Se recomienda a los pacientes que toman febuxostat que se comuniquen con su profesional de la salud si les preocupa su medicamento.

Situación en Panamá:

En la actualidad en la Dirección Nacional de Farmacia y Drogas, se encuentran registrados productos comerciales que contienen como principio activo febuxostat. A la fecha el Centro Nacional de Farmacovigilancia (CNFV) no ha recibido reportes de sospecha de reacciones adversas sobre muerte asociadas a Febuxostat; sin embargo, mantendremos un seguimiento al anuncio de seguridad realizado por Agencia Reguladora de Medicamentos del Reino Unido, y cuando exista mayor 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”.
- 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”.

063/CNFV/DFV/DNFD
20 de septiembre del 2019.
Página 2/3

- 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".

Ante las sospechas de reacciones adversas, y falla terapéuticas, les recomendamos a los profesionales sanitarios notificarlas al CNFV del Ministerio de Salud (MINSa). Teléfono 512-9404; e-mail: fvigilancia@minsa.gob.pa. 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 seguridad.

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 de Medicamentos del Reino Unido (GOV.UK), Unión Europea [en línea] <<https://www.gov.uk/drug-safety-update/febuxostat-adenuric-increased-risk-of-cardiovascular-death-and-all-cause-mortality-in-clinical-trial-in-patients-with-a-history-of-major-cardiovascular-disease>> [consultado: 20-09-2019]
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: 23/09/19.]

SL -----última línea-----