



JRS/CMC/CLS  
H

Santiago, 13 de Agosto de 2012

## NOTA INFORMATIVA DE SEGURIDAD SOBRE FEBUXOSTAT

### Riesgo de reacciones de hipersensibilidad grave con Febuxostat

Febuxostat es un medicamento de reciente introducción en el país, aprobado para el tratamiento de la hiperuricemia crónica en pacientes con gota, en situaciones en las que ya se ha producido deposición de urato (incluyendo antecedentes o presencia de tofos y/o artritis gotosa)<sup>1</sup>. Se clasifica como un inhibidor selectivo de Xantino Oxidasa (XO) no análogo de la purina<sup>2</sup>, y entre sus características se describe que se metaboliza principalmente en el hígado y que sus perfiles farmacocinéticos y farmacodinámicos no se ven afectados por la edad o por cuadros de insuficiencia hepática o renal leve a moderada<sup>3</sup>. En Chile existen tres productos farmacéuticos que contienen febuxostat como principio activo, que corresponden a distintas presentaciones de un mismo nombre comercial<sup>1</sup>.

Recientemente, la Agencia de medicamentos del Reino Unido, Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA), informó haber enviado una carta a los profesionales sanitarios de dicho país, informando de casos poco frecuentes, pero graves, de reacciones de hipersensibilidad con febuxostat, incluyendo síndrome de Stevens-Johnson y shock anafiláctico agudo<sup>4</sup>. De acuerdo a la agencia, las reacciones se produjeron, en la mayoría de los casos, durante el primer mes de tratamiento y, en algunos de los pacientes que experimentaron hipersensibilidad a febuxostat, pero no en todos ellos, se informó de una historia previa de hipersensibilidad a alopurinol y/o enfermedad renal. En este comunicado, se reforzaron las recomendaciones hechas en la carta enviada a los profesionales, que son:

- El tratamiento con febuxostat debería interrumpirse inmediatamente si se presentan signos o síntomas de reacciones de hipersensibilidad graves; la retirada precoz del medicamento se asocia con un mejor pronóstico del cuadro.
- Si alguna vez un paciente ha desarrollado una reacción de hipersensibilidad con febuxostat, incluyendo síndrome Stevens-Johnson, no se le debe volver a administrar este medicamento.
- La mayoría de los casos de hipersensibilidad a febuxostat se producen durante el primer mes de tratamiento.
- Los pacientes deben ser advertidos acerca de los signos y síntomas de hipersensibilidad grave o síndrome de Stevens-Johnson. Ellos incluyen: erupción maculopapular infiltrada; erupciones generalizadas o exfoliativas, lesiones en la piel, edema facial, fiebre, alteraciones hematológicas como trombocitopenia, compromiso de un único órgano o multiorgánico (hígado y riñón, incluyendo nefritis tubulointersticial), erupciones progresivas en la piel asociadas con ampollas o lesiones de mucosas e irritación de los ojos.



- Una historia de hipersensibilidad previa a alopurinol y/o una enfermedad renal, pueden indicar un potencial de hipersensibilidad a febuxostat.

La misma información anterior fue recogida en el número de Junio de la revista Drug Safety<sup>5</sup>.

El síndrome de Stevens-Johnson es un tipo de reacción de hipersensibilidad que se presenta en respuesta a medicamentos, infecciones o enfermedad. Es un cuadro grave que se manifiesta con malestar general, fiebre, prurito, dolores articulares y lesiones cutáneas múltiples, que comienzan rápidamente y pueden diseminarse, localizándose preferentemente en la parte superior del cuerpo, piernas, brazos, palmas, manos o pies, pero también pueden comprometer la cara o los labios y generalmente son de distribución simétrica. Puede comprometer órganos internos y suele dejar al paciente expuesto a infecciones, por lo que requiere atención médica inmediata<sup>6</sup>.

La reacción anafiláctica es una reacción alérgica sistémica severa de inicio súbito, que dura habitualmente menos de 24 horas e involucra uno o más órganos y produce síntomas como edema laríngeo, urticaria, estridor, angioedema, obstrucción de la vía aérea inferior, vómitos, diarrea, hipotensión o colapso cardiocirculatorio<sup>7</sup>. Es una situación clínica grave, que amenaza la vida.

En la base de datos del Centro Nacional de Farmacovigilancia, no se han registrado notificaciones de sospechas de reacciones adversas asociadas al uso de febuxostat<sup>8</sup>. Cabe señalar, sin embargo, que estos productos son de reciente comercialización en el mercado nacional y que dos de ellos se autorizaron el año 2011, mientras que el tercero se aprobó recién en mayo de 2012<sup>1</sup>.

Dado que los efectos descritos para febuxostat son efectos graves y potencialmente fatales (síndrome de Stevens-Johnson y shock anafiláctico agudo), y ellos actualmente no están adecuadamente descritos en los folletos a médico y paciente de los productos farmacéuticos que lo contienen, el Instituto de Salud Pública ha decidido emitir una resolución modificando los folletos de información al profesional y al paciente, incluyendo información de seguridad en la sección Advertencias. En la información dirigida a los médicos, se incluye lo siguiente:

- Se han reportado reacciones de hipersensibilidad graves con febuxostat, incluyendo síndrome de Stevens Johnson y reacciones agudas tipo shock anafiláctico.
- El tratamiento con febuxostat debe interrumpirse inmediatamente si se presentan signos o síntomas de reacciones graves de hipersensibilidad; la pronta retirada del medicamento se asocia con un mejor pronóstico. La mayoría de los casos de hipersensibilidad se producen al parecer durante el primer mes de tratamiento.
- Si un paciente ha desarrollado reacciones de hipersensibilidad asociadas al uso de febuxostat, el medicamento no se le debe volver a administrar. Algunos de los pacientes que experimentaron reacciones de hipersensibilidad tenían un historial previo de hipersensibilidad a alopurinol y/o enfermedad renal; por lo

tanto, la historia previa de hipersensibilidad a alopurinol y/o enfermedad renal puede indicar hipersensibilidad potencial a febuxostat.

- Los pacientes deben ser advertidos de los signos y síntomas de hipersensibilidad grave, incluyendo síndrome de Stevens Johnson. Éstas incluyen, erupción maculopapular infiltrada, rashes generalizados o exfoliativos, lesiones a la piel, edema facial, fiebre, problemas hematológicos tales como trombocitopenia, compromiso orgánico o multiorgánico (incluidos hígado y riñón, nefritis túbulo-intersticial), rash a la piel progresivo asociado con ampollas e irritación ocular.

Por otra parte, en la información dirigida al paciente, se indica que:

- Se han reportado reacciones de hipersensibilidad graves con febuxostat, incluyendo los cuadros denominados síndrome de Stevens Johnson y shock anafiláctico agudo. En caso que usted experimente algún síntoma que le haga pensar que pudiera estar en riesgo de desarrollar estos cuadros, comuníquese a su médico inmediatamente. Entre estos síntomas están: erupción a la piel, rash cutáneo y exfoliación (desprendimiento) de la piel, lesiones a la piel, edema facial (hinchazón de cara), fiebre, irritación ocular, dificultad respiratoria, malestar general.

La seguridad de este medicamento continuará siendo monitorizada y se comunicará oportunamente cualquier nueva información al respecto. Conforme a lo anterior, se recuerda a todos los profesionales de la salud que deben notificar al Subdepartamento Farmacovigilancia de la Agencia Nacional de Medicamentos – ANAMED - del Instituto de Salud Pública de Chile, toda sospecha de reacción adversa asociada a productos farmacéuticos que contengan febuxostat o cualquier otro medicamento.



#### Referencias:

1. Base de Datos Institucional GICONA.
2. Rxlist. The Internet Drug Index. [Consultado el 19.06.2012]. <http://www.rxlist.com/revlimid-drug.htm>.
3. Jackson et al. The efficacy and safety of febuxostat for urate lowering in gout patients  $\geq 65$  years of age. BMC Geriatrics 2012, 12:11.
4. MHRA. Direct Healthcare Professional Communication on the association of the risk of serious hypersensitivity reactions, including Stevens-Johnson syndrome and acute anaphylactic reaction/shock, with Adenuric<sup>®</sup> (febuxostat).18.05.2012.



5. A3 Febuxostat (Adenuric▼): stop treatment if signs or symptoms of serious hypersensitivity (eg, serious skin reactions or systemic hypersensitivity) occur. Drug Safety Update June 2012 vol 5, issue 11: A3
6. Medline Plus. <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/000851.htm>
7. Talesnik E. Nueva nomenclatura de las enfermedades alérgicas. Su aplicación a la práctica pediátrica. Rev. chil. pediatr. v.77 n.3 Santiago jun. 2006
8. Base de datos de sospechas de reacciones adversas. Centro Nacional de Farmacovigilancia. Consultada 28.06.2012.