

OVIEDO

17-20 Noviembre 2010

Auditorio-Palacio de Congresos
"Príncipe Felipe"



SOCIEDAD ESPAÑOLA DE MEDICINA INTERNA
LA VISIÓN GLOBAL DE LA PERSONA ENFERMA

FEBUXOSTAT:
LEFLOXOLAM:
INHIBIDOR SELECTIVO DE
INHIBIDOR SELECTIVO DE
LA XANTINO-OXIDASA
LA XANTINO-OXIDASA
(SIXO)
(SIXO)

Fernando Perez Ruiz, Doctor en Medicina
Especialista en Reumatología
Servicio de Reumatología
Hospital de Cruces, Vizcaya

Conflictos de interés

Consultor

- Ardea Biosciences
- Menarini
- Metabolex
- Novartis
- Pfizer

Ponente

- Abbott
- Ardea Biosciences
- Menarini
- Novartis

Investigador Principal

- Ardea Biosciences
- Novartis
- Pfizer
- Sanofi

**EULAR evidence based recommendations for gout.
Part II: Management. Report of a task force of the
EULAR Standing Committee For International
Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT)**

W Zhang, M Doherty, T Bardin, E Pascual, V Barskova, P Conaghan, J Gerster, J Jacobs, B Leeb, F Lioté, G McCarthy, P Netter, G Nuki, F Perez-Ruiz, A Pignone, J Pimentão, L Punzi, E Roddy, T Uhlig and I Zimmermann-Gòrska

Ann Rheum Dis 2006;65;1312-1324; originally published online 17 May 2006;
doi:10.1136/ard.2006.055269

Siempre persiga un tratamiento óptimo

- Combine
 - Cambios en hábitos y fármacos
 - reducción de la uricemia
- Considere
 - Extensión del depósito de urato
 - Uricemia basal
 - Número de ataques previos
 - Co-morbilidades

Diana terapéutica de uricemia

Arthritis & Rheumatism (Arthritis Care & Research)
Vol. 57, No. 7, October 15, 2007, pp 1324–1328
DOI 10.1002/art.23007
© 2007, American College of Rheumatology

REVIEW ARTICLE

Lowering Serum Uric Acid Levels: What Is the Optimal Target for Improving Clinical Outcomes in Gout?

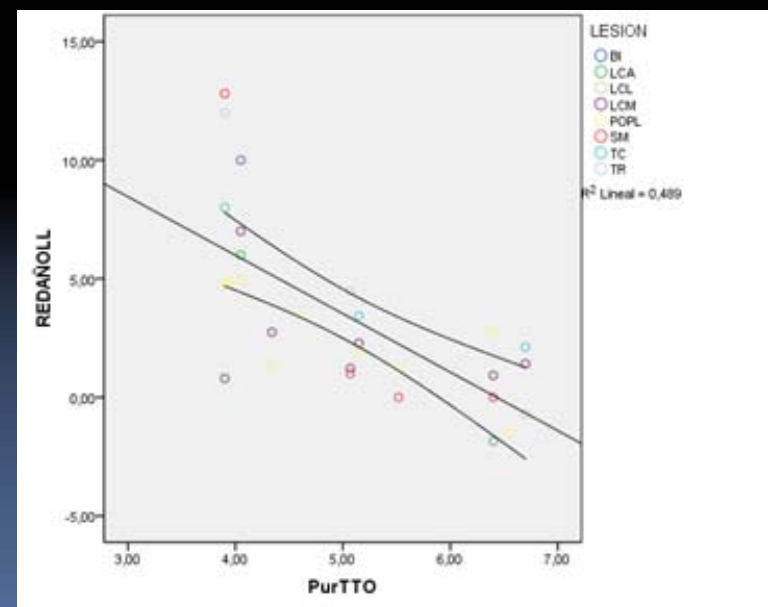
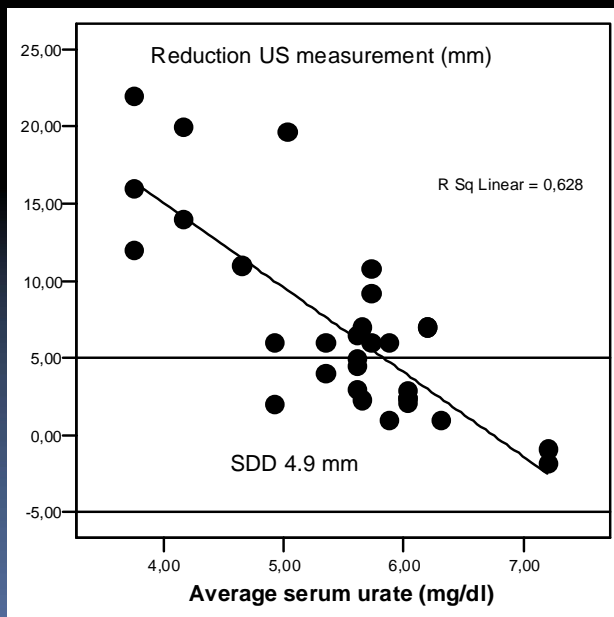
FERNANDO PEREZ-RUIZ¹ AND FRÉDÉRIC LIOTÉ²

It should be recognized, however, that 6 mg/dl is, in effect, an arbitrary target level. Although clinical outcomes are consistently better in patients with sUA levels ≤ 6 mg/dl than in patients with levels >6 mg/dl, there is a lack of data on whether or not 6 mg/dl is a better cutoff than any other level below the MSU saturation point. There is evidence that the lower the sUA level, the better the outcome (16,29), but formal evaluations of the benefits and risks associated with cutoff levels <6 mg/dl are currently lacking.

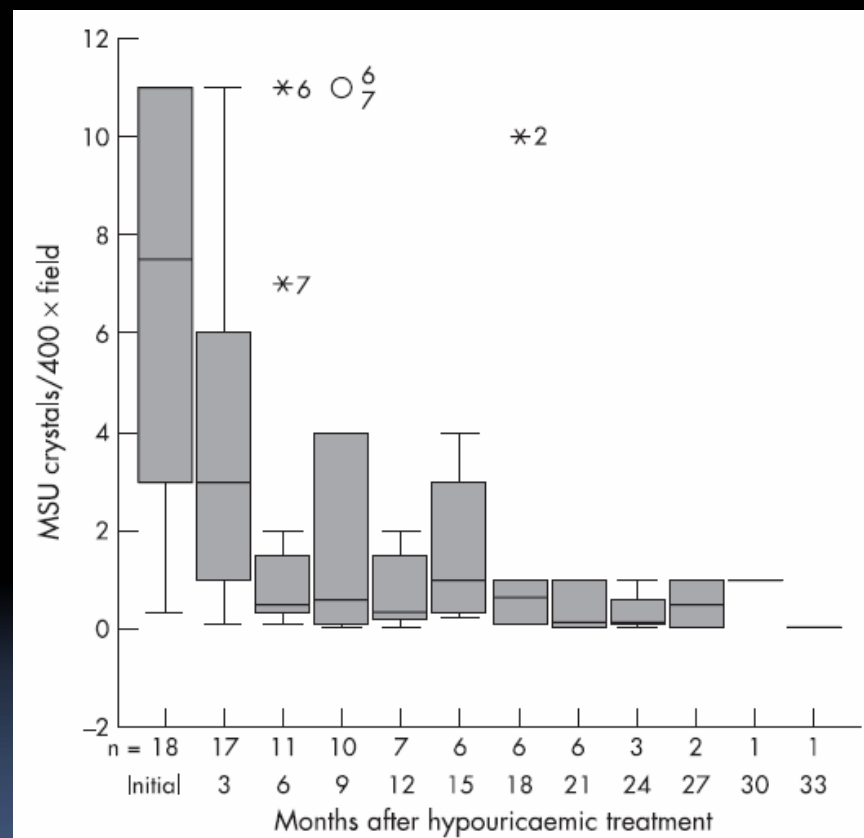
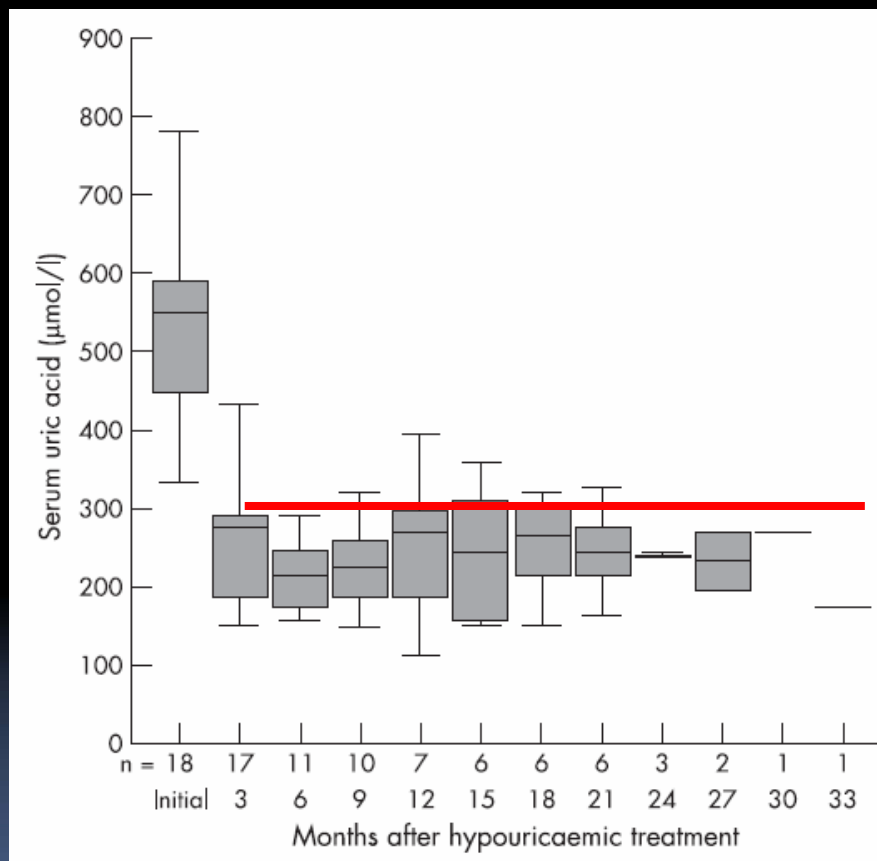
In clinical practice, the therapeutic target sUA level should be appropriate to the individual patient. Based on the currently available evidence, and in accordance with current guidelines, it seems appropriate that the initial target for most patients should be ≤ 6 mg/dl. To benefit the individual patient, particularly those with severe gout, reducing sUA levels as far as possible with ULT, as long as it is still tolerated, can be considered. Appropriate doses of

El objetivo final es CURAR la gota

- Conseguir niveles de uricemia
- Mantenidos
- A largo plazo
- Por debajo del nivel de saturación
 - < 6 mg/dL

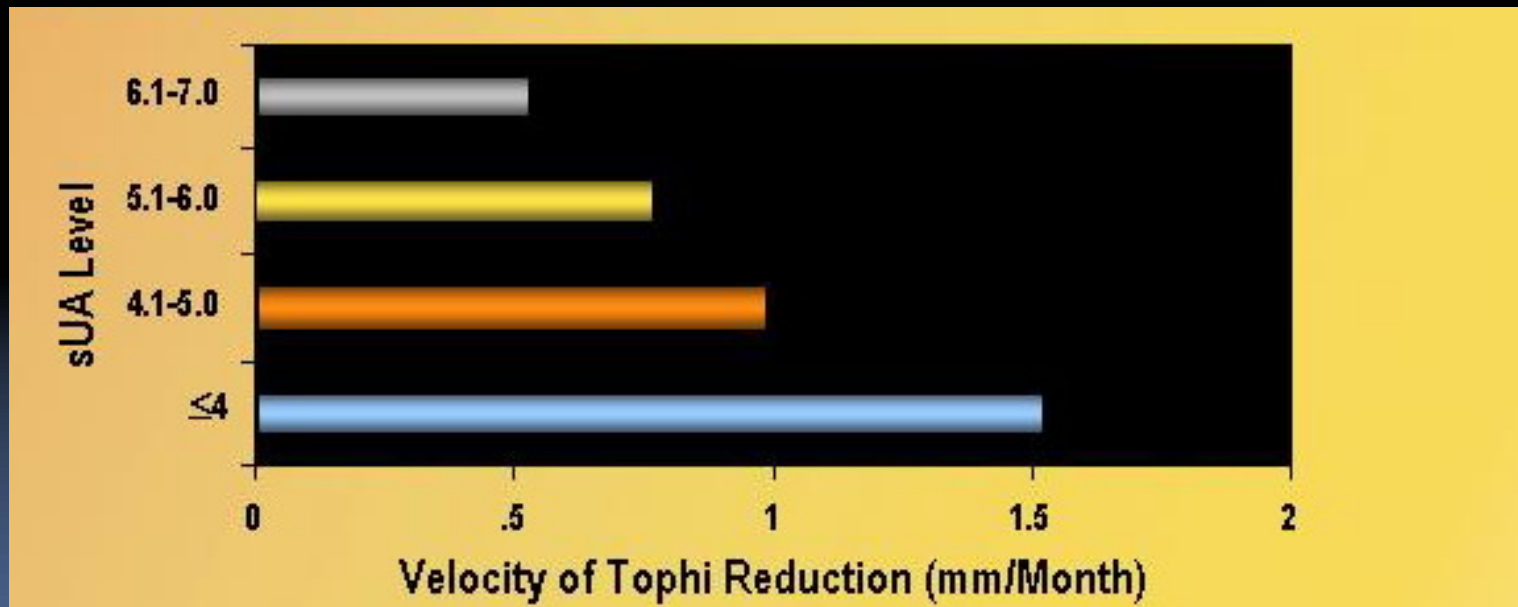


Disolución de los cristales



Cuanto más bajo, mejor

- Considere
 - Uricemia diurna más baja en depósitos extensos
 - Dependiente de las características del paciente



Urol

ROVI

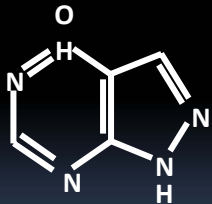
GRANULADO EFERVESCENTE

Enérgico disolvente del ácido úrico

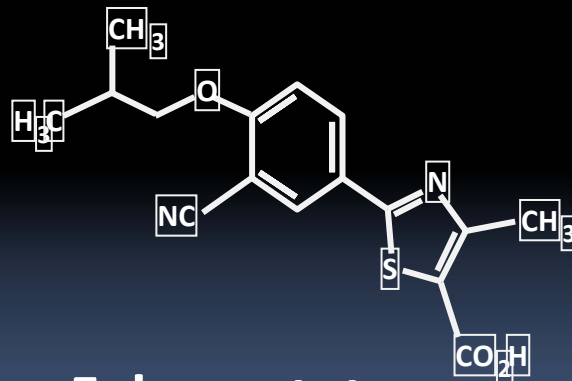
Agradable al beber, no ocasiona molestias gástricas, calma

Febuxostat: farmacodinámica

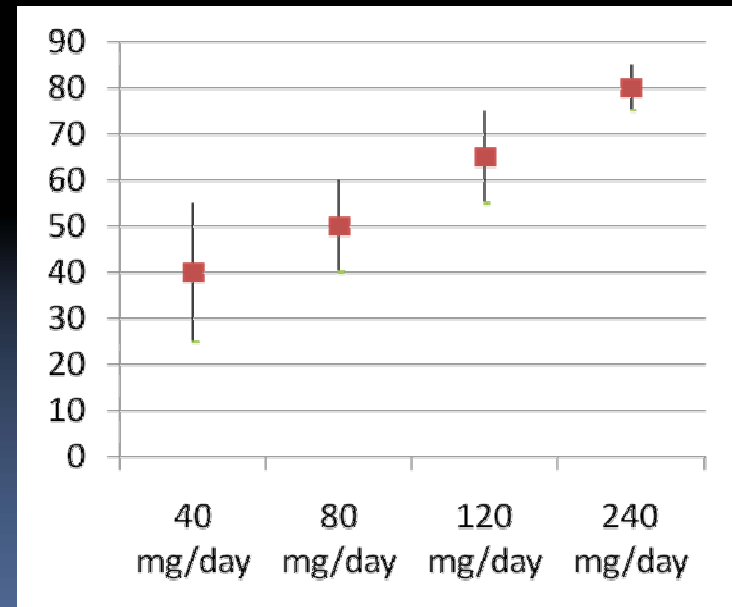
- Compuesto no purínico
- Inhibidor selectivo de la XO (SIXO)
 - Inhibe ambas (oxidada y reducida) isoformas
 - Reducción lineal e intensa de la uricemia, dosis-dependiente



Allopurinol



Febuxostat



Febuxostat: farmacocinética

- **Biodisponibilidad**
 - > 80% PO, T_{max}: 1.0-1.5 hora, t_{1/2}: 5-8 horas
 - No alterada por la ingesta de antiácidos o comida
- **Metabolismo**
 - Hepático, excreción como metabolitos inactivos
 - Renal y hepática
- **Sin interacciones relevantes con**
 - Tiazidas
 - Anticoagulantes
 - AINE
 - Colchicina
- **Sin cambios PK relevantes en presencia de**
 - Disfunción renal leve-moderada (ClCr > 30 ml/min)
 - Disfunción hepática leve (Child A)

RESUMEN DE DESARROLLO CLÍNICO

Ensayos Fase II

Ensayo 004
153 pacientes
1 mes

FOCUS
Ensayo de extensión abierta
116 pacientes
5 años

Ensayos Fase III

APEX
1.072 pacientes
6 meses

FACT
760 pacientes
1 año

CONFIRMS
2.269 pacientes
6 meses

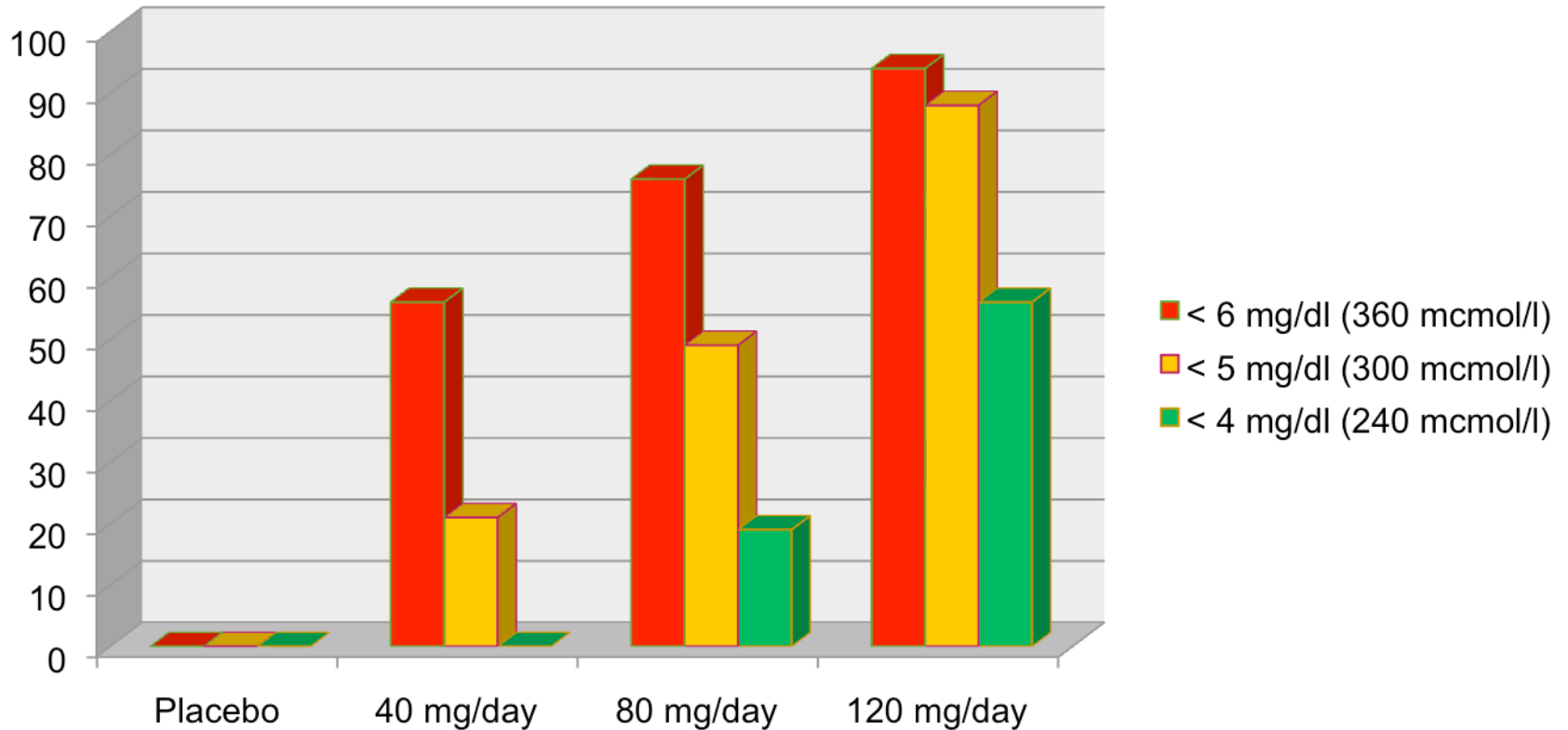
EXCEL
Extensión abierta
1.086 pacientes
3 años

Becker MA. *Arthritis Rheum* 2005; 52:916-23.
Becker MA. *N Engl J Med* 2005;353:2450-61.
Schumacher HR. *Arthritis Rheum* 2008;59:1540-8.
Schumacher HR. *Rheumatol* 2009;48:188-94.
Becker MA. *J Rheumatol* 2009;36:1273-82.
Becker MA. *Arthritis Res Ther* 2010; 12: R63

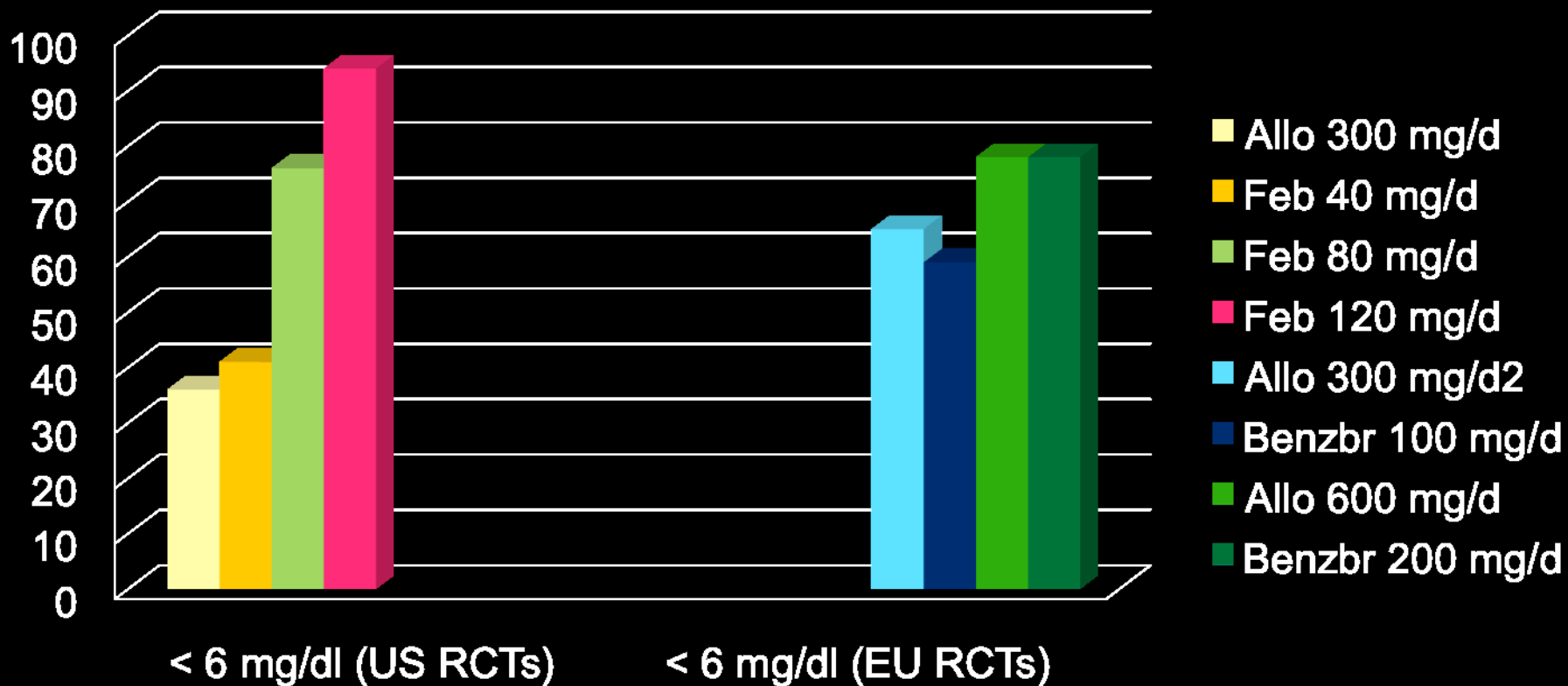
ENSAYOS FASE III: POBLACIÓN

- Predominio masculino (94%)
- Media de ≥ 10 años de evolución
- 63%: sobrepeso u obesidad ($BMI > 30 \text{ Kg/m}^2$)
- 50%: hipertensión arterial
- 38%: hiperlipidemia
- 23%: tofos subcutáneos
- Uricemia media basal: 9,97 mg/dl

Porcentaje de pacientes con uricemia < 6 mg/dl en 4ª semana

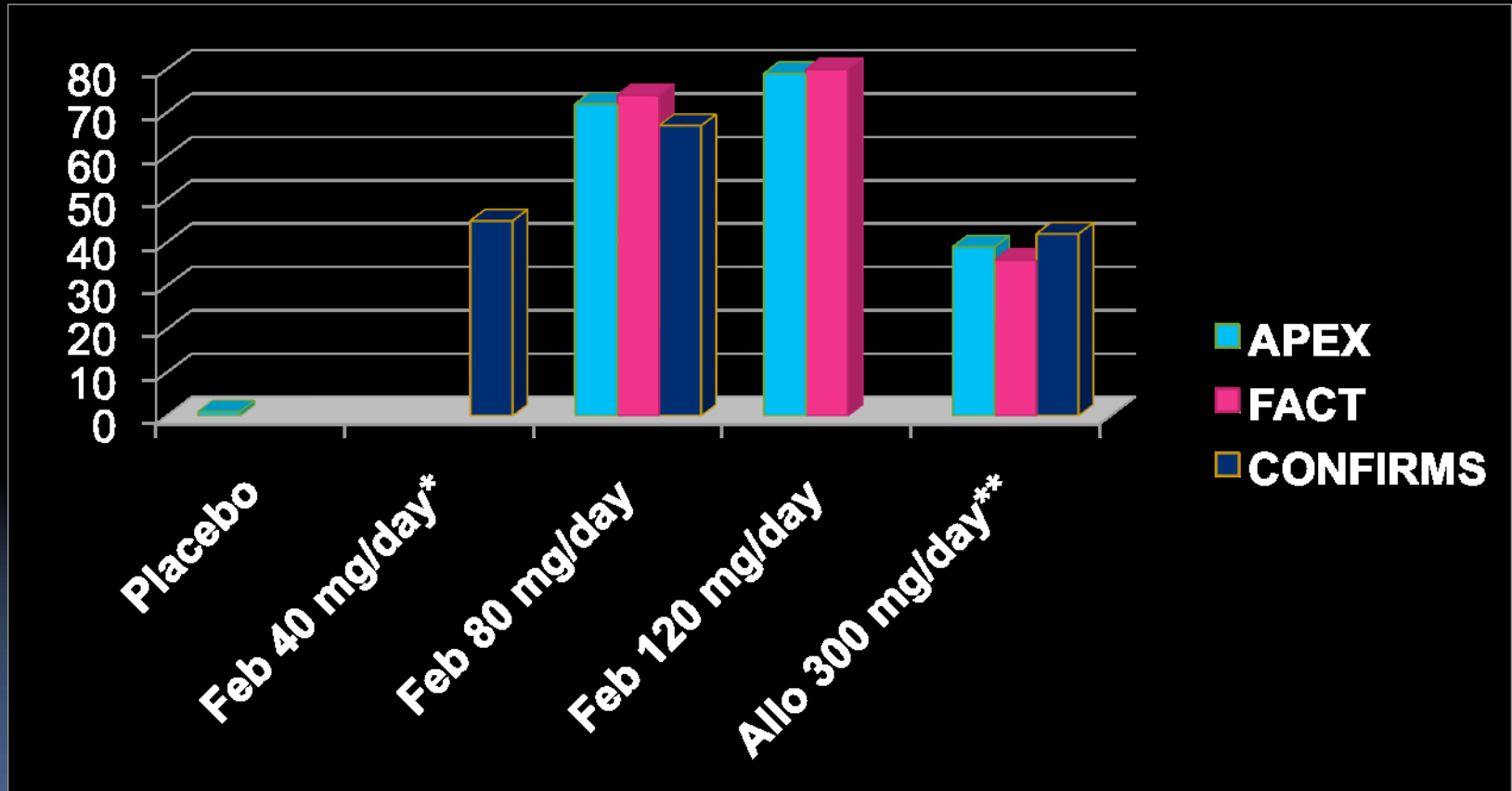


Porcentaje de pacientes que alcanzan objetivo de uricemia < 6 mg/dl



Porcentaje de pacientes con uricemia < 6 mg/dl

Análisis por IT, última visita

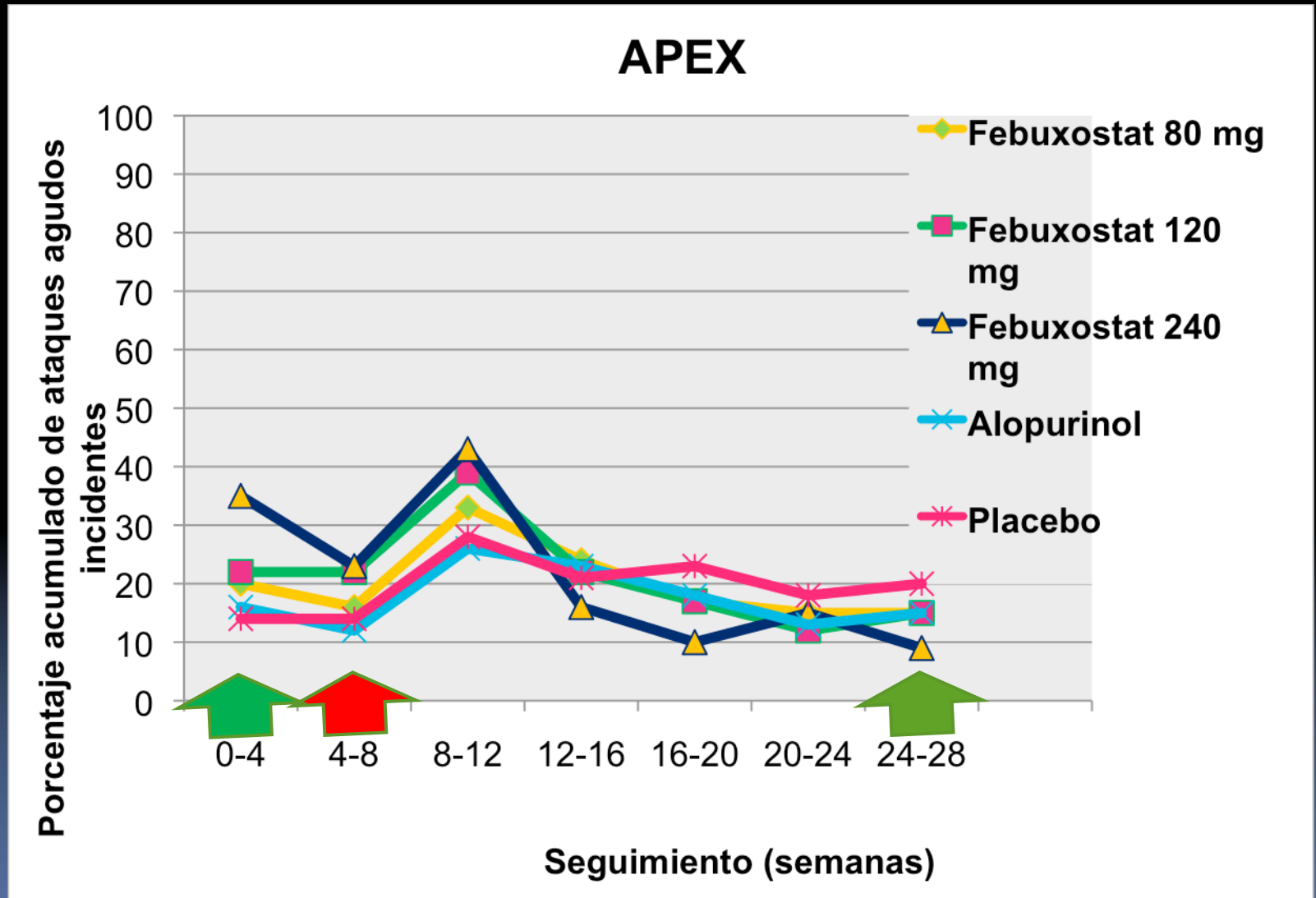


*40 mg/d no registrado en la UE

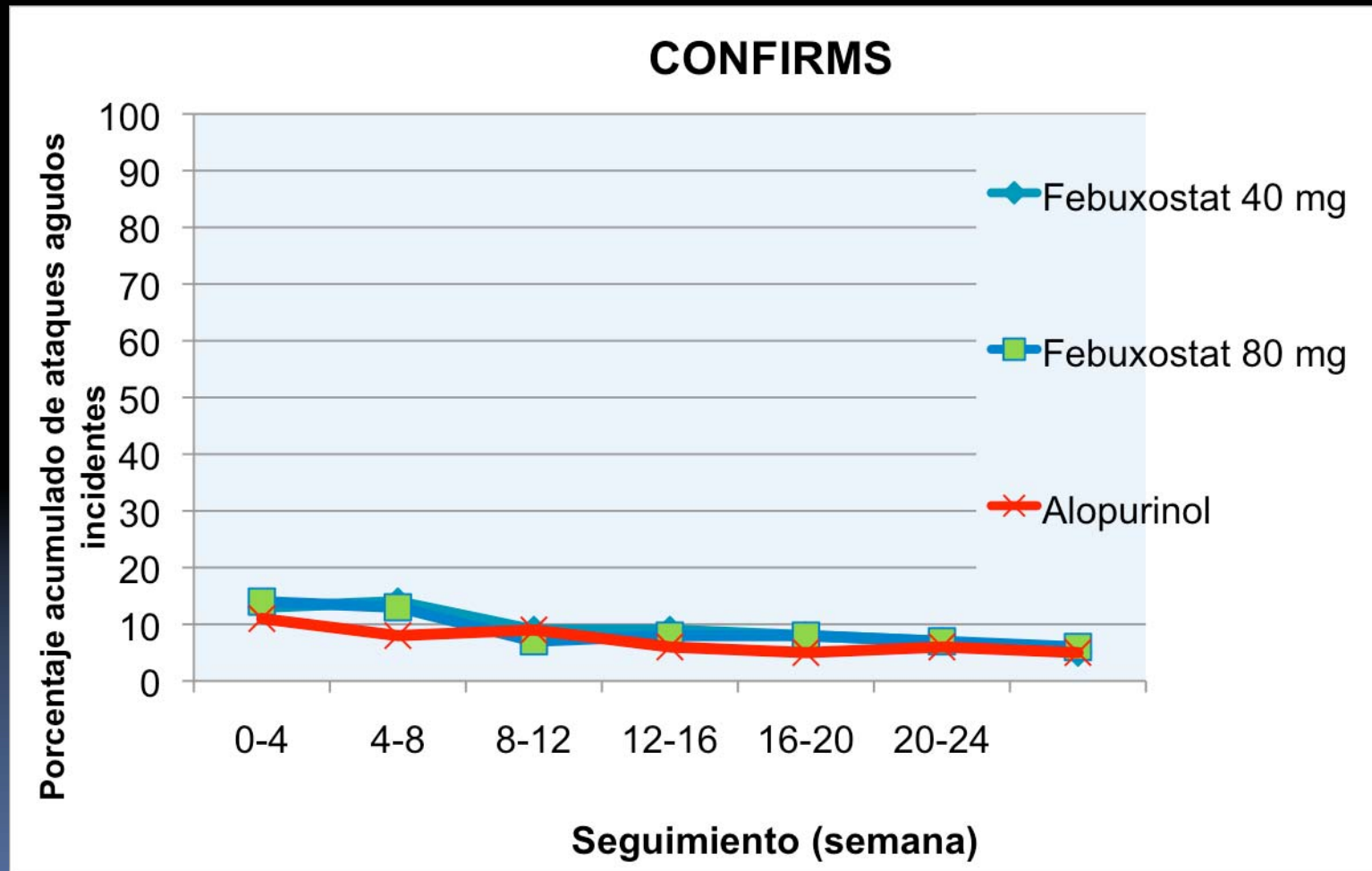
**145/757 pacientes en CONFIRMS con 200 mg/d

**10/263 pacientes en APEX con 100 mg/d

Ataques agudos incidentes, profilaxis 8 semanas

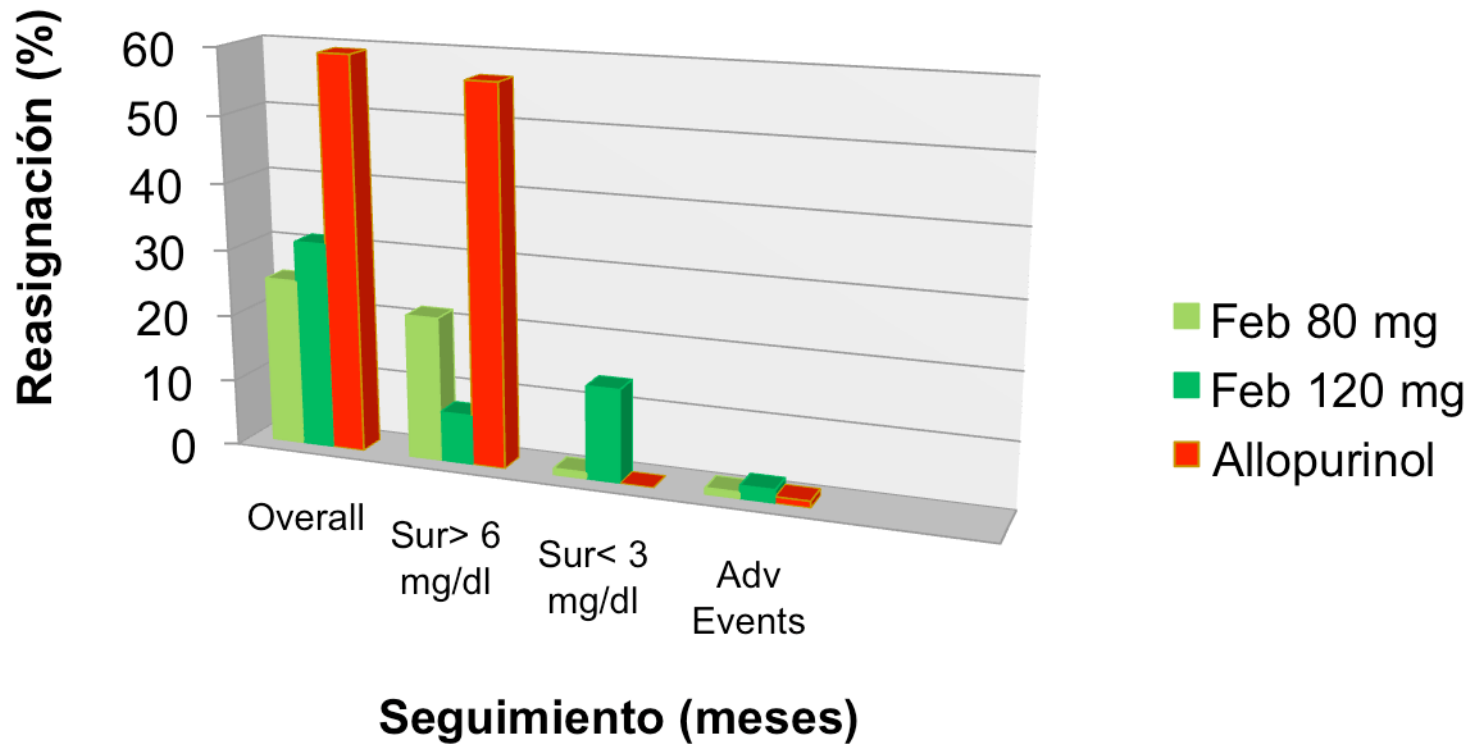


Ataques agudos incidentes con profilaxis 6 meses

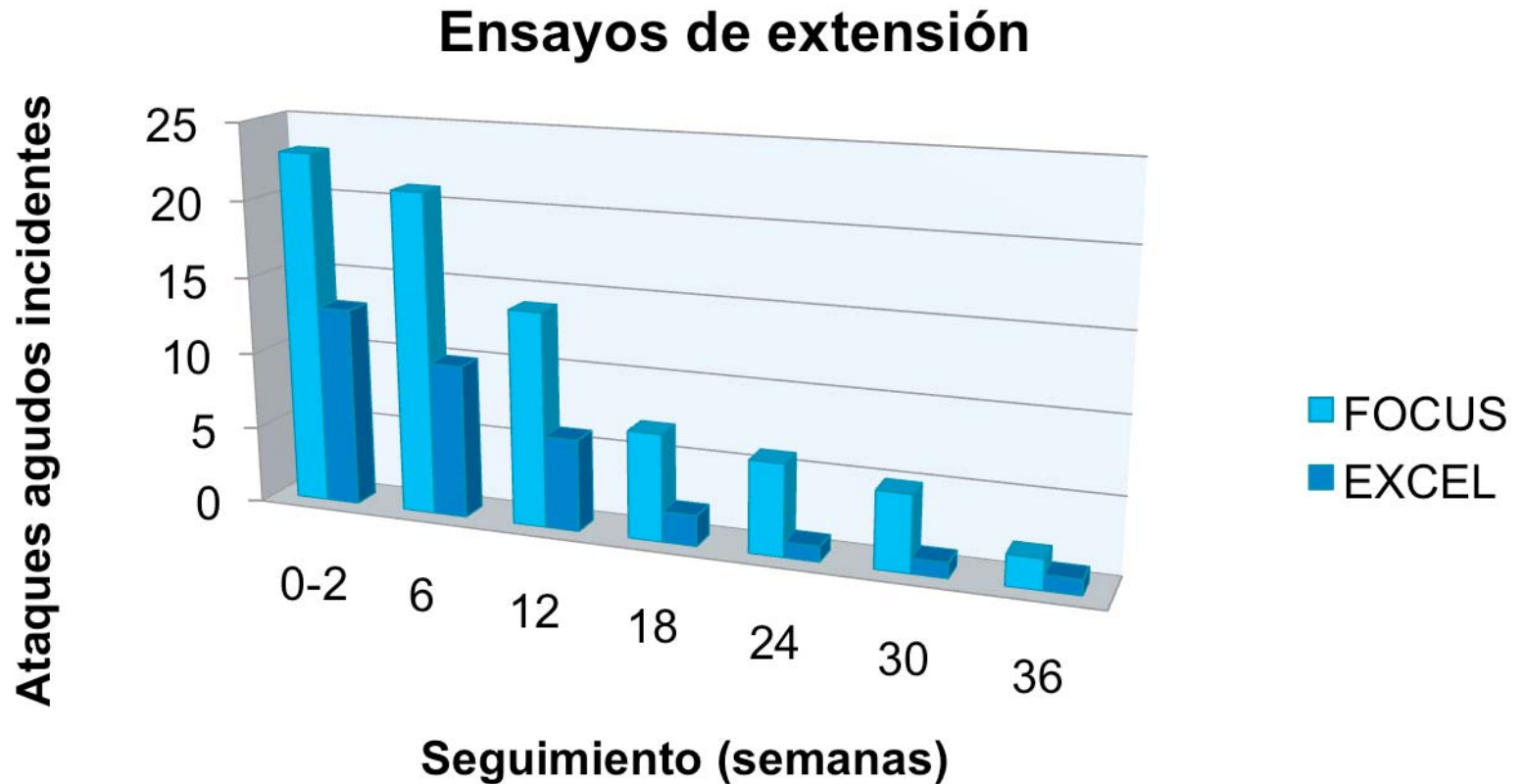


Pacientes reasignados a cambiar el tratamiento

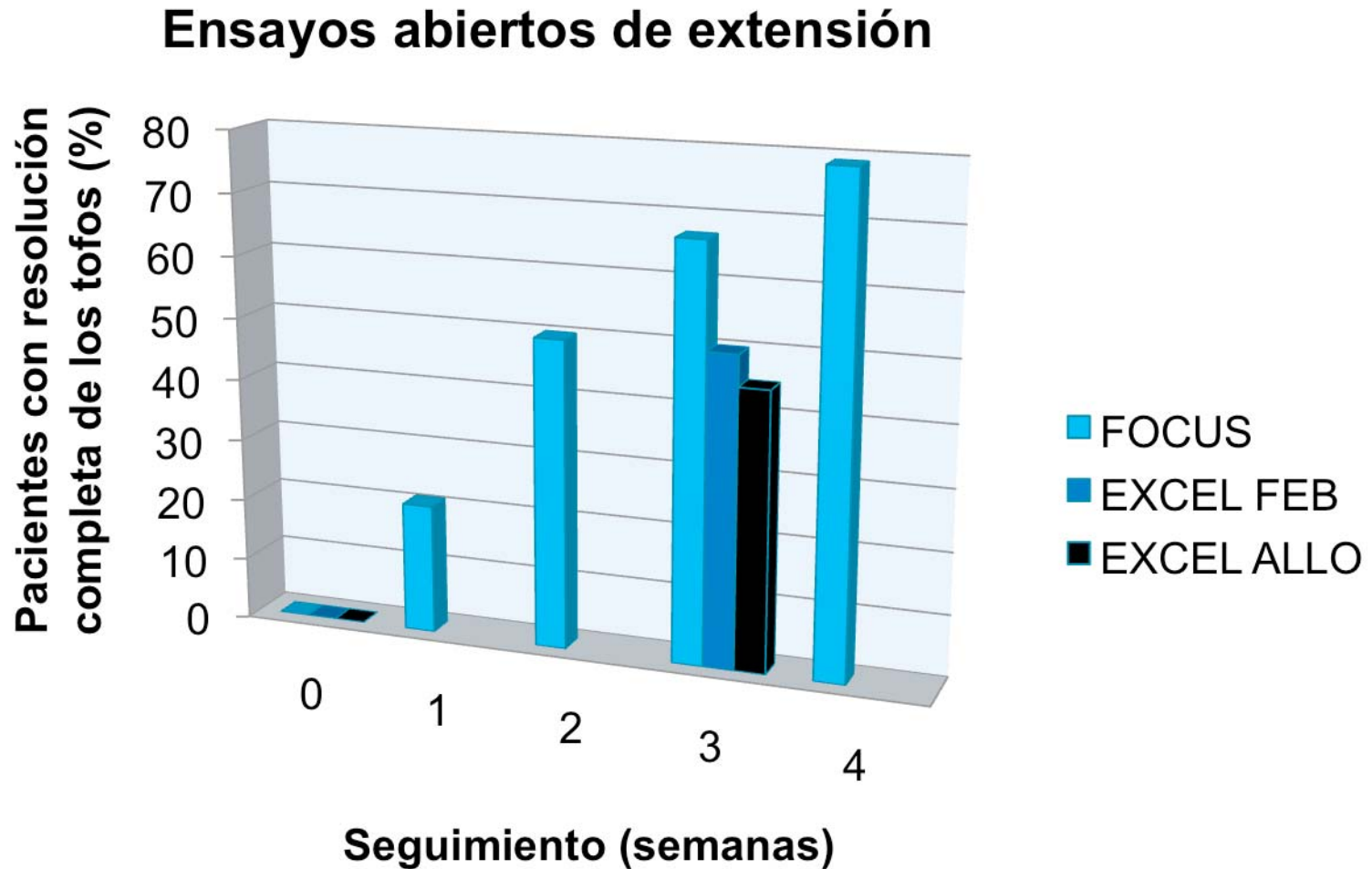
Ensayos de extensión: EXCEL



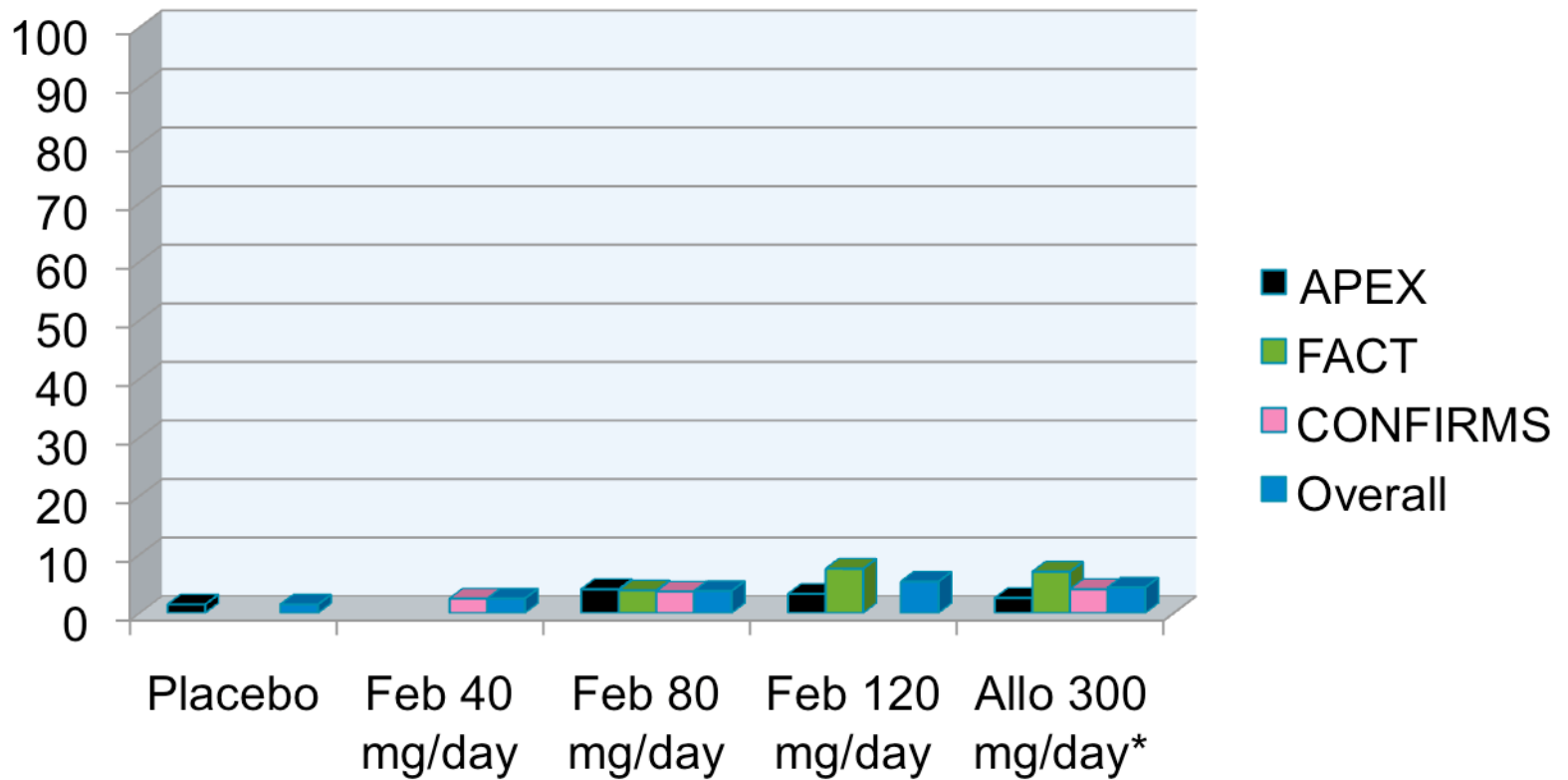
Descenso en los ataques agudos incidentes Ensayos de extensión



Resolución de los tofos en ensayos de extensión



% Pacientes con efectos adversos graves (SAEs)



*145/757 pacientes en CONFIRMS con 200 mg/d

*10/263 pacientes en APEX con 100 mg/d

Aplicabilidad clínica

- Intolerancia a otros fármacos
- Depósito de urato extenso
 - Uricemia diana < 4-5 mg/dL
- Uricemia basal muy elevada
- Disfunción renal
 - Moderada (uricosuricos)
 - Ajuste dificultoso de dosis de alopurinol

Manejo clínico (I)

- **No se requiere ajuste de dosis**
 - Ancianos
 - Disfunción renal leve a moderada
 - Disfunción hepática leve a moderada (precaución)
- **Nose requiere ajuste de dosis por tratamiento**
 - Colchicina, indometacina, naproxeno
 - Anticoagulantes orales
 - Hidroclortiazida
 - Sustratos de CYP_{2D6}

Manejo clínico (II)

- **Dosis registradas en la UE:** 80 y 120 mg PO qd
- **Dosis inicial:** 80 mg/d
- **Dosis máxima:** 120 mg/d
- **Eficacia**
 - Evaluable a las 2-4 semanas de exposición a 80 mg qd
 - Incremento de dosis a 120 mg si uricemia > 6 mg/dl)
- **Seguridad**
 - Profilaxis al menos 6 meses (12 en gota tofácea)
 - Pruebas de función hepática
 - Evitar la ingesta de bebidas alcohólicas

Precauciones especiales

Febuxostat no se recomienda en pacientes:

- Con cardiopatía isquémica o insuficiencia cardiaca
- En tratamiento con AZA o MP
- Con insuficiencia renal severa o diálisis (sin experiencia)
- Con insuficiencia hepática moderada o severa

Precauciones:

- Pacientes es tratamiento con teofilina
- Pacientes con trastornos tiroideos

Mensajes clave

- Febuxostat es un **inhibidor selectivo** de XO (SIXO)
- **Eficacia** con 80 mg/día mayor que alopurinol 300 mg/día
- **Mayor frecuencia de objetivos de uricemia alcanzados**
- Febuxostat muestra una **buena tolerabilidad**
 - **Comparable** a alopurinol en las dosis ensayadas
- Febuxostat puede ser una **interesante opción**
 - Tratamiento de la hiperuricemia en pacientes con gota

*Perez-Ruiz F. Future Rheumatol; 2006; 3: 421-427
Becker MA. N Engl J Med 2005;353:2450-61.
Schumacher HR. Arthritis Rheum 2008;59:1540-8.
Becker MA. Arthritis Res Ther 2010; 12: R63*

DOCTOR ANAYA

DE LA GOTA

TRATAMIENTO MODERNO
— POR LA —
TERAPEUTICA DEL ESTIMULO

CONCLUSIONES

Primera. La Gota es una enfermedad caracterizada por la presencia de ácido úrico en cantidad variable en el organismo, acompañada de crisis dolorosas u otras de las manifestaciones que le son peculiares.

Segunda. La Gota es una enfermedad crónica desde el principio, con brotes agudos intercurrentes.

MADRID

BOLAÑOS Y AGUILAR • TALLERES GRAFICOS

Altamirano, 50

1935

