

Costa Meloneras

Palacio de Congresos Expomeloneras
Maspalomas, San Bartolomé de Tirajana
Gran Canaria, Las Palmas

26-28
Octubre
2011



LA VISION GLOBAL DE LA PERSONA ENFERMA

LA GOTA: UN MANEJO INNOVADOR PARA UNA PATOLOGÍA DE SIEMPRE

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

Conflictos de interés

Consultor

- Ardea Biosciences
- Menarini
- Novartis

Ponente

- Menarini
- Novartis

Investigador Principal

- Ministerio de Sanidad, Gobierno de España
- Sociedad Española de Reumatología
- Ardea Biosciences

**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

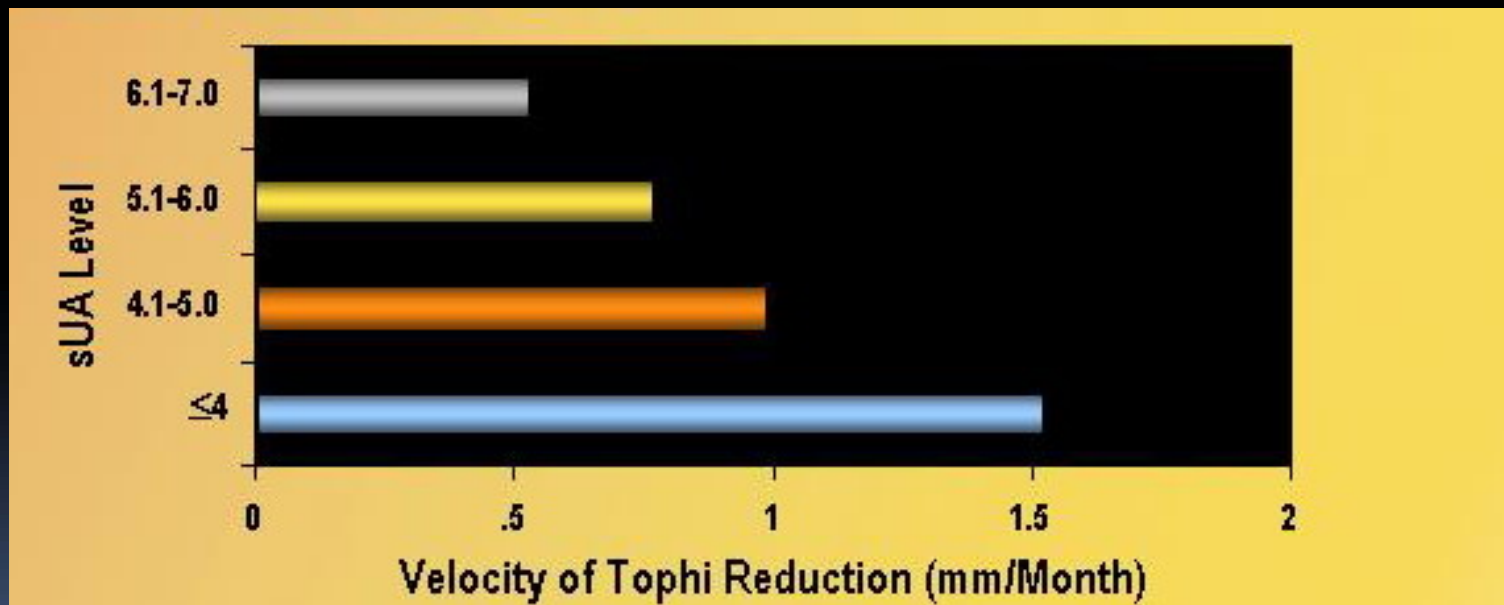
- Combine
 - Cambios en hábitos y fármacos
 - reducción de la uricemia
- Considere
 - Extensión del depósito de urato
 - Uricemia basal
 - Número de ataques previos
 - Co-morbididades

El objetivo final es CURAR la gota

- Conseguir niveles de uricemia
 - Mantenidos
 - A largo plazo
 - Por debajo del nivel de saturación < 6 mg/dL
- Objetivos clínicos asociados
 - Reducción progresiva de episodios agudos
 - Reducción progresiva de los tofos
 - Mejoría de la Percepción de Salud (HRQoL)

Cuanto más bajo, mejor

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

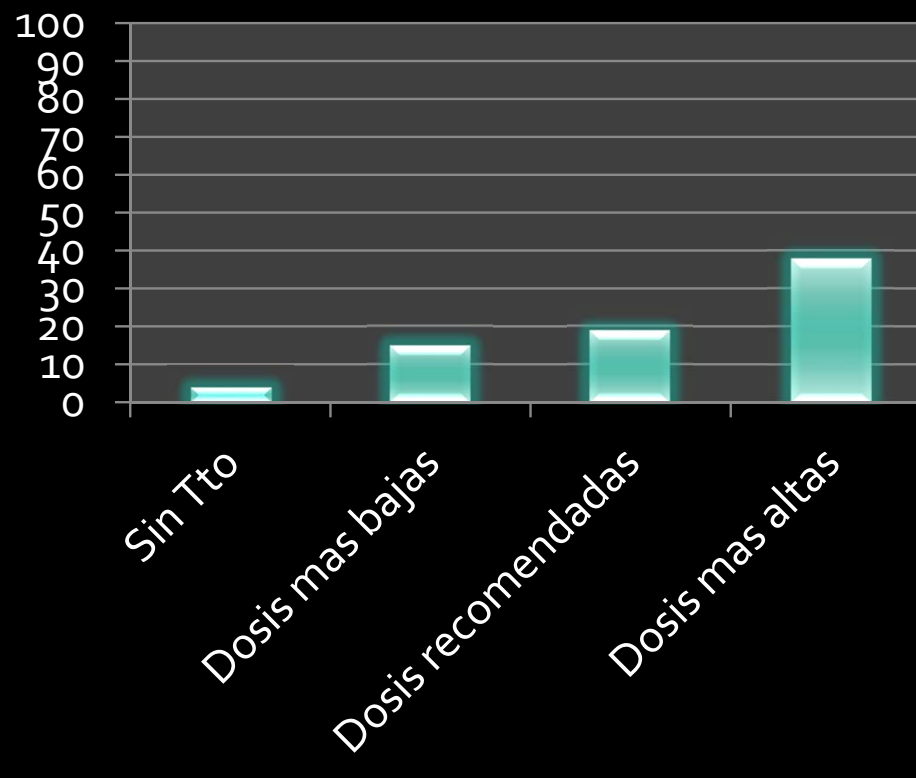


Alopurinol y CKD: ajuste de dosis

TABLE IV Maintenance Doses of Alopurinol for Adults Based on Individual Creatinine Clearance Measurements

Creatinine Clearance (ml per minute)	Maintenance Dose of Alopurinol
0	100 mg every three days
10	100 mg every two days
20	100 mg daily
40	150 mg daily
60	200 mg daily
80	250 mg daily
100	300 mg daily
120	350 mg daily
140	400 mg daily

This table is based on a standard maintenance dose of 300 mg per day of alopurinol for a patient with a creatinine clearance of 100 ml per minute. The suggested maintenance doses of alopurinol for patients with other creatinine clearances are based on the maintenance dose ratio, where:

$$\text{Renal insufficiency dose} / \text{Standard dose} = \text{Serum oxipurinol half-life oxipurinol at creatinine clearance of 100 ml per minute} / \text{Serum oxipurinol half-life oxipurinol in renal insufficiency}$$




MINISTERIO
DE SANIDAD, POLÍTICA SOCIAL
E IGUALDAD



agencia española de
medicamentos y
productos sanitarios

FICHA TECNICA DE URINORM

BENZBROMARONA

4.1 Indicaciones terapéuticas

Urinorm es un medicamento hepatotóxico y por tanto está indicado únicamente en pacientes **que no respondan o no toleren el tratamiento con alopurinol** en alguna de las siguientes situaciones:

- **Pacientes con gota severa (gota poliarticular o gota tofácea) en los que es imprescindible el control de la hiperuricemia**
- Hiperuricemia en pacientes con insuficiencia renal con aclaramiento de creatinina superior a 20 ml/min
- Hiperuricemia en pacientes con trasplante renal

Urinorm es una especialidad de Diagnóstico Hospitalario por lo que los tratamientos con esta especialidad únicamente deben ser iniciados por médicos especialistas en reumatología o nefrología.

4.4.1 Advertencias especiales

Hepatotoxicidad: se han notificado casos de hepatotoxicidad grave, algunos de ellos con desenlace mortal. La lesión hepática es predominantemente de tipo citolítico y aparece principalmente en el curso del primer año de tratamiento, por lo que se recomienda realizar pruebas de la función hepática con una periodicidad quincenal durante el primer año de tratamiento. No obstante, esta pauta en la periodicidad de los controles de función hepática puede modificarse a criterio médico o según los protocolos clínicos establecidos

URICURE



en las PRINCIPALES
DROGUERIAS Y FARMACIAS

Hoffmann
REUMATISMO . ARTRITIS
GOTA & ARENILLAS

Dep. A. 10002118 de C. 47 de la ciudad de Madrid

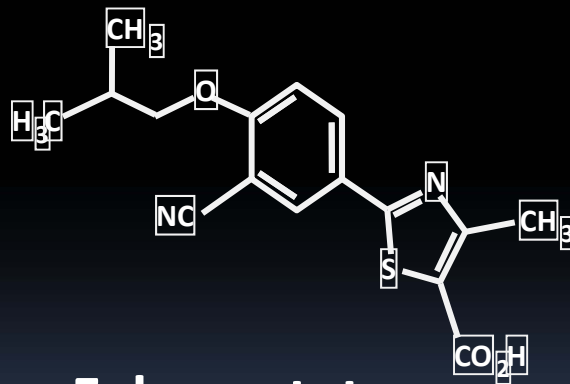
FEBRUARY 1971

Febuxostat: farmacodinámica

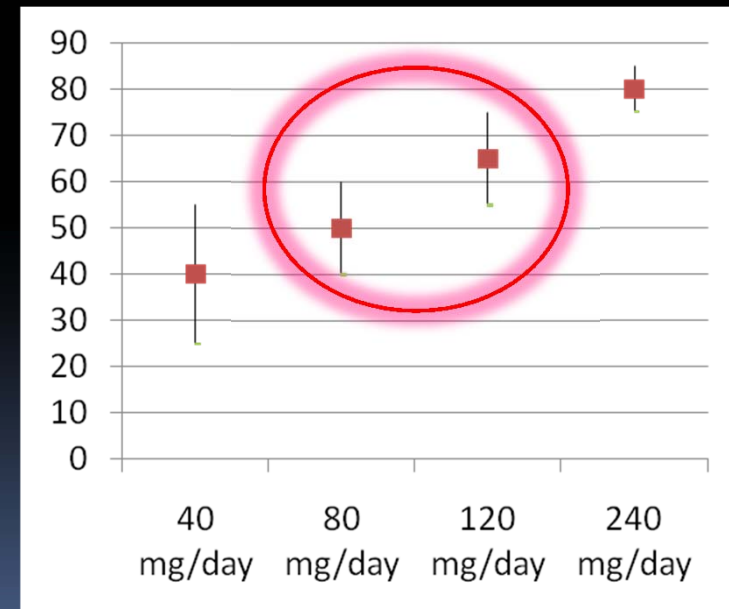
- Compuesto no purínico
- Inhibidor selectivo de la XO (SIXO)
 - Inhibe ambas (oxidada y reducida) isoformas
 - Reducción lineal e intensa de la uricemia, dosis-dependiente



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
- **Metabolismo**
 - Hepático
 - Excreción mayoritaria como metabolitos inactivos
 - ¹ Renal y hepática
- **Sin interacciones relevantes con**
 - Tiazidas, Anticoagulantes, AINE, Colchicina
- **Sin cambios PK relevantes en presencia de**
 - Disfunción renal leve-moderada (CKD > 4)
 - 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

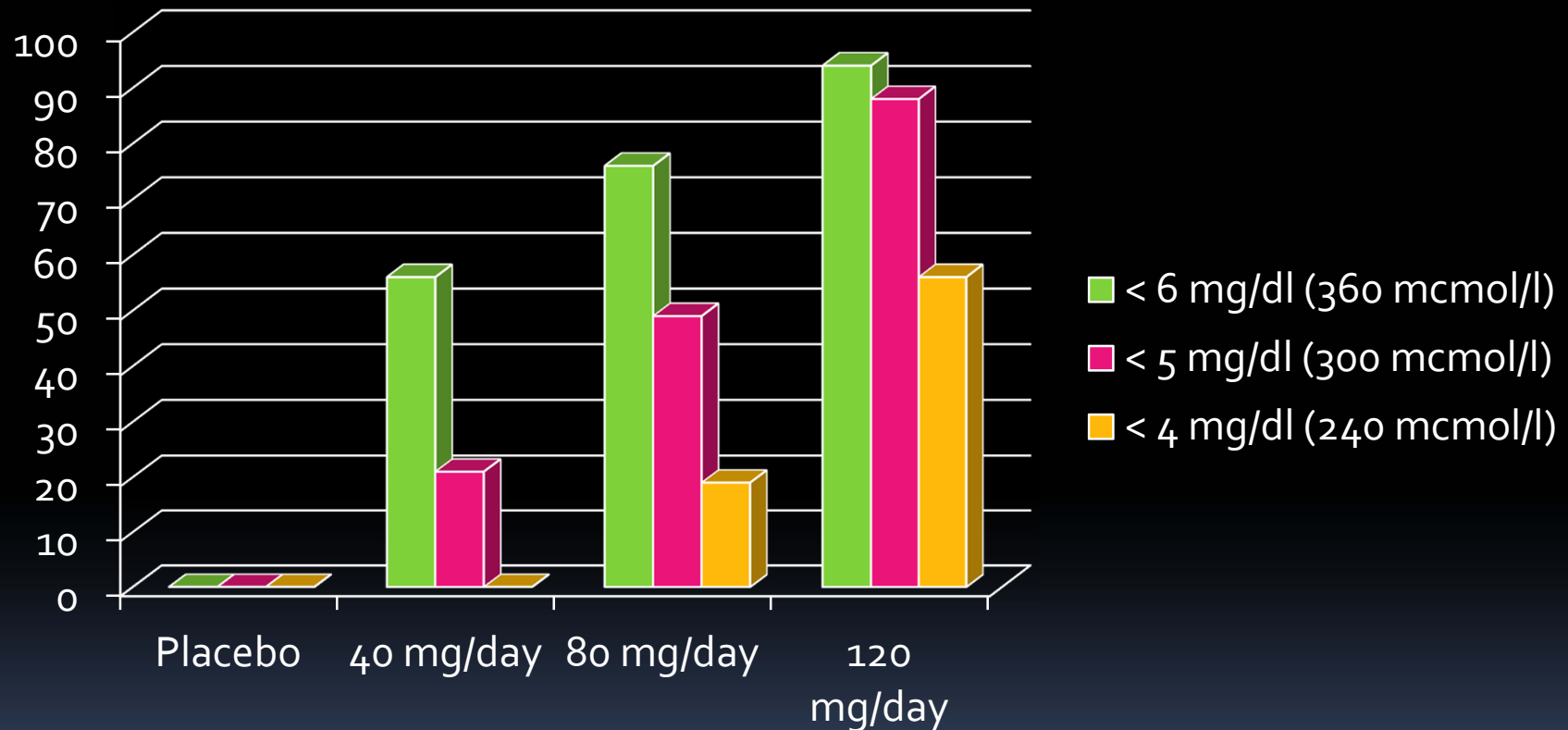
CONFIRMS
2.269 pacientes
6 meses

EXCEL
Extensión abierta
1.086 pacientes
3 años

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

Ensayo 004 en Fase II

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

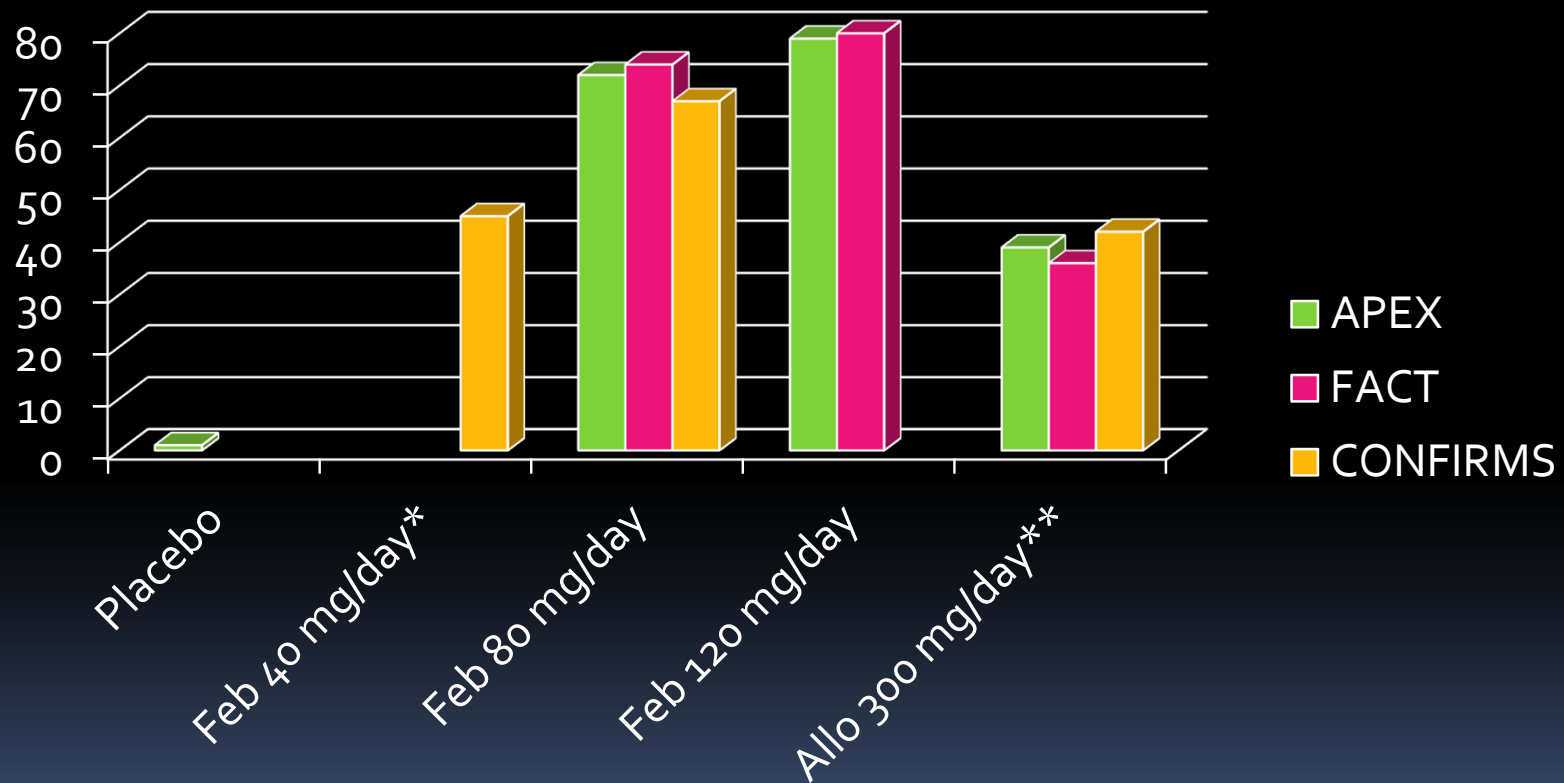


ENSAYOS FASE III: POBLACIÓN

- 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
- 59%: Acl. Creatinina $< 90 \text{ ml/min}$; 16% $< 60 \text{ ml/min}$
- Uricemia media basal: 9,97 mg/dl

Eficacia Clínica, ensayos en Fase III

Porcentaje de pacientes con uricemia < 6 mg/dl
Análisis por IT, última visita



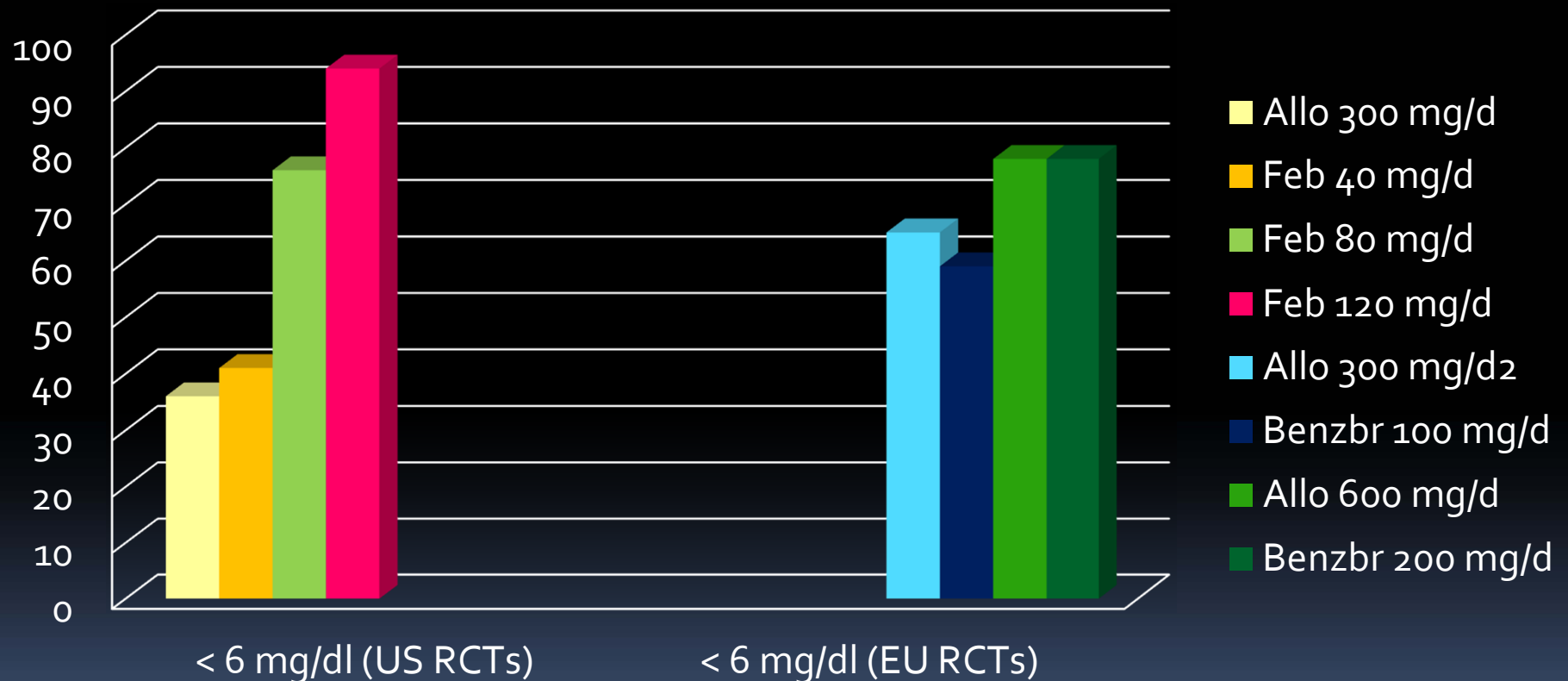
*40 mg/d no registrado en la UE

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

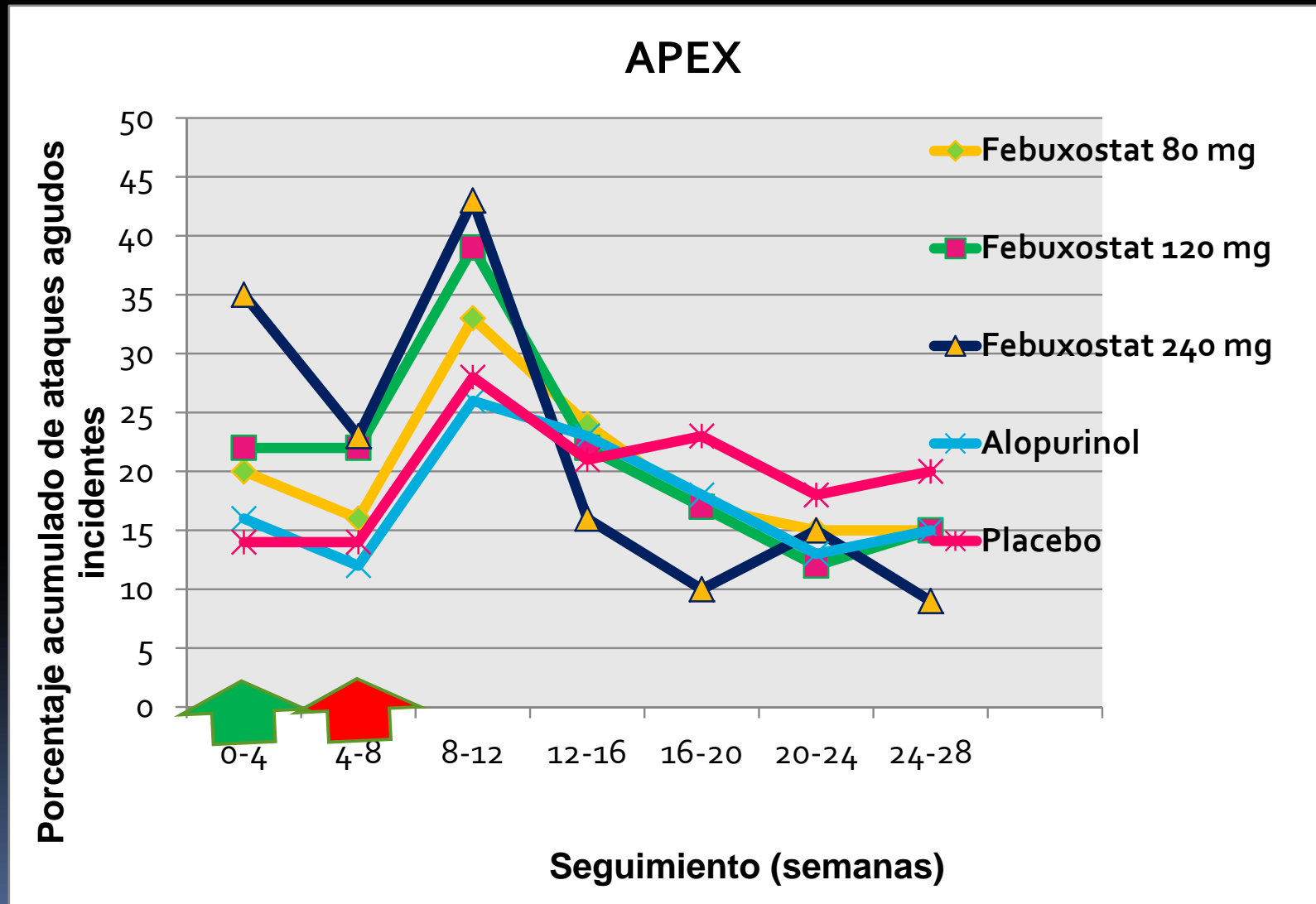
**10/263 pacientes en APEX con 100 mg/d

Eficacia Clínica comparada

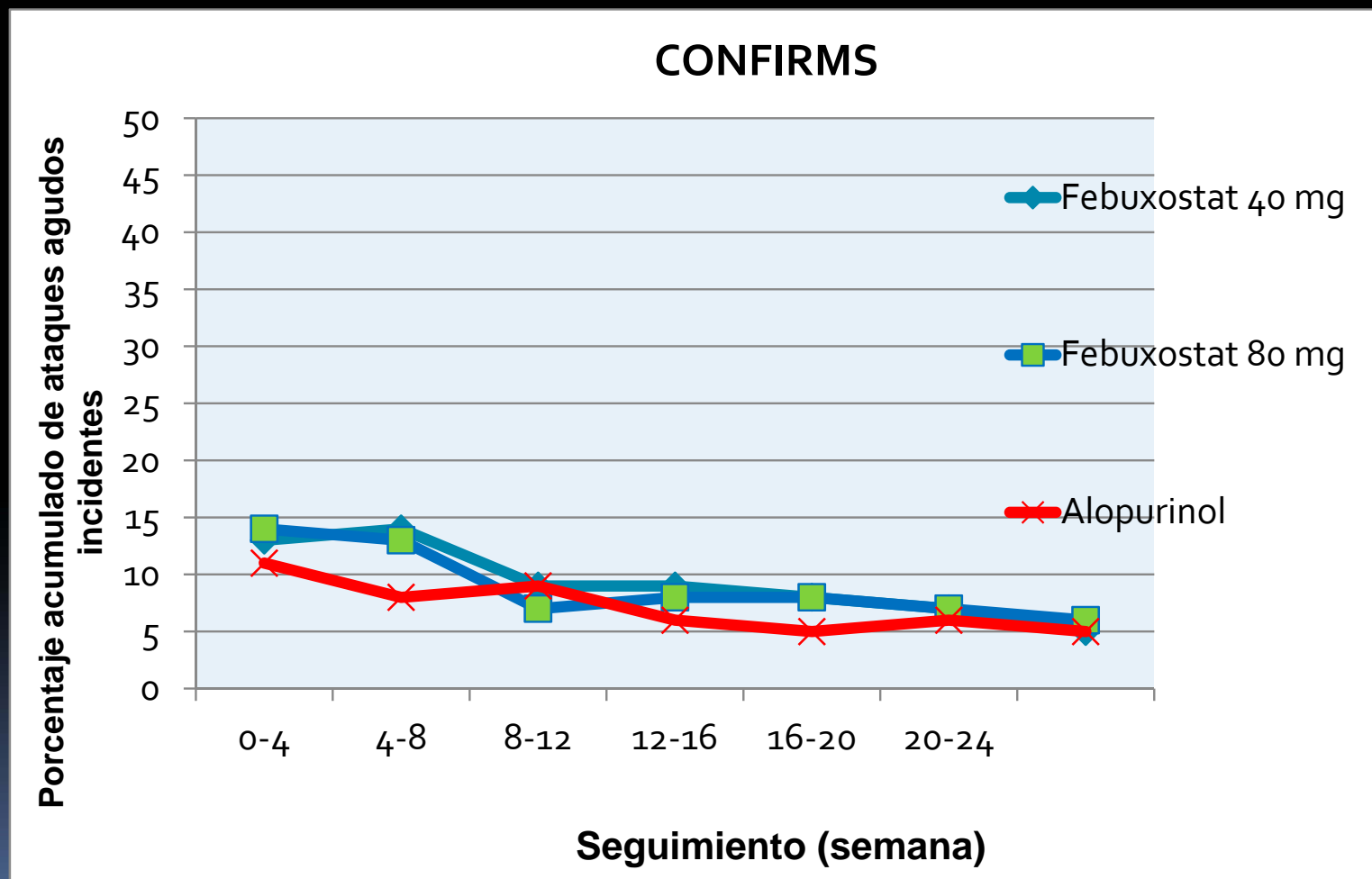
Porcentaje de pacientes que alcanzan objetivo de uricemia < 6 mg/dl



Ataques agudos incidentes, profilaxis 8 semanas

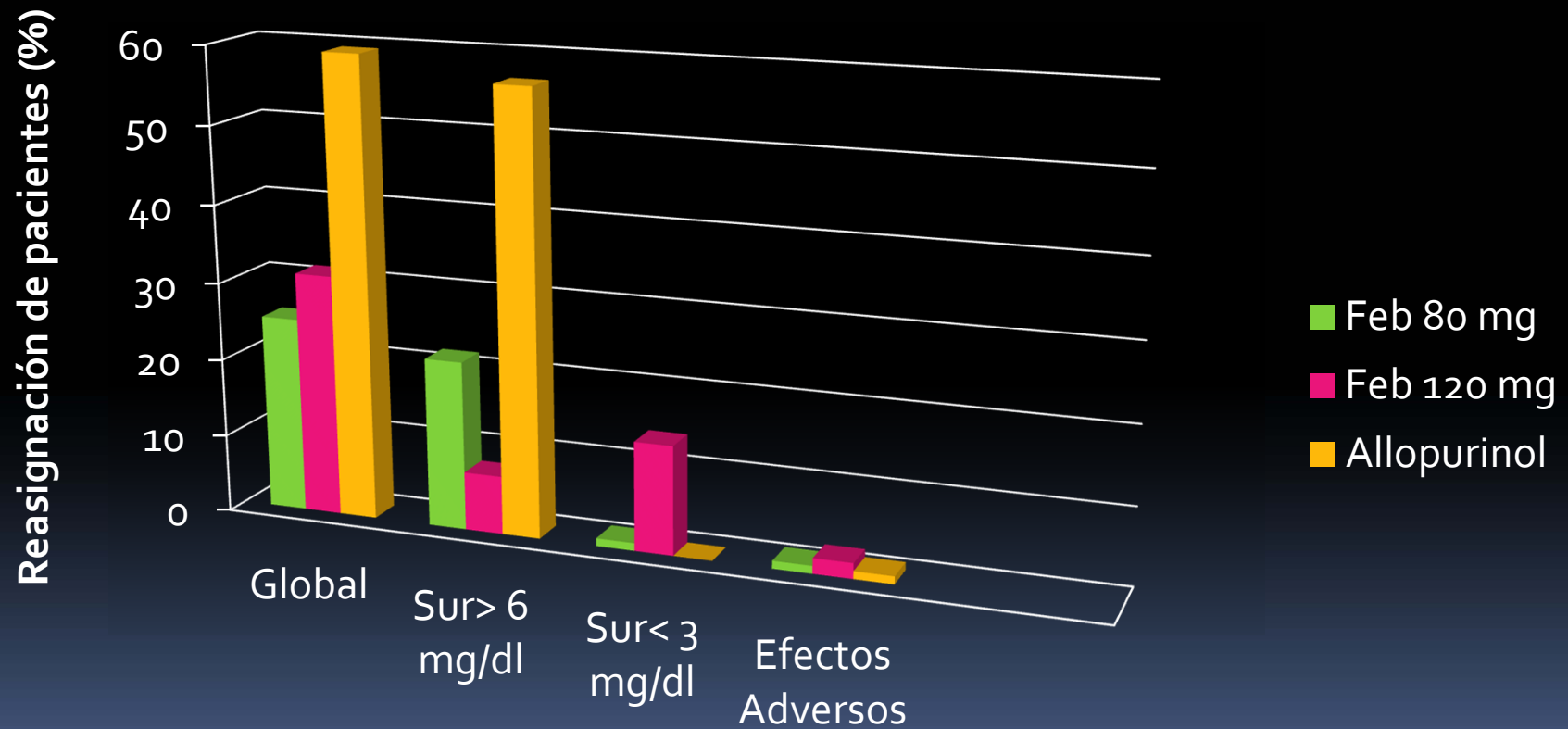


Ataques agudos incidentes con profilaxis 6 meses



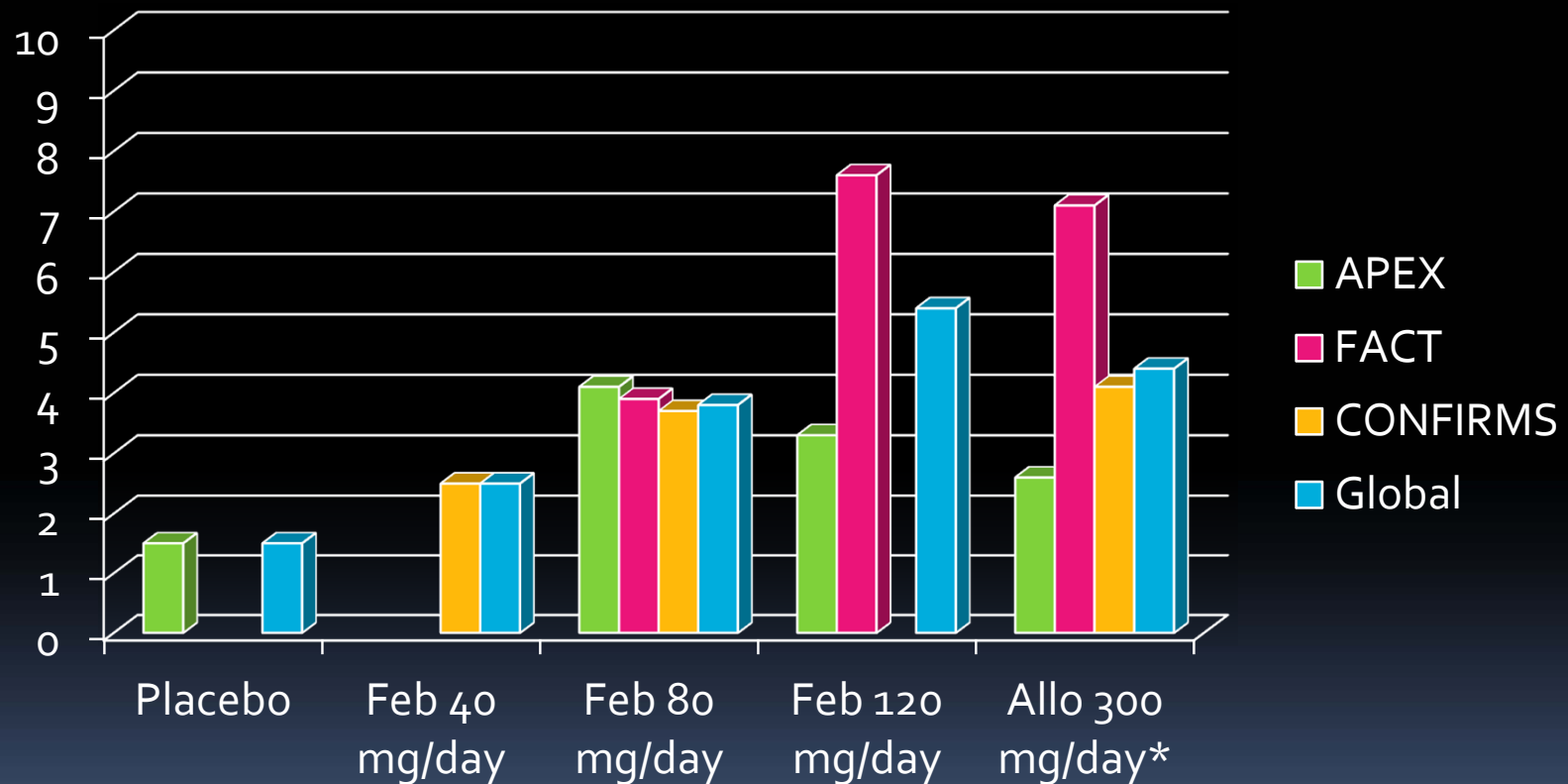
Reasignación de tratamiento y causas

Estudio de extensión: EXCEL, 1.086 pacientes



Ensayos en Fase III

% Pacientes con efectos adversos graves (SAEs)

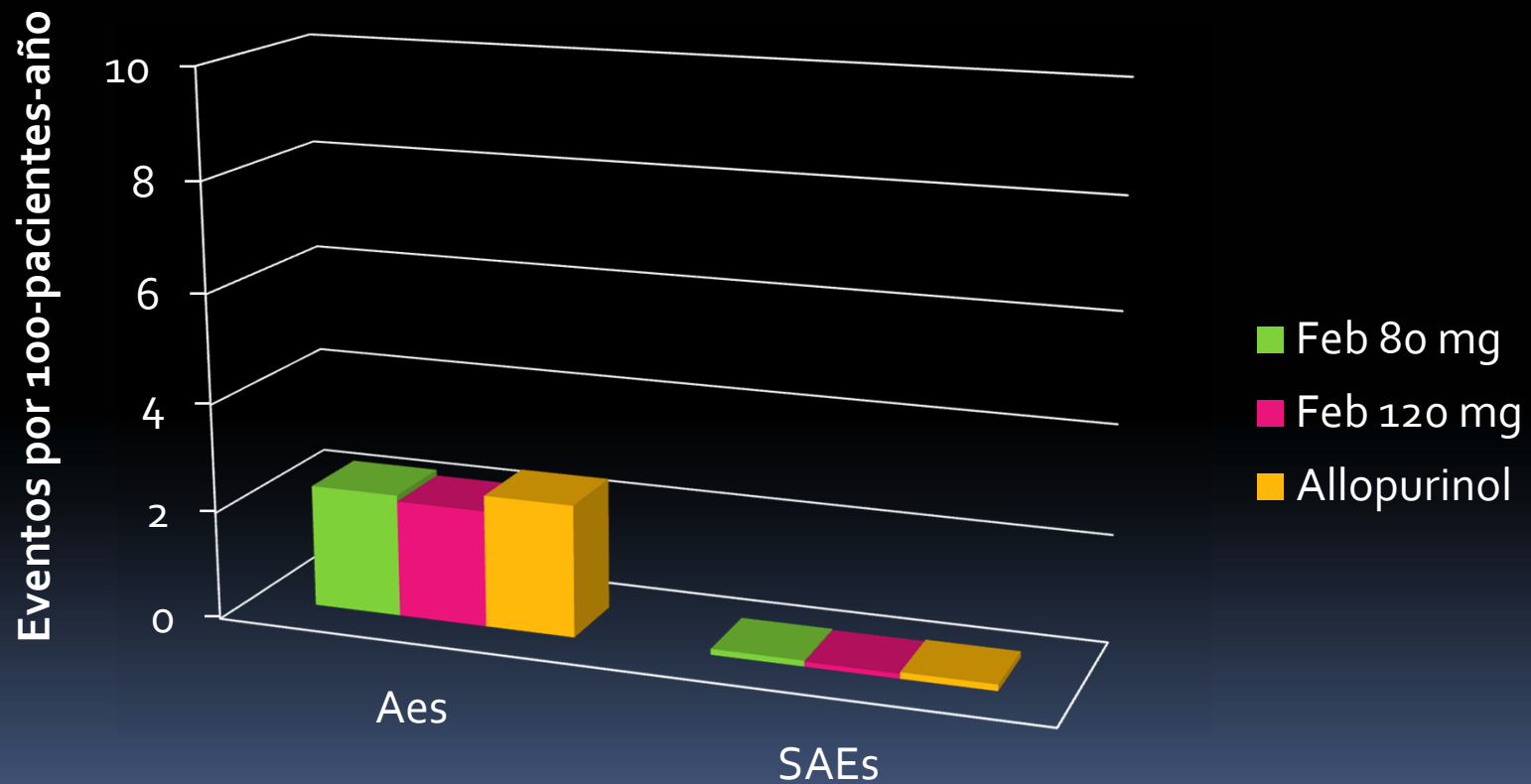


*145/757 pacientes en CONFIRMS con 200 mg/d

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

Efectos Adversos (AEs) Efectos adversos Graves (SAEs)

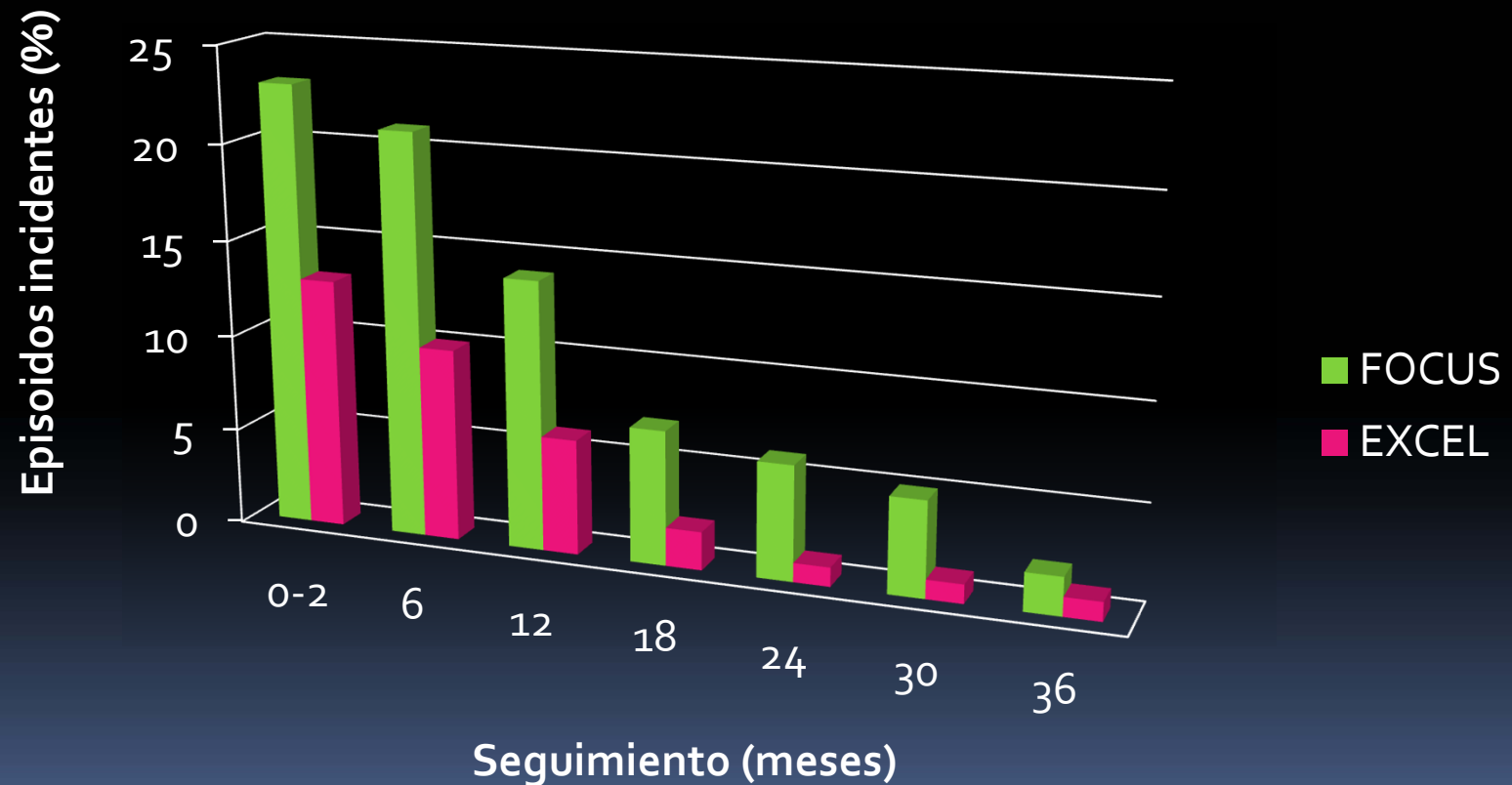
Estudio de extensión : EXCEL, 1.086 pacientes



Becker MA, y cols. *J Rheumatol* 2009; 36:1273-1282.

Descenso del número de ataques

Estudios de extensión: FOCUS y EXCEL

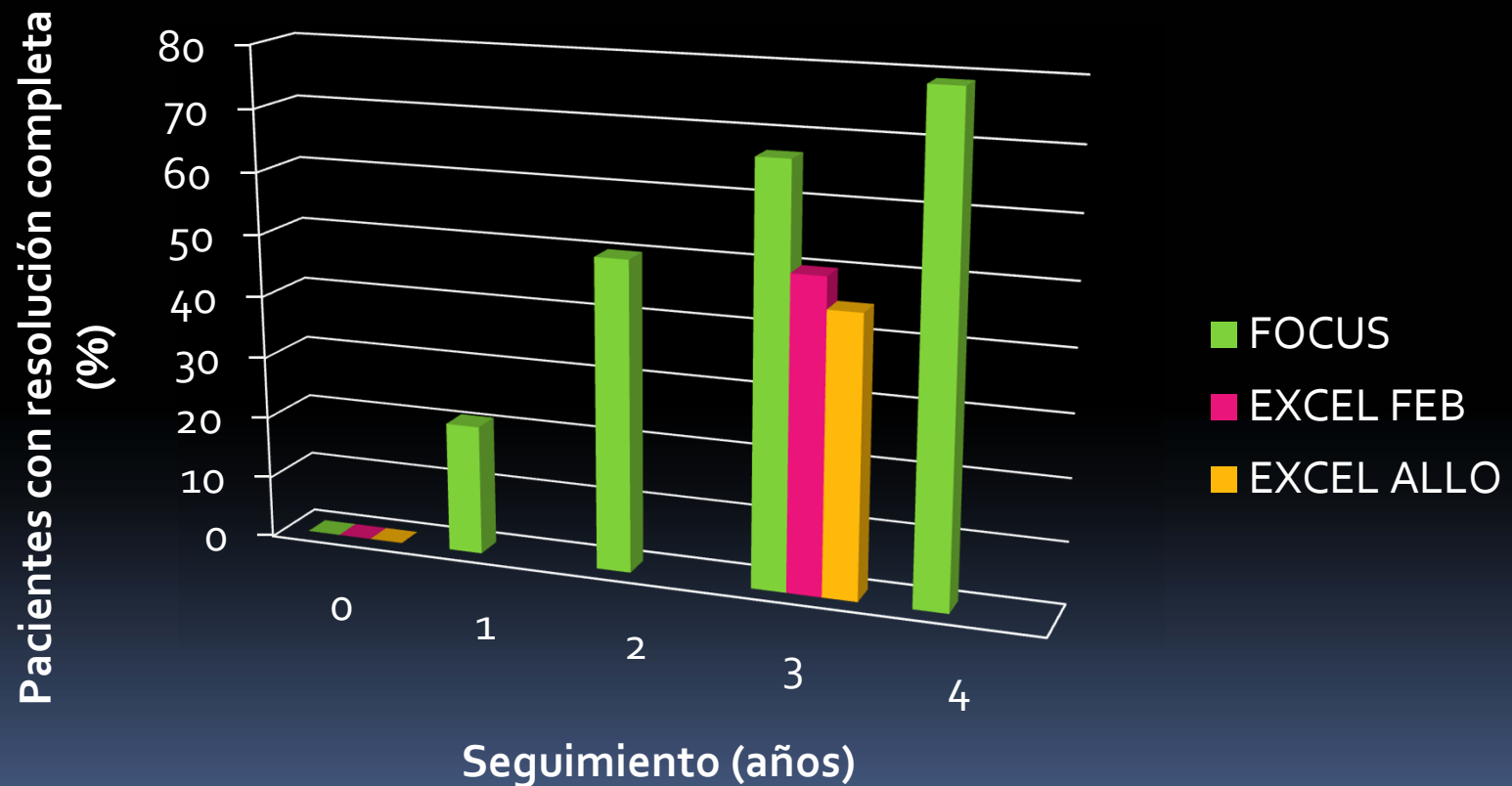


Schumacher HR, y cols. *Rheumatology* 2009; 48:188-194.

Becker MA, y cols *J Rheumatol* 2009; 36:1273-1282.

Resolución de los tofos

Estudios de extensión: FOCUS y EXCEL



Schumacher HR, y cols. *Rheumatology* 2009; 48:188-194.

Becker MA, y cols *J Rheumatol* 2009; 36:1273-1282.

Aplicabilidad clínica

- Depósito de urato extenso
 - Uricemia diana < 4-5 mg/dL
- Uricemia basal muy elevada
- Disfunción renal
 - Ajuste dificultoso de dosis de alopurinol
 - Benzobromarona limitada por prescripción
- Intolerancia a otros fármacos
 - Precaución especial si EAs graves con 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)
- **Saguridad**
 - 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

Conclusiones (I)

- Febuxostat es un **potente inhibidor** selectivo de la XO
- Farmacocinética **independiente de la función renal**
- La **efectividad** de Febuxostat 80 mg/día
 - **Es superior a** alopurinol 300 mg/día
- El **éxito** para alcanzar la diana terapéutica (efectividad)
 - Menor necesidad de cambio de fármaco
 - Perfil de eficacia mantenido a largo plazo

Perez-Ruiz F. Future Rheumatol 2008 3(5).421-427

Becker MA. N Engl J Med 2005;353:2450-61.

Schumacher HR. Arthritis Rheum 2008;59(11):1540-8.

Becker MA. Arthritis Res Ther 2010; 12: R63

Conclusiones (II)

- Febuxostat muestra una buena tolerabilidad
 - **comparable** a de alopurinol 300 mg/día
 - **Sin cambios a largo plazo del perfil de seguridad**
- Febuxostat puede ser una opción a considerar
 - **Para alcanzar la diana terapéutica de uricemia**

Perez-Ruiz F. Future Rheumatol. 2008 3(5).421-427

Becker MA. N Engl J Med 2005;353:2450-61.

Schumacher HR. Arthritis Rheum 2008;59(11):1540-8.

Becker MA. Arthritis Res Ther 2010; 12: R63

