

Febuxostat ^{Adenuric®}

Indicació avaluada: Tractament de la hiperuricèmia crònica en situacions en les quals ja s'ha produït dipòsit d'urat (incloent els antecedents o la presència de tofus i/o artritis gotosa).

COMPARADORS: Al·lopurinol

Punts clau

- Febuxostat és un inhibidor selectiu de la xantina oxidasa, no anàleg de purina, que actua reduint els nivells plasmàtics d'àcid úric.
- Febuxostat és més eficaç en la disminució dels nivells d'hiperuricèmia que al·lopurinol a la dosi fixa de 300 mg, però no s'ha estudiat enfront d'al·lopurinol a dosis plenes (900 mg). Malgrat això, la relació entre la disminució de la uricèmia i la reducció del nombre i gravetat d'esdeveniments clínics (crisis gotoses) és difícil d'establir quantitativament, per la qual cosa l'efecte terapèutic real de febuxostat enfront d'al·lopurinol no es pot determinar amb les dades disponibles.
- L'eficàcia de febuxostat en la reducció del nombre de crisis gotoses no ha estat avaluada.
- Les principals reaccions adverses associades a febuxostat són: diarrea, nàusees, cefalea, alteracions del test de funció hepàtica (alanina aminotransferasa, aspartat aminotransferasa i bilirubina), i erupcions cutànies (incloent síndrome de Stevens-Johnson).
- Febuxostat no està recomanat en pacients amb patologia cardíaca isquèmica o insuficiència cardíaca congestiva.

Paraules clau: hiperuricèmia, gota, tofus.

INFORME
D'AVUACIÓ
COMPARADA I
DICTAMEN
PHF-APC*

N.01/2014

NOM COMERCIAL I PRESENTACIONS

Adenuric® 80 mg i 120 mg; 28 comprimits recoberts.
Menarini Internacional Operations
Luxembourg S.A.

EXCIPIENTS DE DECLARACIÓ OBLIGATÒRIA

Lactosa

CODI ATC

M04AA03

PROCEDIMENT D'AUTORITZACIÓ

Centralitzat

DATA D'AUTORITZACIÓ

Març 2010

CONDICIONS DE DISPENSACIÓ

Amb recepta mèdica. Validació sanitària.

DATA D'AVUACIÓ

Març 2013

* Programa d'Harmonització Farmacoterapèutica de Medicaments en l'Àmbit de l'Atenció Primària i Comunitària del Servei Català de la Salut



Lloc en la terapèutica

La hiperuricèmia es defineix com l'augment de la concentració d'àcid úric sèric per sobre de 6-7 mg/dl. La gota és una malaltia causada pel dipòsit de cristalls d'urat en les articulacions i altres teixits, freqüentment periarticulars, com a conseqüència directa de la hiperuricèmia. Es tracta d'un procés reversible, ja que quan la uricèmia es normalitza, els cristalls lentament es dissolen i acaben per desaparèixer.

El maneig de la hiperuricèmia persistent i la gota consisteix en instaurar el tractament hipouricèmiat, ja que la disminució dels nivells sèrics d'àcid úric per sota de 6 mg/dl (rang de saturació de l'àcid úric) pot prevenir la formació de cristalls o bé dissoldre els existents i reduir la mida dels tofus. Si bé alguns pacients aconseguen normalitzar la uricèmia amb modificacions de l'estil de vida, la majoria requereixen continuar amb tractament farmacològic indefinidament¹.

El tractament d'elecció és al-lopurinol, donada la seva eficàcia, seguretat i cost-efectivitat. La dosi d'al-lopurinol es pot ajustar fins a un màxim de 800-900 mg/dia (repartits en dues preses), si bé en la pràctica clínica habitual normalment s'utilitza a dosi de 300 mg al dia. A nivell de seguretat, un dels desavantatges de l'administració d'al-lopurinol és l'ajust de dosi necessari en pacients amb insuficiència renal. Tanmateix s'ha associat a reaccions d'hipersensibilitat poc freqüents però molt greus. En pacients que no responen o no toleren el tractament amb al-lopurinol, les alternatives farmacològiques eficaces són molt escasses. En l'actualitat es disposa

de benzbromarona, un agent uricosúric d'ús molt restringit per la seva hepatotoxicitat^{2,3}.

El febuxostat és un nou agent hipouricèmiat autoritzat per al tractament de la hiperuricèmia crònica en situacions en les quals ja s'ha produït dipòsit d'urat. Es tracta d'un inhibidor selectiu no purínic de la xantina oxidasa A, que actua a través d'un mecanisme d'acció no competitiu⁴.

En els assajos clínics avaluats^{5,6,7} s'ha observat que febuxostat augmenta la proporció de pacients amb nivells d'àcid úric inferiors a 6 mg/dl comparat amb al-lopurinol a dosi de 300 mg, si bé no disminueix els atacs de gota. El febuxostat no s'ha comparat amb al-lopurinol a dosis plenes. El perfil de seguretat de febuxostat a curt termini és similar al d'al-lopurinol. Les dades de seguretat de febuxostat a llarg termini, en particular d'esdeveniments cardíacs, hepàtics, hematològics i tiroïdals, són limitades. En l'experiència postcomercialització amb febuxostat¹ s'han notificat alguns casos greus de reaccions d'hipersensibilitat, incloent síndrome de Stevens-Johnson i reaccions anafilàctiques agudes/xoc.

Amb les dades d'eficàcia i seguretat actualment disponibles, no es pot considerar febuxostat com a fàrmac de primera línia per al tractament de pacients amb gota i hiperuricèmia crònica. Es podria considerar com a alternativa en el tractament de pacients que no tolerin al-lopurinol o en els quals aquest estigui contraindicat.

Resum de les principals característiques farmacològiques del medicament avaluat

Indicacions aprovades⁴

Tractament de la hiperuricèmia crònica en situacions en les quals ja s'ha produït dipòsit d'urat (incloent els antecedents o la presència de tofus i/o artritis gotosa).

Mecanisme d'acció⁴

El febuxostat disminueix la concentració d'àcid úric en sèrum mitjançant la inhibició selectiva de la xantina oxidasa. A concentracions terapèutiques, el febuxostat no inhibeix altres enzims que intervenen en el metabolisme de la purina o la pirimidina.

Dades farmacocinètiques⁴

Febuxostat s'absorbeix ràpidament (temps màxim de 1,0-1,5 h). El percentatge d'absorció de febuxostat és com a mínim del 84%. La unió de febuxostat amb proteïnes plasmàtiques és aproximadament del 99,2% (principalment amb albúmina). Es metabolitza àmpliament a nivell hepàtic mitjançant conjugació i per reacció oxidació a través de la via del citocrom P450. S'han identificat 4 metabòlits hidroxil amb activitat farmacològica. S'elimina per les rutes hepàtica i renal. S'excreta en femta (45%) i orina (49%). Presenta una semivida d'eliminació d'unes 8 hores.

Posologia i forma d'administració⁴

La dosi oral recomanada de febuxostat és de 80 mg una vegada al dia, i es pot administrar amb o sense menjar. Si després de 2-4 setmanes de tractament, la uricèmia és >6 mg/dl (357 µmol/l), es pot considerar augmentar la dosi de febuxostat a 120 mg un cop al dia.

A l'inici del tractament amb febuxostat és recomanable

realitzar profilaxi de les crisis gotoses mitjançant l'administració d'un AINE o colquicina durant un mínim de 6 mesos. En cas de crisi aguda de gota, no s'ha d'iniciar el tractament amb febuxostat fins que aquesta crisi estigui totalment resolta.

Si es produeix una crisi gotosa durant el tractament amb febuxostat, aquest no s'ha d'interrompre.

Dades d'eficàcia

S'han identificat 3 assajos clínics cegament doble en fase III, que avaluen l'eficàcia de febuxostat en pacients amb hiperuricèmia (≥8 mg/dl) i gota (Annex 1):

- L'assaig FACT⁵ (n=760) amb 3 grups de tractament, que va comparar febuxostat 80 mg/dia i 120 mg/dia amb al-lopurinol 300 mg/dia, durant 52 setmanes.
- L'assaig APEX⁶ (n=1.072) amb cinc grups de tractament, que va comparar febuxostat 80 mg/dia, 120 mg/dia i 240 mg/dia amb placebo i al-lopurinol (300 mg/dia o 100 mg/dia depenent de la funció renal), durant 28 setmanes.
- L'assaig CONFIRMS⁸ (n=2.268) amb 3 grups de tractament, que va comparar febuxostat 40 mg/dia i 80 mg/dia amb al-lopurinol 300 mg/dia (o 200 mg/dia en cas d'insuficiència renal moderada [aclariment de creatinina 30-59ml/min]), durant 6 mesos.

Els 3 assajos van incloure tractament profilàctic de la crisi gotosa amb naproxèn o colquicina, durant

les primeres 8 setmanes (FACT i APEX) o 6 mesos (CONFIRMS) de tractament. Cap dels 3 assajos va incloure pacients amb insuficiència renal greu i l'estudi FACT va excloure els pacients amb insuficiència renal. La variable principal en tots els assajos va ser la proporció de pacients amb nivells d'àcid úric per sota de 6 mg/dl, expressat com la mitjana de les 3 últimes determinacions mensuals (APEX i FACT) o al final de les visites (CONFIRMS). No obstant això, la disminució d'hiperuricèmia és una variable subrogada. Malgrat que és possible que la reducció d'àcid úric en sèrum s'associï amb una reducció dels símptomes de la gota, la força i naturalesa d'aquesta associació no es coneix amb claredat⁶.

En els 3 assajos, febuxostat a les dosis autoritzades (80 mg i 120 mg) va ser superior a al-lopurinol en la reducció de nivells d'àcid úric i en la proporció de pacients que van aconseguir nivells sèrics d'àcid úric <6 mg/dl (Taula 1).

Taula 1. Resultats d'eficàcia dels estudis FACT, APEX i CONFIRMS

	FACT ⁵			APEX ⁶				CONFIRMS ⁸	
	Feb 80 mg	Feb 120 mg	Al-lo 300 mg	Feb 80 mg	Feb 120 mg	Al-lo 300 mg	PBO	Feb 80 mg	Al-lo 300 mg
% de pacients amb uricèmia <6 mg/dL†	53% (136/256)	62% (154/250)	21% (53/251)	48% (126/262)	65% (175/269)	22% (60/268)	0% (0/134)	67,1%	42,1%
	P<0,001*	p<0,001*	--	p<0,001*,**	p<0,001*,***	p<0,001***	--	ND	ND
% pacients amb atac de gota (dia 1-setmana 8)	22% (55/ 255)	36% (90/ 250)	21% (52/251)	28% (73/262)	36% (97/269)	23% (61/268)	20% (27/134)	ND	ND
	p<0,001**	p<0,001*	--	--	p≤0,05	--	--	--	--
% pacients amb atac de gota (setmanes 9-52)	64% (147/228)	70% (150/215)	64% (150/234)	ND	ND	ND	--	ND	ND

Abreviatures: ALO: al-lopurinol; FEB: febuxostat; ND: dades no disponibles; PBO: placebo.

*Comparació enfront d'al-lopurinol; **comparació enfront de febuxostat 120 mg; ***comparació enfront de placebo;

† Estudis FACT i APEX: valor obtingut a partir de les 3 últimes determinacions; Estudi CONFIRMS: valor obtingut en la visita final.

Segons els comentaris dels revisors de l'European Medicines Agency (EMA), caldria valorar altres variables clíniques, com la reducció del nombre de crisis gotoses⁹. Durant la profilaxi, les crisis de gota van ser més freqüents amb febuxostat que amb al-lopurinol (diferències significatives amb la dosi de febuxostat de 120 mg en l'estudi FACT, fins i tot enfront de la de 80 mg). La retirada de profilaxi va anar acompanyada d'un increment de freqüència de les crisis gotoses (increment superior en el grup de febuxostat 120 mg), la qual cosa suggereix que seria convenient augmentar el període de profilaxi més enllà de les 8 setmanes.

Una de les principals limitacions dels estudis realitzats és que la utilització d'al-lopurinol a dosis fixes de 300 mg/dia, sense que es realitzi titulació de la dosi

(dosi màxima autoritzada de 900 mg/dia) pot haver sobreestimat l'eficàcia comparada de febuxostat.

S'han identificat altres 2 assajos oberts a més llarg termini: EXCEL⁷ (de 31-40 mesos) i FOCUS¹⁰ (de 5 anys, extensió d'un assaig en fase II), que pel seu disseny no s'inclouen en la valoració de l'eficàcia.

En una revisió sistemàtica Cochrane¹, que avalua els assajos anteriors, es va observar que febuxostat a qualsevol dosi redueix els nivells d'àcid úric (per sota de 6 mg/dl). En les fases inicials del tractament, la incidència de crisis gotoses amb febuxostat és superior a la de placebo o al-lopurinol. En canvi, no s'observa aquest increment en els estudis de seguiment a llarg termini quan es compara amb al-lopurinol.

Dades de seguretat

En els assajos pivotals, la incidència mitjana d'efectes adversos relacionats amb la medicació va ser del 23%, 21% i 19% en els grups de febuxostat 80 mg, febuxostat 120 mg i al-lopurinol, respectivament, sense observar diferències significatives entre grups⁹. En els assajos a més llarg termini (EXCEL i FOCUS) la incidència dels efectes adversos va ser superior en el cas de febuxostat 80 mg i febuxostat 120 mg (14,7% i 12,6%, respectivament) que en el cas d'al-lopurinol (8,4%)⁹.

La incidència d'abandonaments totals va ser superior amb febuxostat 80 mg i febuxostat 120 mg comparat amb al-lopurinol: RR: 1,5 (IC 95%: 1,2-1,8) i RR: 2,6 (IC 95%: 2,0-3,3) respectivament. Els abandonaments relacionats amb efectes adversos van ser similars en tots els grups⁹.

Reaccions adverses

Els efectes adversos més freqüents detectats en els assajos pivotals van ser: anomalies en la funció hepàtica (5,0%), diarrea (2,7%), nàusees (1,3%), cefalea (1,2%) i exantema (1,2%)⁴.

En els assajos a llarg termini van destacar: alteracions de la funció hepàtica i augments d'ALT, AST i GGT, hiperlipidèmia, increments de creatinina i urea sanguínies, nefrolitiasi i artritis⁹.

Respecte a la incidència d'efectes adversos cardiovasculars en els assajos pivotals (dolor en el pit, malaltia coronària arterial, infart de miocardi, fibril·lació auricular), aquesta va ser del 0,8% amb febuxostat 80 mg, 1% amb febuxostat 120 mg i 0,2% amb al-lopurinol a curt termini. En els assajos oberts de més llarga durada, la incidència d'efectes adversos cardiovasculars va ser del 2,2% amb febuxostat 80 mg, 1,7% amb febuxostat 120 mg i

0,56% amb al-lopurinol. Les diferències observades no van ser estadísticament significatives. Els factors de risc identificats en els pacients van ser antecedents de malaltia arterioscleròtica i/o infart de miocardi, o d'insuficiència cardíaca congestiva⁹. En l'estudi CONFIRMS⁸, un dels objectius del qual va ser obtenir més informació prospectiva sobre la seguretat de febuxostat, almenys un 5% dels pacients va sofrir un efecte advers cardiovascular en els 3 grups de tractament (febuxostat 40 mg, febuxostat 80 mg i al-lopurinol: 5%, 5% i 6%, respectivament).

En l'experiència postcomercialització amb febuxostat⁴ s'han notificat casos de reaccions d'hipersensibilitat greus, incloent síndrome de Stevens-Johnson, potencialment fatals i reaccions anafilàctiques agudes/xoc. En la majoria dels casos aquestes reaccions van succeir durant el primer mes de tractament. Alguns dels pacients que van experimentar aquestes reaccions tenien història prèvia d'hipersensibilitat a al-lopurinol i/o presència de malaltia renal. En alguns casos, aquestes reaccions d'hipersensibilitat greus es van associar a alteracions de la funció renal o hepàtica.

Contraindicacions⁴

- Hipersensibilitat al principi actiu o a algun dels seus excipients (conté lactosa).

Precaucions⁴

- No es recomana el tractament amb febuxostat en pacients amb malaltia cardíaca isquèmica o insuficiència cardíaca congestiva.
- Es recomana fer proves de funció hepàtica abans d'iniciar el tractament i repetir-les periòdicament segons criteri clínic.

- Es recomana precaució en pacients amb alteració de la funció tiroïdal; en l'extensió a llarg termini dels estudis oberts s'han observat valors elevats de l'hormona estimulant del tiroide (TSH>5,5 µIU/ml) en pacients sotmesos a tractament perllongat amb febuxostat.
- En cas de crisi aguda de gota, no s'ha d'iniciar el tractament amb febuxostat fins que aquesta crisi estigui totalment resolta. A l'inici del tractament amb febuxostat es recomana una profilaxi contra les exacerbacions, amb un AINE o amb colquicina, durant 6 mesos com a mínim. Si es produeix una crisi gotosa durant el tractament amb febuxostat, aquest no s'ha d'interrompre.
- En pacients en els quals la producció d'urat està molt incrementada (tumor maligne i el seu tractament, síndrome de Lesch-Nyhan), la concentració absoluta de xantina a l'orina podria augmentar prou perquè es produïssin dipòsits en vies urinàries. No es recomana el febuxostat en aquestes poblacions a causa de la manca d'experiència.
- Els comprimits contenen lactosa. Els pacients amb intolerància hereditària a galactosa, insuficiència de lactasa de Lapp o malabsorció de glucosa o galactosa, no han de prendre aquest medicament.
- S'ha d'interrompre immediatament el tractament si apareixen signes o símptomes d'hipersensibilitat greu, donat que la retirada precoç del tractament s'associa a un millor pronòstic. Si el pacient ha sofert reaccions d'hipersensibilitat, incloent síndrome de Stevens-Johnson i/o reaccions anafilàctiques agudes/xoc després de l'ús de febuxostat, aquest tractament no s'ha d'administrar de nou en cap concepte.

Interaccions amb aliments i medicaments⁴

- La inhibició de la xantina oxidasa pot provocar un increment de la concentració de teofil·lina. Al iniciar el tractament amb febuxostat cal controlar la concentració de teofil·lina.
- Els inductors potents de la glucuronidació podrien incrementar el metabolisme i reduir l'eficàcia de febuxostat. Es recomana controlar la concentració d'àcid úric en sèrum 1 o 2 setmanes després d'iniciar el tractament amb un inductor potent de la glucuronidació. I al revés, la interrupció del tractament amb un inductor podria elevar la concentració plasmàtica de febuxostat.
- Colquicina, indometacina, hidroclorotiazida, warfarina, naproxèn i altres inhibidors de la glucuronidació: no es necessita ajust de dosi de febuxostat ni de la resta de principis actius.

Utilització en grups especials⁴

Pacients d'edat avançada: no es necessari ajustar la dosi.

Pacients pediàtrics: no hi ha experiència.

Insuficiència renal: a diferencia d'al·lopurinol, no requereix ajust de dosi en cas d'insuficiència renal lleu-moderada. No s'ha avaluat completament l'eficàcia i seguretat en pacients amb insuficiència renal greu.

Insuficiència hepàtica: la dosi recomanada en insuficiència hepàtica lleu és de 80 mg. No es disposa de dades en insuficiència hepàtica greu.

Embaràs: no es disposa de dades clíniques sobre l'ús de febuxostat durant l'embaràs i la lactància i per tant no es recomana el seu ús.

Costos

A la Taula 2 es presenten els costos del tractament amb febuxostat en pacients amb hiperuricèmia crònica enfront del comparador de referència al·lopurinol.

Taula 2. Comparativa de cost del tractament avaluat enfront d'altres alternatives. Preus expressats en PVP IVA, euros (€) 2013.

	Febuxostat	Al·lopurinol
Presentació	Adenuric® 80 mg; 28 comp. recoberts Adenuric® 120 mg; 28 comp. recoberts	Zyloric® 100 mg; 100 comp. Zyloric® 300 mg; 30 comp.
Preu envàs (PVP)*	40,26 40,26	3,12 3,12
Preu unitari	1,44	0,03 - 0,10
Posologia	80 - 120 mg/dia	100 - 900 mg/dia
Cost dia	1,44	0,03 - 0,312
Cost tractament anual	524,82	11,39 - 113,88
Cost incremental anual enfront d'al·lopurinol	+410,94 a + 513,43	--

Abreviatures: comp: comprimit.

* PVP IVA, consultat en Catàleg d'especialitats farmacèutiques del CatSalut, 1 de Març 2013.

Recomanacions d'altres agències avaluadores

La revisió de la bibliografia va identificar 4 informes d'avaluació de febuxostat en la indicació considerada, 3 d'ells procedents d'agències avaluadores de Regne Unit i la cambra de la Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). En els seus informes, tant el National Institute for Clinical Excellence (NICE)¹¹ com l'Scottish Medicines Consortium¹² coincideixen en recomanar febuxostat únicament en aquells pacients intolerants a al·lopurinol o en els quals al·lopurinol estigui

contraïndicat. Per la seva banda, el Midlands Therapeutics Review and Advisory Committee (MTRAC)¹³ considera adequat l'ús de febuxostat en el context d'atenció primària, encara que li atorga un baix lloc en terapèutica (categoria Q3) en base a que s'hauria de considerar una segona línia després d'al·lopurinol. Finalment, l'Agència Canadenca considera adequat l'ús de febuxostat únicament en pacients amb intolerància a al·lopurinol¹⁴.

Conclusions de l'anàlisi comparatiu

L'anàlisi comparatiu que condueix al dictamen final s'ha realitzat entre febuxostat i al·lopurinol a les dosis autoritzades.

1. Eficàcia

Febuxostat es més eficaç en la disminució dels nivells de hiperuricèmia que al·lopurinol a la dosi de 300 mg. Atès que la disminució de la hiperuricèmia és una variable subrogada i que la variable ideal seria la reducció de crisis gotoses i aquesta no ha estat estudiada, ni tampoc s'ha estudiat febuxostat enfront d'al·lopurinol a dosis màximes (900 mg), no es disposa d'evidència suficient de l'eficàcia de febuxostat enfront del comparador de referència (al·lopurinol).

Conclusió: no concoent.

2. Seguretat

El seu perfil de seguretat és molt similar a al·lopurinol en assajos a curt termini. La seva seguretat a llarg termini és desconeguda. Hi ha dubtes sobre els seus efectes a nivell cardiovascular (necessitat de pla de risc). Les dades de seguretat post comercialització constaten un risc rar però greu de reaccions d'hipersensibilitat.

Al febrer 2013, es va publicar en el butlletí Signal de l'Organització Mundial de la Salut (OMS) l'alerta sobre risc d'insuficiència hepàtica associada a febuxostat. Segons aquest informe a data d'octubre de 2012

s'havien detectat 6 casos d'insuficiència hepàtica (2 d'ells fatals). A la fi de 2012 la base de dades VigiBase de l'OMS recollia 449 notificacions sobre febuxostat, incloent 10 notificacions d'alteració de la funció hepàtica, 8 notificacions d'elevació d'enzims hepàtics i 6 notificacions d'icterícia.

Conclusió: inferior.

3. Pauta

Similar a al·lopurinol (1 dosi/dia).

Conclusió: similar.

4. Cost

Febuxostat a dosi de 80 mg/dia és gairebé 15 vegades més car que al·lopurinol a dosis de 300 mg. Fins i tot a dosis màximes de 900 mg d'al·lopurinol, febuxostat 80 mg o 120 mg seguiria sent gairebé 5 vegades més car.

Conclusió: cost superior.

Dictamen

QUALIFICACIÓ

A

El seu ús és adequat en atenció primària i comunitària.

B

El seu ús és adequat en situacions concretes.

C

Existeixen alternatives terapèutiques més adequades

Amb les dades d'eficàcia i seguretat actualment disponibles, febuxostat no es pot considerar com a fàrmac de primera línia per al tractament de pacients amb gota i hiperuricèmia crònica. Es podria considerar com a alternativa en el tractament de pacients que no tolerin al·lopurinol o en els quals aquest està contraindicat.

Annex I. Taules d'evidència

INFORME DE FEBUXOSTAT: TAULA RESUM D'ASSAIGS CLÍNICS CONTROLATS							
Referència (Autor, publicació)	Tipus d'estudi i objectiu	Població estudiada (Criteris de inclusió i exclusió)	Pauta de tractament	Variables de mesura (end-point)	Resultats (Mida de l'efecte / Intervals de confiança / valors p)	Observacions	Qualitat de l'estudi (escala Jadad) (*)
<p>Becker et al. NEJM 2005. (Assaig FACT) Ref. 3</p> <p>Finançat per TAP Pharmaceutical Products (pertany al grup Takeda Global Research & Development Center).</p>	<p>Assaig clínic multicèntric, aleatoritzat, cegament doble, en grups paral·lels, controlat enfront d'al·lopurinol.</p> <p>Objectiu: Comparar l'eficàcia i seguretat de febuxostat (F) enfront d'al·lopurinol (A) en el tractament de pacients amb hiperuricèmia i gota.</p>	<p>N: 760 pacients adults (18-85 anys) amb gota i hiperuricèmia (≥ 8 mg/dl).</p> <p>Criteris d'exclusió: Pacients amb concentracions sèriques de creatinina $>1,5$ mg/dl, pacients en tractament amb agents hipouricèmians, azatioprina, mercaptopurina, diürètics tiazídics, aspirina a dosi >325mg, salicilats o prednisona (>10 mg/dia), IMC >50kg/m², embaràs i lactància, història de xantínúria, malaltia hepàtica activa, insuficiència hepàtica, canvi en la teràpia hormonal substitutiva o contraceptiva en els 3 mesos anteriors, consum d'alcohol ≥ 14 unitats/setmana.</p>	<p>-F80 mg (n=256) -F120 mg (n=251) -A300 mg (n=253)</p> <p>Període de rentat de 2 setmanes en pacients amb tractament hipouricèmiat previ.</p> <p>S'administra profilaxi per a crisis de gota (colquicina 0,6 mg/24h o naproxèn 250 mg/12h) durant les primeres 8 setmanes.</p> <p>Crisis de gota: Tractament segons criteri de l'investigador.</p> <p>Durada: 52 setmanes.</p>	<p>Eficàcia: Variable principal: Percentatge de pacients que aconsegueixen nivells plasmàtics d'àcid úric <6 mg/dl en les 3 últimes mesures mensuals.</p> <p>Variables secundàries: % de pacients que requereixen tractament per a crisis de gota entre les setmanes 9-52.</p> <p>Seguretat: -Efectes adversos. -Abandonaments.</p>	<p>Eficàcia: Anàlisi per intenció de tractar.</p> <p>Variables principal(%): -F80 mg: 53 -F120 mg: 62 -A300 mg: 21</p> <p>Diferències significatives entre F80 i F120 respecte a A300 (IC 97,5%): F80 mg – A300 mg: 32% (23,1% - 41,3%)($p<0,001$) F120 mg – A300 mg: 41% (31,5% - 49,5%)($p<0,001$)</p> <p>Variables secundàries: Crisis de gota: durant les 8 setmanes de profilaxi la incidència va ser major amb F120 (36%) que amb F80 (22%; $p<0,001$) i A300 (21%; $p<0,01$). Durant les setmanes 9-52, no va haver-hi diferències significatives entre F80 (64%), F120 (70%) i A300 (64%).</p> <p>Seguretat: Incidència d'efectes adversos: F80: 25% F120: 24% A300: 23%</p> <p>Incidència d'efectes adversos seriosos: molt similars en els 3 grups: -F80: 4% -F120: 8% -A300: 8%</p> <p>Efectes adversos més freqüents: Alteracions en test de funció hepàtica, diarrea, mal de cap, símptomes i signes relacionats amb les articulacions.</p> <p>Elevat índex d'abandonaments de tractament: -Abandonaments totals: superior amb F120 (39%) ($p<0,003$) que amb F80 (34%) i A (26%). -Per crisi de gota: superior amb F120 (11%) que amb F80 (3,8%) i A (3,5%).</p>	<p>Considera adequat el comparador? - No, no es fa titulació d'al·lopurinol, motiu pel qual s'ha pogut sobreestimar l'efecte del febuxostat.</p> <p>Considera adequada la variable de mesura? - Variable principal no clínica: reducció del % crisi gotoses.</p> <p>Considera adequats els criteris d'inclusió i/o exclusió dels pacients? - Sí.</p> <p>Creu que els resultats poden ser aplicats directament a la pràctica clínica? - No.</p> <p>Altres biaixos o limitacions trobades: - Alt percentatge d'abandonaments. - No es dona consell dietètic.</p>	<p>Total : 4 punts</p> <p>Aleatori: 1 Cegament doble: 1 Pèrdues i retirades: 1 Aleatorització: 1 Emmascarament: 0</p>

(*) Rang de puntuació: 0-5. Estudi de baixa qualitat: puntuació <3

A: al·lopurinol; F: febuxostat

Annex I. Taules d'evidència

INFORME DE FEBUXOSTAT: TAULA RESUM D'ASSAIGS CLÍNICS CONTROLATS							
Referència (Autor, publicació)	Tipus d'estudi i objectiu	Població estudiada (Criteris de inclusió i exclusió)	Pauta de tractament	Variables de mesura (end-point)	Resultats (Mida de l'efecte / Interval de confiança / valors p)	Observacions	Qualitat de l'estudi (escala Jadad) (*)
<p>Schumacher HR Jr et al. Arthritis Rheum 2008. (Assaig APEX) Ref. 4</p> <p>Finançat per Takeda Global Research & Development Center.</p>	<p>Assaig clínic multicèntric, aleatoritzat, cegament doble, en grups paral·lels, controlat enfront de placebo i al·lopurinol.</p> <p>Objectiu: Comparar l'eficàcia i seguretat de febuxostat (F) enfront d'al·lopurinol (A) i placebo (P) en el tractament de pacients amb hiperuricèmia i gota.</p>	<p>N: 1072 pacients adults (18-85 anys) amb gota i hiperuricèmia (≥ 8 mg/dl) amb funció renal normal o alterada. Almenys un 30% de pacients havia de tenir un àcid úric ≥ 10 mg/dl. Aleatorització estratificada segons funció renal.</p> <p>Criteris d'exclusió: Intolerància a al·lopurinol, naproxèn o colquicina, història de càlculs renals, ingesta d'alcohol ≥ 14 unitats/setmana, alteracions hepàtiques amb ALT i AST $> 1,5$ vegades el valor límit de normalitat, història d'abús d'alcohol, qualsevol altra condició mèdica significativa.</p>	<p>-Placebo (n=134) -F80 mg (n=267) -F120 mg (n=269) -F240 mg (n=134) (dosi no autoritzada) -A300/100 mg (n=268)</p> <p>Període de rentat de 2 setmanes en pacients amb tractament hipouricèmic previ.</p> <p>S'administra profilaxi per a crisis de gota (colquicina 0,6 mg/24h o naproxèn 250 mg/12h) durant les primeres 8 setmanes.</p> <p>Crisis de gota: Tractament segons criteri de l'investigador.</p> <p>Durada: 28 setmanes.</p>	<p>Eficàcia: Variàble principal: percentatge de pacients que aconsegueixen nivells plasmàtics d'àcid úric < 6 mg/dl en les 3 últimes mesures mensuals.</p> <p>Variàbles secundàries: % de pacients que requereixen tractament per a crisis de gota entre les setmanes 8-28, reducció del nombre de tofus en cada visita en pacients amb tofus palpable a l'inici.</p> <p>Seguretat: -Efectes adversos. -Abandonaments (per crisis de gota i per efectes adversos).</p>	<p>Eficàcia: Anàlisi per intenció de tractar.</p> <p>Variàble principal(%): -Placebo: 0 -F80 mg: 48 -F120 mg: 65 -F240 mg: 69 -A300/100 mg: 22</p> <p>Diferències significatives entre F i A300/100 (IC 97,5%): F80 mg – A300/100 mg: 26% (16,7% a 34,7%) (p<0,001) F120 mg – A300/100 mg: 43% (34% a 51,3%) (p<0,001)</p> <p>Subgrup pacients amb àcid úric inicial ≥ 10 mg/dl: -F80 mg: 36 -F120 mg: 52 -F240 mg: 66 -A300/100 mg: 10</p> <p>Variàbles secundàries: Crisis de gota que requereixen tractament: Durant les 8 setmanes de profilaxi la incidència va ser superior amb les dosis altes de F (F120: 36% i F240: 46%) que amb F80 (28%) i A (23%). P<0,05 i P (20%).</p> <p>Entre les setmanes 8-28 no va haver-hi diferències significatives entre F80 (55%), F120 (54%) i A300 (46%).</p> <p>Sí va haver-hi diferències significatives entre F240 (57%) enfront de P (52%) i A300 (46%). P<0,05.</p> <p>Seguretat: Efectes adversos més freqüents (>5%): infeccions del tracte respiratori superior, signes i símptomes del teixit muscular-esquelètic i connectiu, diarrea. Sense diferències entre F i A, excepte diarrea i marejos (estadísticament superior per a F240).</p> <p>Elevat índex d'abandonaments de tractament: -Abandonaments totals: -F80: 34,8%; -F120: 25,7% -F240: 35,8% -Al·lopurinol: 21,3% -Placebo: 24,6%</p> <p>-Per crisis de gota, superior amb F (F80 4,8%; F120 2,2%; F240 5,9%) que amb A (0,37%).</p> <p>-Per efectes adversos: sense diferències excepte per diarrea (superior amb F240).</p>	<p>Considera adequat el comparador? - No, no es fa titulació d'al·lopurinol, motiu pel qual s'ha pogut sobreestimar l'efecte del febuxostat.</p> <p>Considera adequada la variable de mesura? - Variable principal no clínica: reducció del % crisi gotoses.</p> <p>Considera adequats els criteris d'inclusió i/o exclusió dels pacients? - Sí.</p> <p>Creu que els resultats poden ser aplicats directament a la pràctica clínica? - No.</p> <p>Altres biaixos o limitacions trobades: - Elevat percentatge d'abandonaments. - No es dona consell dietètic.</p>	<p>Total : 3 punts</p> <p>Aleatori: 1 Cegament doble: 1 Pèrdues i retirades: 1 Aleatorització: 0 Emmascarament: 0</p>

(*) Rang de puntuació: 0-5. Estudi de baixa qualitat: puntuació <3

A: al·lopurinol; F: febuxostat

Annex I. Taules d'evidència

INFORME DE FEBUXOSTAT: TAULA RESUM D'ASSAIGS CLÍNICS CONTROLATS							
Referència (Autor, publicació)	Tipus d'estudi i objectiu	Població estudiada (Criteris de inclusió i exclusió)	Pauta de tractament	Variabls de mesura (end-point)	Resultats (Mida de l'efecte / Interval de confiança / valors p)	Observacions	Qualitat de l'estudi (escala Jadad) (*)
<p>Becker et al. Arthritis Res & Therapy 2010.</p> <p>(Estudi CONFIRMS)</p> <p>Ref. 5</p> <p>Finançat per TAP Pharmaceutical Products (pertany al grup Takeda Global Research & Development Center).</p>	<p>Assaig clínic multicèntric, aleatoritzat, doble cec, en grups paral·lels, controlat enfront d'al·lopurinol.</p> <p>Objectiu:</p> <p>- Comparar l'eficàcia i seguretat de febuxostat (F) enfront d'al·lopurinol (A) en el tractament de pacients amb hiperuricèmia i gota.</p> <p>- Valorar l'eficàcia de febuxostat (F) enfront d'al·lopurinol (A) en pacients amb insuficiència renal lleu a moderada.</p> <p>- Valorar la seguretat cardiovascular de febuxostat (F).</p>	<p>N: 2269 pacients adults (18-85 anys) amb gota i hiperuricèmia (>8 mg/dl). Almenys un 35% de pacients havia de tenir insuficiència renal lleu o moderada.</p> <p>Aleatorització estratificada segons funció renal i participació prèvia en assajos amb hipouricèmia (FOCUS o EXCEL).</p> <p>Criteris d'exclusió:</p> <p>Hiperuricèmia secundària, xantínúria, insuficiència renal severa, alteracions hepàtiques amb ALT i AST >1,5 vegades el valor límit de normalitat, consum d'alcohol superior a 14 unitats/setmana o història d'alcoholisme o abús de drogues en els últims cinc anys, qualsevol altra condició mèdica que l'investigador consideri que pot interferir amb el tractament, seguretat o adherència al protocol.</p>	<p>-F40 mg (n=757) -F80 mg (n=756) -A300/200 mg (n=755) 200 mg s'administren als pacients amb insuficiència renal</p> <p>Període de rentat de 30 dies en pacients amb tractament hipouricèmiat previ.</p> <p>S'administra profilaxi per a crisi de gota (colquicina 0,6 mg/24h o naproxèn 250 mg/12h) durant els 6 mesos.</p> <p>Durada: 6 mesos.</p>	<p>Eficàcia: Variable principal: percentatge de pacients que aconseguen nivells plasmàtics d'àcid úric <6 mg/dl en l'última visita.</p> <p>Variabls secundàries: percentatge de pacients amb insuficiència renal que aconseguen nivells plasmàtics d'àcid úric <6 mg/dl en l'última visita.</p> <p>Anàlisi per subgrups de la variable principal: anàlisi per àcid úric basal, per funció renal, presència de tofus a l'inici i participació prèvia en assajos clínics amb hipouricèmia.</p> <p>Seguretat: Freqüència d'efectes adversos, sobretot cardiovasculars.</p> <p>Abandonaments per efectes adversos.</p>	<p>Eficàcia: Anàlisi per intenció de tractar modificada (N=2268).</p> <p>Variabls principal(%): -F40 mg: 45,2 -F80 mg: 67,1 -A 300/200 mg: 42,1</p> <p>Diferències significatives entre F80 respecte a F40 i A300 (IC 95%): F80 mg – F40 mg: 21,9% (p<0,001) F80 mg – A300 mg: 24,9% (p<0,001) F40 mg – A300 mg: 3,1% (-1,9% - 8,1%)</p> <p>Variabls secundàries: Percentatge de pacients amb insuficiència renal que aconseguen nivells plasmàtics d'àcid úric <6 mg/dl en l'última visita: F80 (71,6%) és significativament superior a F40 (49,7%) i a 300/200 (42,3%) (p<0,001 en ambdues comparacions).</p> <p>Anàlisi per subgrups de la variable principal: -Els Pacients amb major àcid úric basal o amb tofus obtenen resultats significativament pitjors (p<0,001). -Els Pacients amb insuficiència renal lleu aconseguen en major percentatge la variable principal. -Els pacients que van participar en assajos previs van obtenir resultats significativament millors amb les 3 pautes de tractament (p<0,05 per a totes les comparacions).</p> <p>Seguretat: Els efectes adversos i la seva freqüència no difereixen entre els grups.</p> <p>-Efectes adversos cardiovasculars: no es van detectar diferències significatives. -F80 mg: 5%; -F40 mg: 5%; -A300/200 mg: 6%</p> <p>-Taxes d'abandonament totals: -F80 mg: 20,90% -F40 mg: 16,51% -A300/200 mg: 17,88%</p> <p>-Abandonaments per crisis de gota: -F80 mg: 0,93% -F40 mg: 0,40% -A300/200 mg: 0,27%</p>	<p>Considera adequat el comparador?</p> <p>- No, no es fa titulació d'al·lopurinol, motiu pel qual s'ha pogut sobreestimar l'efecte de febuxostat.</p> <p>Considera adequada la variable de mesura?</p> <p>- Variable principal no clínica: reducció del % crisis gotoses.</p> <p>Considera adequats els criteris d'inclusió i/o exclusió dels pacients?</p> <p>- Sí.</p> <p>Creu que els resultats poden ser aplicats directament a la pràctica clínica?</p> <p>- No.</p> <p>Altres biaixos o limitacions trobades:</p> <p>- No es dona consell dietètic.</p>	<p>Total : 4 punts</p> <p>Aleatori: 1 Cegament doble: 1 Pèrdues i retirades: 1 Aleatorització: 1 Emmascarament: 0</p>

(*) Rang de puntuació: 0-5. Estudi de baixa qualitat: puntuació <3

A: al·lopurinol; F: febuxostat

Annex II. Taula de seguretat

INFORME DE FEBUXOSTAT: VALORACIÓ DE LA SEGURETAT COMPARADA			
		NOU FÀRMAC: FEBUXOSTAT	COMPARADOR: AL-LOPURINOL
RAM MÉS RELLEVANTS	Les RAM més rellevants per gravetat i/o per freqüència s'analitzaran a partir dels criteris especificats en el punt 1 sobre RAM.	<p>RAM cardiovasculars: Incidència febuxostat: 0,8% Febuxostat 1,3 esdeveniments per cada 100 pacients/any.</p> <p>En assajos a llarg termini: Incidència febuxostat: 2,62% Febuxostat 1,4 esdeveniments per cada 100 pacients/any.</p> <p>Reaccions d'hipersensibilitat greus: (Freqüència >1/10.000 a <1/1.000).</p>	<p>RAM cardiovasculars: Incidència al-lopurinol 0,2% Al-lopurinol 0,3 esdeveniments per cada 100 pacients/any.</p> <p>En assajos a llarg termini: Incidència al-lopurinol: 0,56% Al-lopurinol 0,7 esdeveniments per cada 100 pacients/any.</p> <p>Reaccions d'hipersensibilitat greus: (Freqüència <1/10.000).</p>
TAXA D'ABANDONAMENTS	Indicar % d'abandonaments per RAM dels principals ECAs (rang)	F80: 6,23 – 8,1% F120: 5,95 – 9,17%	A(100/300): 3,15 – 8,5%
LIMITACIONS DE LA POBLACIÓ ESTUDIADA (Existeix informació en els grups següents?)	Nens (SÍ/NO)	No recomanat. Sense dades.	Menors de 15 anys: 10 a 20 mg/kg de pes corporal/dia o 100 a 400 mg diaris. L'ús en nens està rarament indicat, excepte en processos malignes (especialment, leucèmia) i certes alteracions enzimàtiques (Síndrome Lesch-Nyhan).
	Ancians (SÍ/NO)	No necessita ajust dosi.	Necessita ajust de dosi: no començar amb dosi superior a 100 mg/dia. En absència de dades específiques, s'ha d'usar la dosi menor que produeix una reducció satisfactòria d'urats. S'ha de parar atenció especial a la dosi, en els casos d'alteració de la funció renal.
	Embaràs (SÍ/NO)	No recomanat.	No recomanat.
	Lactància (SÍ/NO)	No recomanat.	No recomanat.
	Comorbiditat (Descriure) IR IH	<p>IR: No necessita ajust de dosi en IR lleu o moderada. Sense dades en IR greu.</p> <p>IH: Dosi màxima de 80 mg en IH lleu. Sense dades en IH moderada o greu.</p>	<p>IR: Iniciar amb dosi màxima de 100 mg/dia i fins i tot dosi inferior a IR greu.</p> <p>IH: Reduir dosi i controlar de funció hepàtica.</p>
INTERACCIONS	Considerar impacte sobre la salut (+, ++, +++)	<p>Mercaptopurina i azatioprina: No utilitzar concomitantment amb F.</p> <p>Teofil·lina: Controlar augment de nivells al afegir F.</p> <p>Inductors de glucuronidació: Vigilar nivells de F al iniciar o retirar aquests medicaments.</p> <p>Colquicina, indometacina, hidroclorotiazida, warfarina, naproxèn i altres inhibidors de la glucuronidació: no es necessita ajust de dosis de febuxostat ni de la resta de principis actius.</p>	<p>Mercaptopurina i azatioprina: No utilitzar concomitantment amb A o fer-ho amb molta precaució.</p> <p>Teofil·lina: Controlar augment de nivells en afegir A.</p> <p>Salicilats, anticoagulants orals, didanosina, ciclosporina.</p>

Annex II. Taula de seguretat

INFORME DE FEBUXOSTAT: VALORACIÓ DE LA SEGURETAT COMPARADA			
		NOU FÀRMAC: FEBUXOSTAT	COMPARADOR: AL-LOPURINOL
EFFECTE DE CLASSE	(Sí, No) Descriure (Font: Fitxa tècnica i/o EPAR)	Sí, inhibició de xantina oxidasa.	Sí, inhibició de xantina oxidasa
POSSIBLES ERRORS DE MEDICACIÓ	Relacionats amb la posologia i la forma d'administració (Descriure) (Font: Data tècnica i/o EPAR)	No coneguts.	No coneguts.
PLA DE RISCOS I ALERTES SEGURETAT	(Sí) Descriure.	Estudi postcomercialització de seguretat cardiovascular comparatiu enfront d'al-lopurinol.	No descrit.
DADES DE SEGURETAT A LLARG TERMINI	(Sí, No) Descriure.	No disponibles, particularment d'efectes adversos rars però greus, com esdeveniments cardiovasculars (dolor toràctic, malaltia coronària, infart de miocardi o fibril·lació auricular). Altres possibles efectes adversos: augment d'enzims hepàtics, tensió arterial i diarrees. Dades de seguretat postcomercialització constaten risc rar però greu de reaccions d'hipersensibilitat.	Disponibles.
VALORACIÓ GLOBAL DE RAM	A partir dels criteris especificats en els apartats anteriors (superior, semblant, inferior)	Inferior: La seguretat a curt termini sembla similar. No disponibles dades de seguretat a llarg termini, particularment d'efectes adversos rars però greus a nivell cardiovascular.	--

A: al-lopurinol; F: febuxostat; IR: insuficiència renal; IH: insuficiència hepàtica; RAM: reacció adversa a medicaments.



BIBLIOGRAFIA

1. Tayar JH, López-Olivo MA, Suarez-Almazor ME. Febuxostat for Treating Chronic Gout (Review). The Cochrane Collaboration 2012. Disponible a: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD008653.pub2/pdf/abstract>
2. Peiró AM, Pascual E. Febuxostat, la alternativa con reservas a alopurinol. Información Farmacoterapéutica de la Comunitat Valenciana. 2011;2(8):10-14.
3. Restricción del uso de benzbromarona y suspensión de comercialización de benciodarona y de las asociaciones de benzbromarona-alopurinol. Nota informativa de la AEMPS 02/2004. Disponible a: http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2004/NI_2004-02_urinorm.htm
4. Fitxa tècnica d'Adenuric®. Laboratorios Menarini Europe B.V. Disponible a : http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000777/WC500021812.pdf
5. Becker MA, Schumacher HR Jr, Wortmann RL, MacDonald PA, Eustace D, Palo WA and cols. Febuxostat compared with Allopurinol in Patients with Hyperuricemia and Gout. N Engl J Med. 2005;353:2450-61.
6. Schumacher HR Jr, Becker MA, Wortmann RL, MacDonald PA, Hunt B, Streit J et al. Effects of Febuxostat versus Allopurinol and Placebo in Reducing Serum Urate in Subjects with Hyperuricemia and Gout: a 28-Week, Phase III, Randomized, Double-blind, Parallel-group Trial. Arthritis Rheum. 2008;59:1540-8.
7. Becker MA, Schumacher HR, MacDonald PA and Lademacher C. Clinical Efficacy and Safety of Successful Longterm Urate Lowering with Febuxostat or Allopurinol in Subjects With Gout. JRheumatol 2009;36 :1273-82.
8. Becker MA, Schumacher HR, Espinoza LR, Wells AF, MacDonald P, Lloyd E et al. The Urate-Lowering Efficacy and Safety of Febuxostat in the Treatment of the Hyperuricemia of Gout: the CONFIRMS trial. Arthritis Res Ther.2010;12:R63.
9. Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP). Informe Público Europeo de Evaluación (EPAR). Adenuric. DCI: febuxostat. EMEA 2008. Disponible a: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/000777/WC500021815.pdf
10. Schumacher HR, Becker MA, Lloyd E, MacDonald PA and Lademacher C. Febuxostat in the Treatment of Gout: 5-yr Findings of the FOCUS Efficacy and Safety Study. Rheumatology 2009; 48:188-94.
11. Febuxostat for the Management of Hyperuricaemia in People with Gout. NICE Technology Appraisal Guidance 164; August 2011. NHS. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). London: NICE.
12. Febuxostat 80 mg and 120 mg (Adenuric®) SMC No. (637/10). Scottish Medicines Consortium. September 2010.
13. Febuxostat (Adenuric® ▼). For the Treatment of Chronic Hyperuricaemia in Gout Patients. MTRAC Verdict & Summary. VS10/07 March 2010.
14. Febuxosatt (Uloric-Takeda Canada Inc.) Indication: Gout. Canadian Expert Drug Advisory committee (CEDAC) Final Recommendation. Common Drug Review; April 2011. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH).

Aquest document ha estat elaborat en el marc del Programa d'Harmonització Farmacoterapèutica de Medicaments en l'Àmbit de l'Atenció Primària i Comunitària (PHF-APC) amb el suport tècnic de l'Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya.

Per a la realització d'aquesta avaluació s'ha seguit el procediment normalitzat de treball del Comitè Mixt d'Avaluació de Nous Medicaments (CmENM) d'Andalusia, País Basc, Catalunya, Aragó i Navarra.

Cita d'aquest document:

Suggerim que aquest document es citi de la manera següent: **Febuxostat**. Tractament de la hiperuricèmia crònica en situacions en les quals ja s'ha produït dipòsit d'urat (incloent els antecedents o la presència de tofus i/o artritis gotosa). Barcelona: Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya. Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2014.

© 2014, Generalitat de Catalunya
Departament de Salut

Edita: Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS)

1a Edició, Gener 2014. Barcelona

Dipòsit Legal: B. 2167-2014