



Informe de evaluación completo: \_\_\_\_\_

<http://www.euskadi.eus/gobierno-vasco/cevime/>



## LESINURAD y ALOPURINOL/LESINURAD

**Hipouricemiente autorizado en combinación con inhibidores de la xantina-oxidasa: existen incertidumbres sobre su seguridad renal y cardiovascular**

Nombre comercial y presentaciones:

**ZURAMPIC® (Grünental GMBH)**

(200 mg 30 comprimidos recubiertos con película, 39,34 €)

**DUZALLO® (Grünental GMBH)**

(200 mg/200 mg 30 comprimidos recubiertos con película, 39,34 €)

(300 mg/200 mg 30 comprimidos recubiertos con película, 39,34 €)

Excipientes de declaración obligatoria: **Lactosa**

Condiciones de dispensación: **Receta médica**

**Visado de inspección**

Fecha de evaluación: **Octubre 2016**

**(Revisado agosto 2018)**

Fecha de comercialización: **Octubre 2018**

Procedimiento de autorización: **Centralizado**

El lesinurad es un nuevo fármaco hipouricemiente, inhibidor selectivo de la reabsorción de ácido úrico que bloquea el transportador URAT1, financiado en combinación con un inhibidor de la xantina oxidasa en adultos para el tratamiento de la hiperuricemia, en pacientes con una afección sintomática relevante y cuya hiperuricemia no ha respondido adecuadamente con alopurinol o febuxostat a dosis máximas toleradas, restringiéndose su uso combinado con febuxostat únicamente cuando se haya utilizado previamente en combinación con alopurinol o cuando éste esté contraindicado.

La evaluación de la eficacia de lesinurad se basa en tres ensayos clínicos aleatorizados, en combinación con alopurinol o febuxostat en los que la variable principal fue la proporción de pacientes con niveles plasmáticos de ácido úrico <5,0 mg/dl o <6,0 mg/dl a los 6 meses de tratamiento, variable intermedia. La combinación de lesinurad 200 mg con un inhibidor de la xantina-oxidasa (alopurinol o febuxostat) ha demostrado reducir los niveles plasmáticos de ácido úrico, aunque no se han observado beneficios en relación con la reducción de las crisis agudas. Los datos clínicos tanto en pacientes con afectación grave como en pacientes mayores de 75 años son muy limitados.

El uso de la combinación se asocia a un riesgo potencial de reacciones adversas renales y en la actualidad existen ciertas incertidumbres sobre sus efectos en el perfil de seguridad cardiovascular.

Dado que la eficacia se basa fundamentalmente en una variable intermedia, como la uricemia, y debido a la existencia de incertidumbres sobre seguridad renal y cardiovascular, el uso de lesinurad se plantearía en pacientes con una afección sintomática relevante y cuya hiperuricemia no ha respondido adecuadamente con alopurinol o febuxostat a dosis máximas toleradas. Sin embargo, es necesario resaltar que los pacientes con afección grave fueron escasamente representados en los ensayos clínicos de lesinurad, lo cual plantea un problema para posicionar dicho medicamento. En cualquier caso, el uso en pacientes con enfermedad renal o cardiovascular previa deberá valorarse caso a caso y de forma cuidadosa.

*Es de gran importancia que se notifiquen a la Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco las sospechas de reacción adversa a los nuevos medicamentos. La notificación se puede realizar rellenando la tarjeta amarilla o a través de OSABIDE o por vía electrónica: <https://www.notificaRAM.es>*

**Importante  
mejora  
terapéutica**

**Modesta  
mejora  
terapéutica**

**Aporta  
en situaciones  
concretas**

**NO SUPONE  
UN AVANCE  
TERAPÉUTICO**

**No Valorable:  
Información  
Insuficiente**

**Comité de redacción:** Inigo Aizpurua, María Armentariz, Karmele Benito, Julia Fernández, Juan José García, Josu Ibarra, Itxasne Lekue, Eulali Mariñelarena, Carmela Mozo, Justo Múgica, Elena Oloquiegui, Isabel Porras, María Torrecilla.



Esta Ficha «Nuevo medicamento a examen» se ha extraído como resumen de un **Informe de Evaluación** más extenso, que está a disposición de toda persona interesada en la web. También se puede solicitar a los Farmacéuticos de Comarca, o bien al CEVIME. Tel. 945 01 92 66 - e-mail: [cevime-san@euskadi.eus](mailto:cevime-san@euskadi.eus)

**En esta evaluación han participado los CENM de Andalucía, Navarra y País Vasco.** La información que aquí se presenta es la disponible hasta el momento y es susceptible de modificaciones futuras en función de los avances científicos que se produzcan.

## POSOLÓGIA<sup>9</sup>

La dosis recomendada es 200 mg/día, administrados por la mañana conjuntamente con la dosis del inhibidor de la xantina-oxidasa y alimentos. Se recomienda asegurar una ingestión hídrica adecuada (2 litros/día). La dosis mínima de alopurinol (ALO) es de 300 mg/día (200 mg/día en insuficiencia renal (IR) moderada). Lesinurad (LESI) no debe usarse en monoterapia y debe suspenderse si se interrumpe el tratamiento con el inhibidor de la xantina-oxidasa.

No es necesario realizar ajustes de dosis en pacientes  $\geq 65$  años o en pacientes con IR y/o insuficiencia hepática leve o moderada. Debe utilizarse con precaución en mayores de 75 años por la escasa experiencia clínica en esta población.

## EFICACIA CLÍNICA<sup>2</sup>

La evaluación de la eficacia de lesinurad se basa en tres ensayos clínicos fase III, aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo, en combinación con ALO (CLEAR1 y CLEAR2) o febuxostat (FEBU) (CRYSTAL). La duración de los estudios fue de 12 meses con una fase de extensión hasta los 24 meses. En total se incluyeron 1.537 pacientes, 13 % de ellos  $\geq 65$  años. Se excluyeron a los pacientes con CI creatinina  $< 30$  ml/min. La representación de pacientes con afectación grave en los ensayos clínicos fue muy limitada.

La variable principal fue la proporción de pacientes con niveles plasmáticos de ácido úrico  $< 5,0$  mg/dl (estudio CRYSTAL) o  $< 6,0$  mg/dl (CLEAR 1 y CLEAR 2) a los 6 meses de tratamiento. Las variables secundarias más importantes fueron el porcentaje de ataques agudos de gota que requirieron tratamiento (meses 6 y 12) y el de los pacientes que experimentaron resolución completa de al menos un tofo (mes 12).

### Lesinurad en combinación con alopurinol<sup>2,9</sup>

En ambos estudios (datos agrupados para la dosis de 200 mg), la combinación lesinurad 200 mg + alopurinol (dosis estables de al menos 300 mg/día; 200 mg/día si IR) obtuvo resultados estadísticamente significativos en comparación con alopurinol en monoterapia para la variable principal (55% vs 26%; diferencia de proporciones: 0,29 (IC95%: 0,23-0,36). No se obtuvieron diferencias significativas para las variables secundarias. Los datos disponibles indican que estos resultados se mantienen a largo plazo (24 meses).

### Lesinurad en combinación con febuxostat

Los resultados de la variable principal de eficacia no mostraron diferencias significativas entre los pacientes tratados con LESI 200 mg + FEBU 80 mg y los tratados con placebo + FEBU 80 mg, excepto en los pacientes que no habían respondido previamente a FEBU. Tampoco se observaron diferencias significativas entre los grupos de tratamiento en los ataques agudos que requirieron tratamiento, ni en la resolución de los tofos (variables secundarias) a los seis meses, aunque los resultados a los 12 meses favorecieron numéricamente a la combinación, y fueron en general modestos.

## SEGURIDAD<sup>2,9</sup>

El perfil de seguridad de LESI 200 mg en combinación con un inhibidor de la xantina oxidasa se ha evaluado en los tres estudios anteriormente descritos, incluyendo sus fases de extensión.

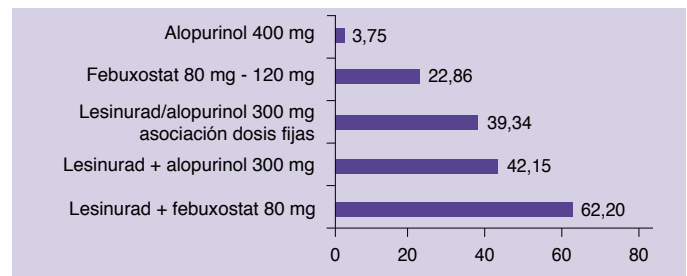
Las reacciones adversas más frecuentemente notificadas fueron infección tipo influenza, reflujo gastroesofágico, cefalea y aumento de creatinina plasmática.

La reacción adversa que con más frecuencia motivó la suspensión del tratamiento fue el aumento de creatinina (0,8%).

**Seguridad renal:** LESI puede causar aumentos transitorios de creatinina plasmática, litiasis renal y reacciones adversas relacionadas, que parecen ser dosis-dependientes. Se recomienda evaluar la función renal de los pacientes antes de iniciar el tratamiento y realizar un seguimiento periódico (4 veces/año). El uso de LESI está contraindicado en pacientes con IR grave ( $\text{CrCl} < 30$  ml/min), con IR terminal, trasplantados renales o en diálisis y se debe usar con precaución en pacientes con  $\text{CrCl}$  de 30-45 ml/min.

**Seguridad cardiovascular:** la incidencia de eventos cardiovasculares mayores fue superior con LESI que con placebo –efecto dosis-dependiente–, y también fue mayor en pacientes con antecedentes de insuficiencia cardiaca, ictus o infarto de miocardio. El laboratorio está obligado a realizar un estudio postautorización que evalúe la seguridad cardiovascular. Es recomendable evaluar la situación cardiovascular de los pacientes antes de iniciar el tratamiento y realizar un seguimiento periódico. No se recomienda utilizar LESI en pacientes con angina inestable, insuficiencia cardiaca clase III o IV de la NYHA, hipertensión no controlada y eventos cardiovasculares recientes.

## COSTE TRATAMIENTO (€) / 30 DÍAS



## LUGAR EN TERAPÉUTICA

El manejo estándar de la gota consiste en la implantación de medidas higiénico dietéticas y tratamiento farmacológico reductor de la uricemia, con el objetivo terapéutico de alcanzar niveles de ácido úrico  $< 6$  mg/dl y mejorar los signos y síntomas de la gota.

El tratamiento de elección es el ALO, debido a su eficacia, seguridad y coste-efectividad y el FEBU podría ser la alternativa en caso de contraindicación o intolerancia.

En general, los resultados obtenidos con LESI en combinación con un inhibidor de la xantina-oxidasa pueden considerarse modestos. No se obtuvieron diferencias significativas en las crisis agudas que requirieron tratamiento ni en la resolución de tofos (variables secundarias). No se dispone de estudios a largo plazo ( $> 12$  meses) para establecer su eficacia y seguridad.

Dado que la eficacia se basa fundamentalmente en una variable intermedia, como la uricemia, y debido a la existencia de incertidumbres sobre seguridad renal y cardiovascular, el uso de LESI se plantearía en pacientes con una afección sintomática relevante y cuya hiperuricemia no ha respondido adecuadamente con ALO o FEBU a dosis máximas toleradas. El tratamiento debe mantenerse sólo si se observa efectividad clínica.

Todas las referencias bibliográficas están disponibles en el **INFORME DE EVALUACIÓN DE LESINURAD** [IPT-LESINURAD/41/2018.V1](#)



Ebaluazio txosten osoa:

<http://www.euskadi.eus/eusko-jaurларitza/cevime/>

## LESINURAD eta ALOPURINOL/LESINURAD

Hipourizemiatzaile baimendua xantina-oxidasaren inhibitzaileekin konbinatuta: zalantzak daude giltzurrunetako eta sistema kardiobaskularreko segurtasunari buruz

Izen komertziala eta agerpenak	Nahitaez deklaratu beharreko eszipientea:	Laktosa
ZURAMPIC® (Grünental GMBH)	Sendagaiak emateko baldintzak	Medikuaren errezetarekin Ikuskapen-oniritzia
(200 mg, pelikulaz estalitako 30 pilula, 39,34 €)	Ebaluazio-data	2016ko urria (2018ko abuztuan berrikusia)
DUZALLO® (Grünental GMBH)	Merkaturatze-data	2018ko urria
(200 mg/200 mg, pelikulaz estalitako 30 pilula, 39,34 €)	Baimentze-prozedura:	Zentralizatua
(300 mg/200 mg, pelikulaz estalitako 30 pilula, 39,34 €)		

Lesinurad farmako hipourizemiatzaile berri bat da (azido urikoaren birxurgapenaren inhibitzaile selektiboa, URAT1 garrantzitsua blokeatzen duena) xantina oxidasaren inhibitzaile batekin batera finantzatua paziente helduetan hiperuzemia tratatzeko, sintoma-afekzioa nabarmena denean eta alopurinol edo febuxostat onartutako dosi handienetan emanda hiperuzemia jaisterik lortu ez denean; febuxostat-ekin batera konbinatuta erabili ahal izatea murriztuta dago bakar-bakarrik lehendik ere alopurinol-ekin batera konbinatuta erabili denerako edo alopurinol kontraindikaturik dagoenerako.

Lesinurad-en efikaziaren ebaluazioa hiru saiakuntza kliniko ausazkotutan oinarritu da, alopurinol edo febuxostat-ekin konbinatuta, aldagai nagusi gisa hartuta azido urikoaren maila plasmatikoa (tarteko aldagaia) 6 hilabeteko tratamenduaren ondoren <math>< 5,0 \text{ mg/dl}</math> edo <math>< 6,0 \text{ mg/dl}</math> duten pazienteen proportzioa. Lesinurad 200 mg xantina-oxidasaren inhibitzaile batekin konbinatuz (alopurinol edo febuxostat-ekin) azido urikoaren maila plasmatikoa jaisten dela ikusi da, nahiz eta ez den egiaztatu krisi akutak murrizten laguntzen ote duen. Oso gutxi dira afekzio larriak duten pazienteen edo 75 urtetik gorako pazienteen datu klinikoak.

Konbinazioa erabiltzea giltzurrunetako erreakzio kaltegarriak izateko arrisku potentzialarekin lotzen da eta gaur egun zalantzak daude segurtasun kardiobaskularreko profilean izan ditzakeen efektuei buruz ere.

Efikazia batez ere tarteko aldagai batean, urizemian, oinarritzen denez, eta giltzurrunetako eta bihotz-hodietako segurtasunari buruzko zalantzak daudenez, sintoma-afekzio nabarmena duten eta alopurinol edo febuxostat onartutako dosi handienetan eman arren erantzun ez duten pazienteentzat planteatuko litzateke lesinurad erabiltzea. Hala ere, azpimarratu behar da afekzio larriak duten pazienteen proportzioa oso txikia izan zela lesinurad-ekin egindako saiakuntza klinikoetan, eta hori arazoa dela medikamentua kokatzeko. Edonola ere, lehendik giltzurrunetako edo bihotz-hodietako gaixotasunen bat duten pazienteekin erabili aurretik, kasu bakoitza baloratu behar da eta kontu handiz.

Sendagai berriek kontrako ondorioak dituztela susmatuz gero, oso-oso garrantzitsua da Euskal Autonomia Erkidegoko Farmakozinetako Unitateari jakinaraztea. Txartel horia beteta egin dezakezu jakinarazpena. Bestela, OSABIDEren bitartez, edo Internet bidez, helbide honetan: <https://www.notificaram.es>

Hobekuntza  
terapeutiko  
handia

Hobekuntza  
terapeutiko  
apala

Ona da  
egoera  
konkretuetarako

**EZ DAKAR  
HOBKUNTZA  
TERAPEUTIKORIK**

Ezin Da  
Baliotsi:  
Informazio  
Urriegia

**Idazkuntza Batzordea:** Iñigo Aizpuru, María Armendariz, Karnele Benito, Julia Fernández, Juan José García, Josu Ibarra, Itxasne Lekue, Eulali Mariñelarena, Carmela Mozo, Justo Múgica, Elena Oloquiegui, Isabel Porras, María Torrecilla.



Fitxa hau Ebaluazio txosten zabalago baten laburpen gisa atera da. Ebaluazio hori interesatu guztien eskumenera dago web orrian edo eska daiteke Eskualdeko Farmazialariei edo MIEZ-en Tel. 945 01 92 66 e-mail: [cevime-san@euskadi.eus](mailto:cevime-san@euskadi.eus)

**Ebaluazio honetan Andaluzia, Nafarroa eta Euskadiko Medikamentu Berrien Ebaluazio Batzordeak parte hartu dute.** Hemen aurkezten den informazioa oraingoz eskuragarri dagoen gutzia da, baina etorkizunean jasan ditzake aldaketak gertatzen diren aurrerakuntza zientifikoen arabera.

Erabat debekaturik dago dokumentu hau promozio helburuetarako erabiltzea.

## POSOLOGIA<sup>9</sup>

**Gomendatutako dosia:** 200 mg egunean, goizean, xantina-oxidaren inhibitzailearen dosiarekin eta elikagaiekin batera. Behar adina ur hartzen dela segurtatzea gomendatzen da (egunean 2 litro). Gutxieneko alopurinol (ALO)-dosia egunean 300 mg-koa da (200 mg egunean, giltzurrun-gutxiegitasun (GG) moderatuan). Lesinurad (LESI) ez da erabili behar monoterapiari, eta hartzeari utzi behar zaio xantina-oxidaren inhibitzailearekin egiten den tratamendua eteten bada.

Ez dago dosia egokitu beharrik  $\geq 65$  urteko pazienteetan edo giltzurrun- eta/edo gibel-gutxiegitasun arina edo moderatua duten pazienteetan. Kontu handiagoz erabili behar da 75 urtetik gorako pazienteekin, esperientzia kliniko gutxi dagoelako populazio horrekin.

## EFIKAZIA KLINIKOA<sup>2</sup>

Lesinurad-en efikazia ebaluatzeko oinarria izan dira III. faseko hiru saiakuntza kliniko, ausazkotuak, itsu bikoitzekoak, eta plazeboarekin kontrolatua, ALO-ekin (CLEAR1 eta CLEAR2) edo febuxostat (FEBU)-ekin (CRYSTAL) konbinatuta. Azterlanen iraupena 12 hilabetekoa izan zen, 24 hilabetera arteko luzapen-fasearekin. Guzтира 1.537 paziente sartu ziren, horietatik %13 65 urte edo gehiagokoak. Kanpoan utzi ziren kreatininaren argitzea (CrCl)  $< 30$  ml/min zuten pazienteak. Saiakuntza klinikoetan oso gutxi izan ziren afekzio larriak zuten pazienteak.

Aldagai nagusia izan zen 6 hilabeteko tratamenduaren ondoren azido urikoaren maila plasmatikoa  $< 5,0$  mg/dl (CRYSTAL estudioa) edo  $< 6,0$  mg/dl (CLEAR 1 eta CLEAR 2) zuten pazienteak. Bigarren mailako aldagai garrantzitsuenak izan ziren tratamendua behar izan zuten hezueri-atake akutuen portzentajea (6. eta 12. hilabeteen) eta tofo bat behintzat erabat konpondu zitzaizen pazienteen portzentajea (12. hilabeteen).

### Lesinurad alopurinol-ekin konbinatuta<sup>2,9</sup>

Bi azterlanetan (200 mg-ko dosirako multzokatutako datuak), LESI 200 mg + ALO konbinazioak (dosi egonkorak, egunean gutxienez 300 mg; 200 mg GG izanez gero) emaitza estatistikoki esanguratsuak izan zituen, aldagai nagusiarentzat ALO monoterapiari ematearekin konparatuta (%55 vs %26; proportzio diferentzia: 0,29 (%95KT: 0,23-0,36). Ez zen diferentzia nabarmenik ikusi bigarren mailako aldagaian (hezueri-atake akutuen tratamendua behar izan zuten pazienteen eta tofoak konpondu zitzaizkien pazienteen %). Eskuragarri dauden datuek erakusten dute emaitza horiek mantendu egiten direla epe luzera ere (24 hilabete).

### Lesinurad febuxostat-ekin konbinatuta

Efikazia-aldagai nagusiaren emaitzek ez zuten diferentzia handirik erakutsi LESI 200 mg + FEBU 80 mg-rekin tratatutako pazienteen eta plazebo + FEBU 80 mg-rekin tratatutako artean, aldez aurretik FEBU tratamenduari erantzun ez zioten pazienteen kasuan izan ezik. Bi taldeen artean diferentzia handirik ere ez zen ikusi sei hilabeteren buruan atake akutuengatik tratamendua behar izan zutenen kopuruan, ezta tofoen kasuan ere (bigarren mailako aldagaiak), 12 hilabeteko emaitzek konbinazioaren alde egin bazuten ere, baina oro har apalak izan ziren.

## SEGURTASUNA<sup>2,9</sup>

LESI 200 mg-k xantina oxidaren inhibitzaile batekin konbinatuta duen segurtasun-profila lehen aipatutako hiru azterlanetan ebaluatu da, luzapen-faseak ere barne hartuta.

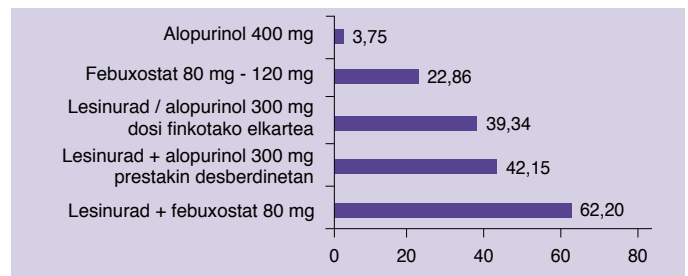
Erreakzio kaltegarriak dagokienez, influenza tipoko infekzioa, errefluxu gastroesofagikoa, buruko mina eta kreatinina plasmatikoa igotzea izan ziren gehien jakinarazi ziren albo-ondorioak.

Tratamendua bertan behera uztera gehien eraman zuen erreakzio kaltegarria kreatinina igotzea izan zen (%0,8).

**Giltzurrunetako segurtasuna:** LESI-ek eragin dezake aldi baterako kreatinina plasmatikoa igotzea, giltzurrunetako litiasia, eta horien inguruko erreakzio kaltegarriak, itxura denez dosiari lotuak. Gomendatzen da tratamendua hasi aurretik pazienteen giltzurrun-funtzioa ebaluatzea eta aldizka jarraipena egitea (urtean 4 aldiz). LESI kontraindikaturak dago GG larria duten pazienteentzat (CrCl $< 30$  ml/min), GG terminala dutenentzat, giltzurruna transplantatu zaienentzat edo dialisian daudenentzat eta kontu handiz erabili behar da CrCl 30-45 ml/min-koa duten pazienteekin.

**Segurtasun kardiobaskularra:** gertaera kardiobaskular garrantzitsuen intzidentzia handiagoa izan zen LESI-ekin plazeboarekin baino (dosi-mendeko efektua) eta handiagoa izan zen lehendik bihotz-gutxiegitasuna, edo iktus edo miokardio-infarturen bat izandako pazienteetan. Laborategia behartuta dago baimendu osteko azterlan bat egitera segurtasun kardiobaskularra ebaluatzeko. Komeni da tratamendua hasi aurretik pazienteen egoera kardiobaskularra ebaluatzea eta aldizka jarraipena egitea. Ez da gomendatzen LESI erabiltzea angina ezegonkorra, NYHA eskalako III edo IV. klaseko bihotz-gutxiegitasuna, hipertentsio kontrolatu gabea duten pazienteetan edo berriki gertaera kardiobaskularrak izan dituztenetan.

## TRATAMENDUAREN KOSTUA (€) 30 EGUNEAN



## TERAPEUTIKAN DUEN TOKIA

Hezueria maneiatzeko sistema estandarra urizemia jaisteko neurri higieniko dietetikoak ezartzea eta tratamendu farmakologikoa ematea da, azido urikoa 6 mg/dl-tik behera mantentzeko eta hezueriaren zeinuak eta sintomak hobetzeko helburu terapeutikoarekin.

Aukerako tratamendua ALO da, efikazia, segurtasuna eta kostua/eraginkortasuna kontuan izanda, eta alternatiba FEBU izan daiteke, ALO kontraindikaturak egonez gero edo intolerantzia izanez gero.

Oro har, esan daiteke LESI xantina-oxidaren inhibitzaile batekin konbinatuta erabiltzearen emaitzak apalak izan direla. Ez zen diferentzia nabarmenik ikusi tratamendua behar izan zuten krisi akutuetan eta ezta tofoen konponketan ere (bigarren mailako aldagaiak). Ez dago epe luzeko azterlanik ( $> 12$  hilabete) efikazia eta segurtasuna ezarri ahal izateko.

Efikazia batez ere tarteko aldagai batean, urizemian, oinarritzen denez, eta giltzurrunetako eta bihotz-hodietako segurtasunari buruzko zalantzak daudenez, sintoma-afekzio nabarmena duten eta ALO edo FEBU onartutako dosi handienetan eman arren erantzun ez duten pazienteentzat planteatutako litzateke LESI erabiltzea. Eraginkortasun klinikoak baduela ikusten bada bakarrik mantendu behar da tratamendua.

Erreferentzia bibliografiko guztiak hemen daude eskuragai:  
LESINURAD EBALUAZIO-TXOSTENA  
IPT-LESINURAD/41/2018.V1