



**República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional**  
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

**Disposición**

**Número:**

**Referencia:** EX-2020-38877102-APN-DGA#ANMAT

---

VISTO el EX-2020-38877102-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma IVAX ARGENTINA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospecto e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada DUTRINOL / FEBUXOSTAT, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, FEBUXOSTAT 40 mg – 80 mg; aprobado por Certificado N° 55.855.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°: 5904/96 y 2349/97, Circular N° 004/13.

Que por Disposición A.N.M.A.T. N° 680/13 se adoptó el SISTEMA DE GESTION ELECTRONICA CON FIRMA DIGITAL para el trámite de SOLICITUD DE INSCRIPCION EN EL REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM) encuadrada en el Artículo 3° del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993) para ingredientes activos (IFA'S) de origen sintético y semisintético, otorgándose certificados firmados digitalmente.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos, ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y sus modificatorios.

Por ello;

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL

## DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1°.- Autorízase a la firma IVAX ARGENTINA S.A., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada DUTRINOL / FEBUXOSTAT, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, FEBUXOSTAT 40 mg – 80 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en los documentos: IF-2021-104918759-APN-DERM#ANMAT; y los nuevos proyectos de información para el paciente obrantes en los documentos: IF-2021-104918874-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2°.- Extiéndase por la Dirección de Gestión de Información Técnica, el Certificado actualizado N° 55.855, consignando lo autorizado por el artículo precedente, cancelándose la versión anterior.

ARTICULO 3°.- Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de copia autenticada de la presente Disposición, con los proyectos de prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2020-38877102-APN-DGA#ANMAT

Jfs

Mbv

Digitally signed by GARAY Valeria Teresa  
Date: 2021.12.02 00:14:08 ART  
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2021.12.02 00:14:10 -03:00

## **PROYECTO DE PROSPECTO**

INDUSTRIA ARGENTINA

VENTA BAJO RECETA

### **DUTRINOL FEBUXOSTAT Comprimidos recubiertos**

#### **FÓRMULA**

Cada comprimido recubierto contiene:

Febuxostat 40,00 mg

Excipientes: Almidón de maíz, Polivinilpirrolidona reticulada, Polivinilpirrolidona, Lauril sulfato de sodio, Cellactose 80(\*), Croscarmellosa sódica, Estearato de magnesio, Opadry II 85F28751, Laca aluminica amarillo de quinolina al 30%, Laca aluminica azul brillante al 30% c.s.

Cada comprimido recubierto contiene:

Febuxostat 80,00 mg

Excipientes: Almidón de maíz, Polivinilpirrolidona reticulada, Polivinilpirrolidona, Lauril sulfato de sodio, Cellactose 80(\*), Croscarmellosa sódica, Estearato de magnesio, Opadry II 85F28751, Laca aluminica amarillo de quinolina al 30%, Laca aluminica azul brillante al 30% c.s.

(\*) polvo de celulosa 25% y lactosa 75%

#### **ACCION TERAPEUTICA**

Inhibidor de la Xantina Oxidasa (inhibición de la síntesis de ácido úrico). (ATC M04AA03)

#### **INDICACIONES**

Febuxostat, único principio activo de DUTRINOL®, es un inhibidor de la enzima xantina-oxidasa (XO) indicado para el tratamiento de la hiperuricemia en pacientes con gota que tienen una respuesta inadecuada a dosis máximas de allopurinol, que son intolerantes a allopurinol o en los que el tratamiento con allopurinol no es recomendable.

No se recomienda el uso de DUTRINOL® para el tratamiento de la hiperuricemia asintomática.

#### **CARACTERISTICAS FARMACOLÓGICAS**

##### **Mecanismo de acción:**

Febuxostat es un inhibidor no purínico, potente y selectivo de la XO. Es de esa manera que ejerce su efecto terapéutico, consistente en la reducción de los niveles de ácido úrico sérico. No se espera que a concentraciones terapéuticas febuxostat inhiba otras enzimas que están implicadas en la síntesis de purina y pirimidina, o en su metabolismo.

## **Farmacodinamia**

*Efecto en las concentraciones de ácido úrico y xantina:* En sujetos sanos, febuxostat disminuye la concentración sérica media diaria de ácido úrico de manera dosis dependiente, y de la misma forma, aumenta las concentraciones séricas medias de xantina. También disminuye la cantidad diaria excretada de ácido úrico y, además, aumenta la excreción de xantina urinaria total diaria. La reducción porcentual de la concentración sérica de ácido úrico (media de 24hs) es de entre 40 y 55%, con la exposición a dosis diarias de 40 y 80 mg.

*Efecto en la repolarización cardíaca:* Se evaluó el efecto de febuxostat en la repolarización cardíaca determinado por la medición del intervalo QT corregido (QTc), tanto en sujetos sanos, como en pacientes con gota. En dosis de hasta 300mg por día, cuando febuxostat alcanzó el estado estacionario, no demostró tener efecto sobre el intervalo QTc.

## **FARMACOCINETICA**

En estudios efectuados en sujetos sanos, tanto la concentración plasmática máxima (C<sub>max</sub>) como el área bajo la curva (AUC) de febuxostat mostraron un aumento de manera proporcional a la dosis, luego de la administración, tanto de dosis única, como en dosis múltiples. Los parámetros mostraron este comportamiento cuando las dosis fueron en dosis de 10 mg a 240 mg (para la C<sub>max</sub>) y de 10 mg a 120 mg (para el AUC). No se observó acumulación cuando las dosis terapéuticas se administraron cada 24 horas. Febuxostat tiene una vida media de eliminación terminal aparente (t<sub>1/2</sub>) de aproximadamente 5 a 8 horas. En los pacientes con hiperuricemia y gota, los parámetros farmacocinéticos de febuxostat estimados por los análisis poblacionales fueron similares a aquellos estimados en sujetos sanos.

**Absorción:** Se ha estimado que la absorción de febuxostat marcado radioactivamente luego de la administración de una dosis oral es de por lo menos el 49% (basándose en la radioactividad total recuperada en orina). Las concentraciones plasmáticas máximas de febuxostat tuvieron lugar entre 1 a 1,5 horas después de la dosis (t<sub>max</sub>). Luego de dosis múltiples orales de 40 mg y 80 mg una vez al día, se determinó que la C<sub>max</sub> es aproximadamente de 1,6 ± 0,6 mcg por mL (n=30), y 2,6 ± 1,7 mcg por mL (n=227), respectivamente. La biodisponibilidad absoluta del comprimido de febuxostat no se ha estudiado.

Después de múltiples dosis de 80 mg una vez por día acompañadas de una comida rica en grasas, se observó una disminución del 49% en C<sub>max</sub> y del 18% en el AUC. Sin embargo, no se ha observado un cambio clínicamente significativo en la disminución porcentual de la concentración de ácido úrico sérico (58% habiendo comido versus 51% en ayuno). De esta forma, DUTRINOL puede tomarse con o sin alimentos.

La ingesta conjunta de un antiácido conteniendo hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio junto con una dosis única de 80 mg de febuxostat ha demostrado retrasar la absorción del febuxostat (aproximadamente 1 hora) y disminuir la C<sub>max</sub> un 31% y el AUC<sub>∞</sub> un 15%. Como el efecto del fármaco se relaciona con el AUC y no con la C<sub>max</sub>, el cambio observado en el AUC no se consideró clínicamente importante. En ese sentido, DUTRINOL puede tomarse independientemente del uso de antiácidos.

**Distribución:** El volumen de distribución aparente de febuxostat en estado estable (V<sub>ss</sub>/F) fue de aproximadamente 50 L. La unión a proteínas es de aproximadamente 99,2%, (principalmente albúmina), y es constante en el rango de concentraciones alcanzadas con dosis de 40 mg y 80 mg.

**Metabolismo:** Febuxostat es ampliamente metabolizado tanto mediante conjugación catalizada por las enzimas uridina difosfato glucuronil transferasa (UGT), que incluyen UGT1A1, UGT1A3, UGT1A9 y UGT2B7, como por la oxidación a través de las enzimas del

citocromo P450 (CYP) que incluyen las enzimas CYP1A2, 2C8 y 2C9, e incluso mediante oxidación catalizada por enzimas que no pertenecen a CYP. El metabolismo ocurre mayoritariamente por la UGT y en menor medida, mediante CYP. No queda clara la contribución relativa de cada isotipo de enzima del CYP. La oxidación de la cadena del extremo isobutílico lleva a la formación de cuatro hidroximetabolitos farmacológicamente activos con menor actividad que el febuxostat

Tanto en la orina como en las heces, los metabolitos acil-glucuronidos de febuxostat (~35% de la dosis), y metabolitos oxidativos, 67M-1 (~10% de la dosis), 67M-2 (~11% de la dosis), y 67M-4, un metabolito secundario de 67M-1, (~14% de la dosis), parecen ser los metabolitos más importantes del febuxostat *in vivo*.

**Eliminación:** Febuxostat se elimina tanto por vía hepática como renal. Después de una dosis oral de 80 mg de febuxostat marcado con <sup>14</sup>C, aproximadamente el 49% de la dosis se recuperó en la orina como febuxostat sin cambios (3%), el metabolito acil-glucuronido (30%), sus metabolitos oxidados conocidos y sus conjugaciones (13%), y otros metabolitos desconocidos (3%). Además de la excreción urinaria, aproximadamente el 45% de la dosis se recuperó en las heces como febuxostat sin cambio (12%), el metabolito acil-glucuronido (1%), sus metabolitos oxidados conocidos y sus conjugados (25%), y otros metabolitos desconocidos (7%).

La vida media de eliminación aparente terminal (t<sub>1/2</sub>) es de aproximadamente 5 a 8 horas.

### **Poblaciones especiales**

**Uso Pediátrico:** No se ha estudiado la farmacocinética de febuxostat en pacientes de menos de 18 años.

**Uso Geriátrico:** La C<sub>max</sub> y el AUC del febuxostat y sus metabolitos luego de dosis orales múltiples de febuxostat en ancianos (≥ 65 años) fueron similares a los parámetros medidos en sujetos más jóvenes (18 a 40 años). Además, el porcentaje de disminución de la concentración de ácido úrico sérico fue similar entre los sujetos ancianos y más jóvenes. No es necesario un ajuste de dosis en pacientes ancianos.

**Insuficiencia renal:** Después de dosis múltiples de 80 mg de febuxostat en sujetos saludables con insuficiencia renal leve (Cl<sub>cr</sub> 50-80 mL por min), moderada (Cl<sub>cr</sub> 30-49 mL por min) o grave (Cl<sub>cr</sub> 10-29 mL por min), la C<sub>max</sub> de del fármaco no cambió en relación a los sujetos con función renal normal (Cl<sub>cr</sub> mayor a 80 mL por min). El AUC y la vida media del febuxostat aumentaron en sujetos con insuficiencia renal en comparación con sujetos con función renal normal, pero los valores fueron similares entre los tres grupos de pacientes con insuficiencia renal. Los valores medios del AUC del febuxostat fueron de hasta 1,8 veces más altos en sujetos con insuficiencia renal comparados con aquellos con función renal normal. Los valores C<sub>max</sub> y AUC medios para 3 metabolitos activos aumentaron 2 y 4 veces, respectivamente. Sin embargo, el porcentaje de disminución en la concentración de ácido úrico sérico para los sujetos con insuficiencia renal fue comparable con aquellos sujetos con función renal normal (58% en el grupo de función renal normal y 55% en el grupo de función renal grave).

No es necesario un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada. No hay datos suficientes en pacientes con insuficiencia renal grave, por lo cual febuxostat deberá administrarse con precaución en estos pacientes.

No hay estudios de febuxostat en pacientes con insuficiencia renal en etapa terminal que están en diálisis.

**Insuficiencia hepática:** Después de dosis múltiples de 80 mg de febuxostat en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh Clase A) o moderada (Child-Pugh Clase B), se observó

un promedio de aumento del 20 a 30% tanto para la Cmax y el AUC24 (total y libre) comparado con sujetos con función hepática normal. Además, el porcentaje de disminución en la concentración de ácido úrico sérico fue comparable entre los grupos (62% en el grupo saludable, 49% en el grupo de insuficiencia hepática leve, y 48% en el grupo de insuficiencia hepática moderada). No se han realizado estudios en sujetos con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh Clase C); por lo tanto, DUTRINOL, se administrará con precaución en estos pacientes. La dosis recomendada en pacientes con insuficiencia hepática leve es de 80 mg. La información disponible en pacientes con insuficiencia hepática moderada es limitada.

**Género:** Después de dosis orales múltiples, la Cmax y el AUC24 de febuxostat fueron 30% y 14% mayores en mujeres que en hombres, respectivamente. Sin embargo, cuando los resultados se corrigieron por el peso, la Cmax y el AUC fueron similares en ambos sexos. Además, la disminución del porcentaje en las concentraciones de ácido úrico sérico fue similar. No se necesita ajuste de dosis según el sexo.

**Raza:** No se llevó a cabo ningún estudio farmacocinético para investigar los efectos de la raza.

### **Interacciones entre medicamentos**

#### **Efecto de DUTRINOL y otros medicamentos**

**Medicamentos de sustrato de xantina-oxidasa-Azatioprina y Mercaptopurina, y :** El febuxostat es un inhibidor de XO. La inhibición de XO por febuxostat puede aumentar las concentraciones plasmáticas de estos medicamentos ocasionando toxicidad. DUTRINOL está contraindicado en pacientes que están siendo tratados con Azatioprina y mercaptopurina.

La Azatioprina y mercaptopurina se metabolizan a través de tres vías metabólicas, una de las cuales está mediada por XO. Aunque los estudios de interacción de medicamentos de febuxostat con Azatioprina y mercaptopurina no se han llevado a cabo, se ha informado que la administración conjunta de alopurinol (otro inhibidor de xantina oxidasa) con Azatioprina o mercaptopurina ha aumentado de manera importante las concentraciones plasmáticas de estos últimos. Ya que febuxostat es un inhibidor de xantina-oxidasa, éste podría inhibir el metabolismo mediado por XO de Azatioprina y mercaptopurina ocasionando aumentos en las concentraciones plasmáticas de Azatioprina o mercaptopurina que podrían resultar en toxicidad grave.

La teofilina es un sustrato de CYP1A2 y de XO. La administración conjunta de una dosis única de febuxostat 80 mg y teofilina 400 mg en sujetos sanos no mostró ninguna interacción farmacocinética.

Febuxostat 80 mg se puede utilizar en pacientes tratados de forma concomitante con teofilina sin riesgo de que aumente la concentración plasmática de teofilina. No hay datos disponibles para la dosis de febuxostat 120 mg.

#### **Rosiglitazona/sustratos CYP2C8**

Febuxostat demostró ser un inhibidor débil de CYP2C8 in vitro. En un estudio en sujetos sanos, la administración conjunta una vez al día de febuxostat 120 mg con una dosis única oral de rosiglitazona 4 mg, no tuvo ningún efecto en la farmacocinética de rosiglitazona ni de su metabolito N-desmetil rosiglitazona, lo que demuestra que febuxostat no es un inhibidor de la enzima CYP2C8 in vivo. Por este motivo, no es de esperar que la administración conjunta de febuxostat con rosiglitazona u otros sustratos CYP2C8 requiera ningún ajuste de la dosis de estos medicamentos.

**Medicamentos sustratos de P450:** Los estudios *in vitro* han demostrado que el febuxostat no inhibe las enzimas del citocromo P450 como CYP1A2, 2C9, 2C19, 2D6, o 3A4 y que tampoco induce a CYP1A2, 2B6, 2C9, 2C19, o 3A4 a concentraciones clínicamente significativas. Así, las interacciones farmacocinéticas entre DUTRINOL y los medicamentos metabolizados por estas enzimas CYP son poco probables.

### Efecto de otros medicamentos sobre DUTRINOL

El febuxostato se metaboliza por conjugación y oxidación a través de múltiples enzimas metabolizantes. La contribución relativa de cada isoforma no es clara. Generalmente, no se esperan interacciones farmacológicas entre DUTRINOL y un fármaco que inhiba alguna isoforma en particular.

### Estudios de interacción medicamentosa In Vivo

**Colchicina:** No es necesario un ajuste de dosis tanto para DUTRINOL como para la colchicina cuando los dos medicamentos se administran en forma conjunta. La administración de febuxostat (40 mg una vez por día) con colchicina (0,6 mg dos veces por día) resultó en un aumento del 12% en C<sub>max</sub> y 7% en AUC<sub>24</sub> de febuxostato. Además, la administración de colchicina (0,6 mg dos veces por día) con febuxostat (120 mg diariamente) resultó en un cambio de menos de 11% en la C<sub>max</sub> o el AUC de colchicina tanto para dosis a la mañana como para la de la noche. Estos cambios no se consideran clínicamente significativos.

**Naproxeno:** No es necesario un ajuste de dosis tanto para DUTRINOL como para naproxeno cuando los dos medicamentos se administran en forma conjunta. La administración de febuxostat (80 mg una vez por día) con naproxeno (500 mg dos veces por día) resultó en un aumento del 28% en la C<sub>max</sub> y un aumento del 40% en el AUC<sub>24</sub> de febuxostat. Estos aumentos no se consideran clínicamente significativos. Por otro lado, no se encontraron cambios importantes en la C<sub>max</sub> o el AUC de naproxeno (menos de 2%).

**Indometacina:** No es necesario un ajuste de dosis ni para DUTRINOL ni para la indometacina cuando estos dos medicamentos se administran en forma conjunta. La administración de febuxostat (80 mg una vez por día) con indometacina (50 mg dos veces) no resultó en ningún cambio importante en la C<sub>max</sub> o el AUC de febuxostato o indometacina (menos de 7%).

**Hidroclorotiazida:** No es necesario un ajuste de dosis para DUTRINOL cuando se administra en forma conjunta con hidroclorotiazida. La administración de febuxostat (80 mg) con hidroclorotiazida (50 mg) no resultó en ningún cambio importante en la C<sub>max</sub> o el AUC de febuxostat (menos de 4%), tampoco las concentraciones de ácido úrico sérico no fueron afectadas de manera importante.

**Warfarina:** No es necesario un ajuste de dosis para warfarina cuando se administra en forma conjunta con DUTRINOL. La administración de febuxostat (80 mg una vez por día) con warfarina no tuvo efecto alguno sobre la farmacocinética de warfarina en personas saludables. La actividad de INR y Factor VII tampoco fueron afectadas por la administración conjunta de febuxostat.

**Desipramina:** No se espera que la administración conjunta de medicamentos que son sustratos CYP2D6 (como desipramina) con DUTRINOL requiera ajuste de dosis. El febuxostat demostró ser un inhibidor débil de CYP2D6 *in vitro* e *in vivo*. La administración de febuxostat (120 mg una vez por día) con desipramina (25 mg) resultó en un aumento en la C<sub>max</sub> (16%) y el AUC (22%) de desipramina, que estaba asociado con una disminución del 17% en la relación metabólica 2-hidroxidesipramina – desipramina (basada en AUC)

### **Inductores de la glucuronidación**

Los inductores potentes de las enzimas UGT podrían incrementar el metabolismo y reducir la eficacia de febuxostat. Por tanto, se recomienda controlar la concentración de ácido úrico en suero 1 ó 2 semanas después de iniciar el tratamiento con un inductor potente de la glucuronidación. Y a la inversa, la interrupción del tratamiento con un inductor podría elevar la concentración plasmática de febuxostat.

### **Antiácidos**

Se ha demostrado que la ingestión concomitante de un antiácido que contenga hidróxidos de magnesio y aluminio retrasa la absorción de febuxostat (alrededor de 1 hora) y provoca una disminución de la C<sub>max</sub> del 32 %, aunque no se ha observado ningún cambio significativo del AUC. Por tanto, puede administrarse febuxostat aunque se usen antiácidos.

## POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

### Dosis recomendada

La dosis de inicio recomendada de DUTRINOL es de 40 mg una vez por día (un comprimido). Para aquellos pacientes que no logran obtener un nivel de ácido úrico sérico de menos de 6 mg por dL después de 2 semanas con 40 mg, se recomienda aumentar la dosis de DUTRINOL a 80 mg una vez por día.

DUTRINOL puede ser tomado en cualquier momento del día sin tener en cuenta la ingesta de alimentos o el uso de antiácidos.

### Poblaciones especiales

No es necesario un ajuste de dosis cuando se administra DUTRINOL en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada. *No se han evaluado completamente la eficacia y la seguridad en pacientes con insuficiencia renal severa (clearance de creatinina <30 ml/min)*

No se ha estudiado la eficacia y la seguridad de febuxostat en pacientes con insuficiencia hepática severa (clase C de Child Pugh). La dosis recomendada en pacientes con insuficiencia hepática leve es de 80 mg. La información disponible en pacientes con insuficiencia hepática moderada es limitada.

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes de edad avanzada.

No se ha establecido la seguridad y eficacia de DUTRINOL en niños de edad inferior a 18 años.

### Nivel de ácido úrico

Se recomienda efectuar un dosaje del nivel de ácido úrico sérico luego de dos semanas de iniciado el tratamiento con DUTRINOL, con el objetivo de constatar si se requiere un aumento de la dosis del fármaco en el caso que el ácido úrico no haya alcanzado valores menores a 6 mg/dL.

### Ataques de gota

Después de iniciar el tratamiento con DUTRINOL pueden tener lugar ataques de gota debido a los cambios en los niveles de ácido úrico sérico debido a la movilización de los depósitos de urato en los tejidos. Para la prevención de estos ataques se recomienda la administración profiláctica de fármacos antiinflamatorios no esteroides (AINEs) o colchicina al iniciar el tratamiento con DUTRINOL. La terapia preventiva suele ser beneficiosa hasta seis meses.

Si tiene lugar un ataque de gota durante el tratamiento de DUTRINOL, este no tiene que ser suspendido. El ataque de gota deberá ser manejado en forma conjunta, según sea apropiado para cada paciente

### Depósito de xantina

En pacientes en los que la producción de urato está muy incrementada (por ejemplo, tumor maligno y su tratamiento, síndrome de Lesch-Nyhan), la concentración absoluta de xantina en la orina podría, en casos raros, aumentar lo suficiente para que se produjesen depósitos en las vías urinarias. No se recomienda el tratamiento con febuxostat en estas poblaciones debido a la falta de experiencia.

## CONTRAINDICACIONES

DUTRINOL está contraindicado en pacientes que están siendo tratados con Azatioprina y mercaptopurina. DUTRINOL no debe emplearse en pacientes que tengan hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

## **ADVERTENCIAS**

### **Ataque de gota**

Después de iniciar el tratamiento con febuxostat, se puede observar un aumento en los ataques de gota. Este aumento se debe a la movilización de urato de los depósitos de los tejidos, debido a la reducción de los niveles de ácido úrico sérico. Si se produce una crisis gotosa durante el tratamiento con febuxostat, éste no debe interrumpirse. La crisis se tratará al mismo tiempo, del modo más adecuado para el paciente. El tratamiento continuo con febuxostat reduce la frecuencia y la intensidad de las crisis de gota. Para evitar los ataques de gota cuando se inicia el tratamiento con febuxostat se recomienda un tratamiento de profilaxis con un AINE o con colchicina. En caso de crisis aguda de gota, el tratamiento con febuxostat no debe iniciarse hasta que dicha crisis se haya resuelto por completo.

### **Eventos cardiovasculares**

No se recomienda el tratamiento con febuxostat en pacientes con enfermedad cardíaca isquémica o insuficiencia cardíaca congestiva.

Se observó una incidencia numéricamente mayor de eventos cardiovasculares APTC (con variables definidas según la Anti-Platelet Trialists' Collaboration (APTC), que fueron muerte cardiovascular, infarto de miocardio no fatal, accidente vascular cerebral no fatal) notificados por el investigador en el grupo de tratamiento completo con febuxostat en comparación con el grupo del alopurinol en los ensayos APEX y FACT (1,3 frente a 0,3 eventos por 100 pacientes-año (PYs)) pero no fue así en el ensayo CONFIRMS (Para más detalle de las características de los estudios ver sección 5.1). La incidencia de eventos cardiovasculares APTC notificados por el investigador en los ensayos combinados de fase 3 (APEX, FACT y CONFIRMS) fue 0,7 frente a 0,6 eventos por 100 pacientes por año. En la extensión de los ensayos a largo plazo las incidencias de eventos APTC notificadas por el investigador fueron 1,2 y 0,6 eventos por 100 pacientes por año para febuxostat y alopurinol, respectivamente. No se hallaron diferencias estadísticamente significativas ni se estableció relación causal alguna con febuxostat. Los factores de riesgo identificados entre estos pacientes fueron un historial médico de enfermedad aterosclerótica y/o infarto de miocardio, o de insuficiencia cardíaca congestiva.

Debido al aumento de riesgo cardiovascular, DUTRINOL sólo debe usarse en pacientes que tienen una respuesta inadecuada a una dosis máxima de allopurinol, que son intolerantes al allopurinol, o para quienes no es recomendable el tratamiento con allopurinol. Los pacientes deben ser informados acerca de los síntomas de eventos cardiovasculares graves.

### **Alergia/ Hipersensibilidad al medicamento**

En la experiencia post-comercialización se han notificado raros casos de reacciones alérgicas/ de hipersensibilidad serios, incluyendo Síndrome de Stevens-Johnson potencialmente fatal, Necrolisis epidérmica tóxica y reacciones anafilácticas agudas/ shock. En la mayoría de los casos, estas reacciones ocurrieron durante el primer mes de tratamiento con febuxostat. En algunos, pero no en todos estos pacientes, se notificó alteración de la función renal y/o hipersensibilidad previa a alopurinol. En algunos casos, estas reacciones de hipersensibilidad graves, incluyendo hipersensibilidad a medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos

(síndrome de DRESS) se asociaron a fiebre, alteraciones hematológicas, de la función renal o hepática.

Se debe advertir a los pacientes acerca de los signos y síntomas y controlar estrechamente la aparición de síntomas de reacciones alérgicas/ de hipersensibilidad. El tratamiento con febuxostat se debe interrumpir inmediatamente si aparecen reacciones alérgicas/ de hipersensibilidad graves, incluyendo el Síndrome de Stevens-Johnson, ya que una discontinuación temprana del medicamento está asociada a un mejor pronóstico. Si el paciente ha desarrollado reacciones alérgicas/ de hipersensibilidad incluyendo síndrome de Stevens-Johnson y reacciones anafilácticas agudas/ shock, no se debe reiniciar en ningún momento el tratamiento con febuxostat.

#### **Aumentos de enzimas hepáticas**

Se observaron aumentos en las transaminasas mayores a 3 veces el límite superior normal (AST: 2% y 2%, y ALT: 3% y 2% en pacientes tratados con febuxostat y allopurinol, respectivamente). No se observó relación dosis-efecto para estos aumentos de transaminasas. Se recomienda la evaluación inicial con análisis de laboratorio de enzimas hepáticas, por ejemplo, a los 2 y 4 meses después de la iniciación de DUTRINOL y periódicamente en adelante, de acuerdo al criterio clínico.

#### **Receptores de trasplantes de órganos**

Dado que no hay experiencia en receptores de trasplantes de órganos, el uso de febuxostat no está recomendado en este tipo de pacientes

#### **Trastornos tiroideos**

En la extensión a largo plazo de los estudios abiertos se han observado valores elevados de hormona estimulante de la tiroides (TSH) ( $>5,5 \mu\text{IU/ml}$ ) en pacientes sometidos a tratamiento prolongado con febuxostat (5,5 %). Febuxostat debe administrarse con precaución a los pacientes con alteración de la función tiroidea.

#### **Lactosa**

Los comprimidos de febuxostat contienen lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

### **PRECAUCIONES**

#### **Interacciones medicamentosas**

##### **Fármacos de sustrato de xantina-oxidasa**

Febuxostat es un inhibidor de XO. Dado el mecanismo de acción de febuxostat sobre la inhibición de la XO, no se recomienda su uso concomitante con Mercaptopurina o azatioprina. La inhibición de la XO por febuxostat puede ocasionar un aumento de las concentraciones plasmáticas de estos medicamentos, dando lugar a toxicidad. No se han realizado estudios de interacciones farmacológicas de febuxostat con medicamentos que se metabolizan por la XO.

##### **Fármacos de quimioterapia citotóxica**

No se han realizado estudios de interacción medicamentosa de febuxostat con quimioterapia citotóxica. No hay datos disponibles en relación con la seguridad de DUTRINOL durante la quimioterapia citotóxica.

##### **Estudios de interacción medicamentosa *In Vivo***

Basándose en los estudios de interacción medicamentosa en sujetos saludables, DUTRINOL no tiene interacciones importantes a nivel clínico con colchicina, naproxeno, indometacina, hidroclorotiazida, warfarina o desipramina. Por lo tanto, DUTRINOL puede ser utilizado junto con estos medicamentos.

### **Toxicología no clínica**

#### **Carcinogénesis, mutagénesis, alteraciones de la fertilidad.**

*Carcinogénesis:* Se llevaron a cabo estudios de carcinogénesis de dos años en ratas F344 y en ratones B6C3F1. Se observó aumento del papiloma de células transicionales y carcinoma de vejiga con dosis de 24 mg por kg (25 veces la exposición de plasma humano con la dosis máxima recomendada en humanos 80mg por día) y 18,75 mg por kg. (12,5 veces la exposición de plasma humano con 80 mg por día) en ratas machos y ratones hembra, respectivamente. Las neoplasias de la vejiga fueron secundarias a la formación de cálculos en el riñón y en la vejiga.

*Mutagénesis:* El febuxostat demostró una respuesta mutagénica positiva en un ensayo de aberración cromosómica en una línea celular de fibroblastos de pulmón de hámster chino con y sin activación metabólica. El febuxostat fue negativo en test de Ames *in Vitro*, en la prueba de aberración cromosómica en linfocitos periféricos humanos, en la línea de células de linfoma de ratón L5178Y, y en pruebas *in vivo* en micronúcleos de ratón, síntesis de ADN no programado de rata y células de médula ósea de rata.

*Alteraciones de la fertilidad:* El febuxostat en dosis orales de hasta 48 mg por kg por día (aproximadamente 35 veces la exposición de plasma humano a 80 mg por día) no tuvo efecto alguno sobre la fertilidad y el rendimiento productivo de ratas machos y hembras. El efecto de Dutrinol en la fertilidad humana se desconoce.

### **Toxicología animal**

Un estudio de toxicidad de 12 meses en perros beagle demostró una deposición de cristales de xantina y cálculos en los riñones a 15 mg por kg (aproximadamente 4 veces la exposición de plasma humano a 80 mg por día). Un efecto similar de formación de cálculos, se observó en ratas en un estudio de seis meses debido a la deposición de cristales de xantina a 48 mg por kg (aproximadamente 35 veces la exposición en el plasma humano en 80 mg por día).

### **Uso en poblaciones específicas**

#### **Embarazo**

*Embarazo Categoría C:* No hay estudios adecuados con febuxostat en mujeres embarazadas, por lo que no se recomienda su empleo en esta condición. Los datos sobre un número muy limitado de embarazos no muestran reacciones adversas de febuxostat sobre el embarazo y la salud del feto o del recién nacido. Se debería utilizar febuxostat durante el embarazo sólo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.

El febuxostat no fue teratogénico en ratas y conejos en dosis orales de hasta 48 mg por kg (40 y 51 veces la exposición de plasma humano en 80mg por día para el área de superficie corporal igual, respectivamente) durante la organogénesis. Sin embargo, aumentó la mortalidad neonatal y se observó una reducción en el peso corporal neonatal cuando se trató a las ratas embarazadas con dosis orales de hasta 48 mg por kg (40 veces la exposición de plasma humano en 80 mg por día) durante la organogénesis y a través del período de lactancia.

#### **Madres Lactantes**

Febuxostat se excreta en la leche de las ratas. Se desconoce si este fármaco se excreta en la leche humana. Debido a que muchas drogas se excretan en la leche humana, deberá ejercerse precaución cuando se administra DUTRINOL a una madre que amamanta. No puede excluirse el riesgo para el bebé.

### **Uso Pediátrico**

No se ha establecido la seguridad y efectividad en los pacientes pediátricos de menos de 18 años.

### **Uso Geriátrico**

No es necesario ajuste de dosis en pacientes ancianos. De la cantidad total de sujetos en estudios clínicos con febuxostat, el 16% tenía 65 años o más, mientras el 4 por ciento tenía 75 años o más. Comparando sujetos en diferentes grupos de edad, no se observaron diferencias importantes a nivel clínico en la seguridad o efectividad pero no se puede descartar una mayor sensibilidad de algunas personas más ancianas. La C<sub>max</sub> y AUC<sub>24</sub> de febuxostat después de dosis orales múltiples en pacientes geriátricos ( $\geq 65$  años) fueron similares a las de pacientes más jóvenes (18 a 40 años).

### **Insuficiencia renal**

No es necesario el ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (Clcr 30-89 mL por min).

No hay datos suficientes en pacientes con insuficiencia renal grave (Clcr menos de 30mL por min); por lo tanto, deberá ejercerse precaución en estos pacientes.

### **Insuficiencia hepática**

No es necesario el ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (Clasificación Child-Pugh Clase A o B). No se han realizado estudios en pacientes con insuficiencia hepática grave (Clasificación Child-Pugh Clase C); por lo tanto, deberá ejercerse precaución en estos pacientes. **Hiperuricemia secundaria**

No se han llevado a cabo estudios en pacientes con hiperuricemia secundaria (incluyendo receptores de transplantes de órganos); no se recomienda DUTRINOL para el uso en pacientes que presentan un gran aumento de la tasa de formación de urato (por ejemplo, enfermedad maligna y su tratamiento, síndrome de Lesch-Nyhan). La concentración de xantina en la orina podría, en raras ocasiones, aumentar suficientemente como para permitir la deposición en el tracto urinario.

### **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

Se ha notificado somnolencia, mareos, parestesia y visión borrosa con el uso de febuxostat. El paciente debe ser prudente antes de conducir, utilizar máquinas o participar en actividades peligrosas hasta estar razonablemente seguro de que DUTRINOL no afecta perjudicialmente a su rendimiento.

## **REACCIONES ADVERSAS**

### *Resumen del perfil de seguridad*

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia en ensayos clínicos (4.072 sujetos tratados al menos con una dosis de entre 10 y 300 mg) y de la experiencia post-comercialización son crisis agudas de gota, alteraciones de la función hepática, diarrea, náuseas, cefalea, erupción y edema. Estas reacciones adversas fueron en su mayor parte de intensidad leve o moderada. En la experiencia postcomercialización han ocurrido raros casos de reacciones de hipersensibilidad al febuxostat, algunos de los cuales se asociaron a sintomatología sistémica.

### *Lista tabulada de reacciones adversas*

A continuación se recogen las reacciones adversas frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes

( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ) y raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ) observadas en los pacientes tratados con febuxostat.

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Tabla 1: Reacciones adversas en estudios combinados de fase 3, en estudios de extensión a largo plazo y en la experiencia post-comercialización

Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Raras Pancitopenia, trombocitopenia, agranulocitosis
Trastornos del sistema inmunológico	Raras Reacciones anafilácticas*, reacciones de hipersensibilidad al medicamento*
Trastornos endocrinos	Poco frecuentes Aumento de la TSH en sangre
Trastornos oculares	Raras Visión borrosa
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Frecuentes Crisis agudas de gota*** Poco frecuentes Diabetes mellitus, hiperlipidemia, disminución del apetito, aumento de peso Raras Disminución de peso, aumento del apetito, anorexia
Trastornos psiquiátricos	Poco frecuentes Disminución de la libido, insomnio Raras Nerviosismo
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes Cefalea Poco frecuentes Mareos, parestesia, hemiparesis, somnolencia, alteración del gusto, hipoestesia, hiposmia
Trastornos del oído y del laberinto	Raras Tinnitus
Trastornos cardiacos	Poco frecuentes Fibrilación auricular, palpitaciones, ECG anormal, ataque cardíaco, accidente cerebrovascular y muerte relacionada con problemas cardiovasculares
Trastornos vasculares	Poco frecuentes Hipertensión, rubor, sofocos
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Poco frecuentes Disnea, bronquitis, infección del tracto respiratorio superior, tos
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes Diarrea**, náuseas

	<p>Poco frecuentes: Dolor abdominal, distensión abdominal, reflujo gastroesofágico, vómitos, sequedad de boca, dispepsia, estreñimiento, deposiciones frecuentes, flatulencia, malestar gastrointestinal</p> <p>Raras Pancreatitis, úlceras bucales</p>
Trastornos hepatobiliares	<p>Frecuentes Anomalías en las pruebas de la función hepática (PFH)**</p> <p>Poco frecuentes Colelitiasis</p> <p>Raras Hepatitis, ictericia*, daño hepático*</p>
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	<p>Frecuentes Erupción (incluyendo varios tipos de erupción, notificadas con menor frecuencia, ver abajo)</p> <p>Poco frecuentes Dermatitis, urticaria, prurito, decoloración de la piel, lesiones en la piel, petequias, erupción macular, erupción maculopapular, erupción papular</p> <p>Raras Necrolisis epidérmica tóxica*, Síndrome de Stevens-Johnson*, angioedema*, hipersensibilidad a medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos*, erupción generalizada (grave)*, eritema, erupción exfoliativa, erupción folicular, erupción vesicular, erupción pustular, erupción pruriginosa*, erupción eritematosa, erupción morbiliforme, alopecia, hiperhidrosis</p>
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	<p>Poco frecuentes Artralgia, artritis, mialgia, dolor musculoesquelético, debilidad muscular, espasmos musculares, tirantez muscular, bursitis</p> <p>Raras Rabdomiolisis*, rigidez en las articulaciones, rigidez músculo esquelético</p>
Trastornos renales y urinarios	<p>Poco frecuentes Insuficiencia renal, nefrolitiasis, hematuria, polaquiuria, proteinuria</p> <p>Raras Nefritis túbulo-intersticial*, urgencia miccional</p>

Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Poco frecuentes Disfunción eréctil
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuentes Edema Poco frecuentes Fatiga, dolor en el pecho, malestar en el pecho Raras Sed
Exploraciones complementarias	Poco frecuentes Aumento de la amilasa en sangre, reducción del recuento de plaquetas, disminución de la serie blanca, disminución del recuento de linfocitos, aumento de la creatina en sangre, aumento de la creatinina en sangre, disminución de la hemoglobina, aumento de la uremia, aumento de los triglicéridos en sangre, aumento del colesterol en sangre, disminución del hematocrito, aumento de la lactato deshidrogenasa en sangre, hiperpotasemia Raras Aumento de la glucosa en sangre, tiempo de tromboplastina parcial activado prolongado, disminución del recuento de eritrocitos, aumento de la fosfatasa alcalina en sangre

\* Reacciones adversas observadas en la experiencia post-comercialización

\*\* Diarrea de causa no infecciosa asociada al tratamiento y anomalías en las pruebas de la función hepática en los ensayos combinados de fase 3 son síntomas más frecuentes en pacientes tratados al mismo tiempo con colchicina.

\*\*\* Para las incidencias de crisis agudas de gota en los ensayos individuales aleatorizados controlados de fase 3

#### *Descripción de reacciones adversas seleccionadas*

En la experiencia post-comercialización han ocurrido raros casos de reacciones de hipersensibilidad graves al febuxostat, incluyendo síndrome de Stevens-Johnson, Necrolisis epidérmica tóxica y reacciones anafilácticas/shock. El síndrome de Stevens-Johnson y la Necrolisis epiérmica tóxica se caracterizan por erupciones cutáneas progresivas asociadas a vesículas o lesiones mucosas e irritación ocular. Las reacciones de hipersensibilidad al febuxostat pueden asociarse a los siguientes síntomas: reacciones cutáneas caracterizadas por erupciones máculo-papulares infiltrantes, erupciones generalizadas o exfoliativas, pero también a lesiones cutáneas, edema facial, fiebre, alteraciones hematológicas como trombocitopenia y eosinofilia, y afectación mono o multiorgánica (hígado y riñón incluyendo nefritis túbulo-intersticial).

Comúnmente, las crisis agudas de gota se observaron poco después del inicio del tratamiento y durante los primeros meses. Posteriormente, la frecuencia de las crisis agudas de gota



disminuye de una manera tiempo-dependiente. Se recomienda profilaxis para las crisis agudas de gota.

### **SOBREDOSIFICACION**

Febuxostat se estudió en sujetos saludables en dosis de hasta 300 mg por día durante siete días sin prueba de toxicidades que limiten las dosis. No se informó sobredosis de febuxostat en estudios clínicos. Los pacientes deberán ser tratados mediante atención sintomática y de apoyo si tuvieran una sobredosis.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano, o comunicarse con los centros de Toxicología: Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (01) 4962-6666/2247; Hospital Posadas (01) 46546648 / 4658-7777

### **PRESENTACION**

Envases conteniendo 15, 30, 60, 500 y 1000 comprimidos recubiertos, siendo los dos últimos PARA USO EXCLUSIVO DE HOSPITALES.

### **MODO DE CONSERVACION**

Conservar en su envase original, a temperatura no mayor de 30°C y protegido de la luz.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 55.855

IVAX Argentina S.A. – Suipacha 1111 – Piso 18 – (1008) C.A.B.A.

Directora Técnica: Rosana B. Colombo (Farmacéutica)

---

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

---

Fecha de la última revisión:



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** EX-2020-38877102- IVAX - Prospecto- Certificado N55.855.

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 14 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica  
Date: 2021.11.01 09:13:41 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2021.11.01 09:13:42 -03:00

## **INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE**

### **DUTRINOL® FEBUXOSTAT Comprimidos recubiertos**

INDUSTRIA ARGENTINA

VENTA BAJO RECETA

#### **FORMULA:**

Cada comprimido recubierto contiene:

Febuxostat 40,00 mg

Excipientes: Almidón de maíz, Polivinilpirrolidona reticulada, Polivinilpirrolidona, Lauril sulfato de sodio, Cellactose 80(\*), Croscarmellosa sódica, Estearato de magnesio, Opadry II 85F28751, Laca alumínica amarillo de quinolina al 30%, Laca alumínica azul brillante al 30% c.s.

Cada comprimido recubierto contiene:

Febuxostat 80,00 mg

Excipientes: Almidón de maíz, Polivinilpirrolidona reticulada, Polivinilpirrolidona, Lauril sulfato de sodio, Cellactose 80(\*), Croscarmellosa sódica, Estearato de magnesio, Opadry II 85F28751, Laca alumínica amarillo de quinolina al 30%, Laca alumínica azul brillante al 30% c.s.

(\*) polvo de celulosa 25% y lactosa 75%

Lea atentamente este prospecto antes de usar este medicamento y conserve el prospecto por si necesita leerlo nuevamente. Esta información no reemplaza la información brindada por su médico. Ante cualquier duda consulte a su médico.

Si presenta algún efecto adverso descrito o efecto adverso no reportado, CONSULTE E INFORMESELO A SU MEDICO

Si se encuentra consumiendo otros medicamentos, DEBE CONSULTAR E INFORMAR A SU MEDICO.

#### **¿QUÉ ES Y PARA QUÉ SE UTILIZA ESTE MEDICAMENTO?**

Febuxostat, único principio activo de DUTRINOL®, es un inhibidor de la enzima xantina-oxidasa (XO) indicado para el tratamiento de la hiperuricemia en pacientes con gota que tienen una respuesta inadecuada a dosis máximas de allopurinol, que son intolerantes a allopurinol o en los que el tratamiento con allopurinol no es recomendable.

No se recomienda el uso de DUTRINOL® para el tratamiento de la hiperuricemia asintomática.

#### **¿QUE ES LO QUE DEBO SABER ANTES DE TOMAR DUTRINOL® Y DURANTE EL TRATAMIENTO?**

##### **¿Quiénes no deben tomar DUTRINOL®?**

No debe utilizar este medicamento si:

- Es alérgico al febuxostat o alguno de sus componentes
- Está en tratamiento con azatioprina o mercaptopurina
- Tiene intolerancia a la lactosa

### **¿Qué debo informar a mi médico antes de tomar DUTRINOL®?**

Informe a su médico si usted:

- Tiene, en el momento de iniciar el tratamiento, un ataque (crisis aguda) de gota.
- Tiene antecedentes de problemas cardíacos o accidente cerebro vascular.
- Tuvo transplante de órganos
- Tiene problemas en la tiroides

Durante el tratamiento:

- Si nota signos de reacciones alérgicas en la piel.

Su médico podrá solicitarle estudios de sangre de rutina antes y durante el tratamiento con DUTRINOL® para evaluar el funcionamiento de su hígado.

### **¿Puedo tomar DUTRINOL® con otros medicamentos?**

Informe a su médico acerca de todos los medicamentos que está tomando o planea tomar. Ello incluye medicamentos bajo receta, medicamentos de venta libre, vitaminas y suplementos a base de hierbas.

Tomar DUTRINOL® con ciertos medicamentos puede causar efectos adversos.

Especialmente informe a su médico si está tomando:

- Azatioprina
- Mercaptopurina
- Inductores de la glucuronidación

Si no está seguro, pregunte a su médico o farmacéutico la lista de estos medicamentos. Es importante que usted conozca y pueda describir todos los medicamentos que usted toma.

Algunos medicamentos pueden interferir con el efecto de DUTRINOL® cuando se toman juntos. O bien se pueden aumentar los efectos secundarios de DUTRINOL® o hacer al DUTRINOL® menos eficaz. DUTRINOL® puede hacer lo mismo con otros medicamentos.

## **Embarazo y lactancia**

### Embarazo

No hay estudios adecuados con febuxostat en mujeres embarazadas, por lo que no se recomienda su empleo en esta condición. Los datos sobre un número muy limitado de embarazos no muestran reacciones adversas de febuxostat sobre el embarazo y la salud del feto o del recién nacido. Se debería utilizar febuxostat durante el embarazo sólo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.

### Lactancia

Se desconoce si febuxostat se excreta con la leche materna humana. Estudios en animales han demostrado la excreción de este principio activo en la leche materna y la alteración del desarrollo de las crías amamantadas. No puede excluirse el riesgo para el bebé. Febuxostat no debe utilizarse durante el periodo de lactancia.

### **CONDUCCIÓN Y USO DE MÁQUINAS**

Febuxostat puede causar mareos, visión borrosa y somnolencia. Si se siente mareado después de tomar Febuxostat, no conduzca ni utilice herramientas o máquinas e informe a su médico.

### **¿CÓMO DEBO TOMAR DUTRINOL®?**

Tome DUTRINOL® exactamente como se lo indicó el médico, a las horas del día que correspondan, respetando las dosis y duración.

La dosis inicial recomendada de DUTRINOL® es de 40 mg una vez por día (un comprimido). Para aquellos pacientes que no logran obtener un nivel de ácido úrico sérico adecuado después de 2 semanas con 40 mg, se recomienda aumentar la dosis de DUTRINOL® a 80 mg una vez por día.

DUTRINOL® puede ser tomado en cualquier momento del día sin tener en cuenta la ingesta de alimentos o el uso de antiácidos.

No cambie sus dosis como así tampoco suspenda la administración de DUTRINOL® sin consultar primero a su médico.

### **¿QUÉ DEBO HACER EN CASO DE SOBREDOSIS?**

Si por alguna razón usted ha tomado más febuxostat que debiera, contacte a su médico o vaya al hospital inmediatamente. Recuerde que debe tener la caja con usted para que quede claro qué medicamentos ha tomado. También puede comunicarse a los centros de Toxicología: Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (01) 4962-6666/2247; Hospital Posadas: (01) 4654-6648 / 4658-7777".

### **¿CUÁLES SON LOS EFECTOS ADVERSOS QUE PUEDE TENER DUTRINOL®?**

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran. Si tiene alguna de las siguientes reacciones adversas, es posible que necesite con urgencia atención médica. Contacte un médico o vaya al hospital más cercano inmediatamente si experimenta los siguientes síntomas mientras toma DUTRINOL®:

#### **Efectos adversos frecuentes**

- Resultados anómalos de las pruebas hepáticas
- Diarrea
- Dolor de cabeza
- Erupciones
- Náuseas
- Aumento de los síntomas de gota
- Hinchazón localizada debido a retención de líquidos en los tejidos (edema)

Otros efectos adversos que no se mencionan arriba se incluyen a continuación.

#### **Efectos adversos poco frecuentes:**

- Disminución del apetito, cambio del nivel de azúcar en sangre (diabetes) cuyo síntoma puede ser la sed excesiva, aumento de las grasas en sangre, aumento de peso.
- Pérdida del apetito sexual.
- Dificultad para dormir, somnolencia.

- Mareos, entumecimiento, sensación de hormigueo, disminución o alteración de la sensibilidad (hipoestesia, hemiparesis o parestesia), alteración del sentido del gusto, disminución del sentido del olfato (hiposmia).
- Anomalías en el ECG (electrocardiograma), latido del corazón irregular o rápido, percepción de los latidos del corazón (palpitaciones).
- Problemas cardíacos que incluyen ataque cardíaco, accidente cerebrovascular y muerte relacionada con problemas cardiovasculares.
- Sofocos o rubor (enrojecimiento de la cara o el cuello), aumento de la tensión, sangrados.
- Tos, dificultades respiratorias, malestar o dolor en el pecho, inflamación de las fosas nasales y/o de la garganta (infección del tracto respiratorio superior), bronquitis.
- Sequedad de boca, dolor o malestar abdominal o gases, ardor de estómago o indigestión, estreñimiento, deposiciones más frecuentes, vómitos, malestar en el estómago.
- Picor, urticaria, inflamación o decoloración de la piel, pequeñas manchas rojas o púrpura en la piel, pequeñas ronchas en la piel, ronchas en la piel cubiertas con pequeños bultos interconectados, erupción, ronchas y manchas en la piel, otras alteraciones de la piel.
- Calambres musculares, debilidad muscular, dolores musculares y articulares, bursitis o artritis (inflamación de las articulaciones, por lo general acompañada de dolor, hinchazón o rigidez), dolor en las extremidades, dolor de espalda, espasmos musculares.
- Sangre en orina, micción anormalmente frecuente, pruebas de orina anómalas (aumento de la concentración de proteínas en orina), reducción de la capacidad de los riñones para funcionar normalmente.
- Fatiga, dolor en el pecho, malestar en el pecho.
- Piedras en la vesícula biliar o en los conductos biliares (colelitiasis).
- Aumento de los niveles de la hormona estimulante de la tiroides (TSH) en sangre.
- Cambios de la bioquímica de la sangre o de la cantidad de células sanguíneas o plaquetas (resultados anómalos en el análisis de sangre).
- Piedras en el riñón.
- Dificultad en la erección.

#### **Efectos adversos raros:**

- Daño muscular, que en raras ocasiones puede ser grave. Puede provocar problemas musculares y particularmente, si al mismo tiempo se encuentra mal o tiene fiebre alta, puede ser debido a una destrucción anormal del músculo. Contacte con su médico inmediatamente si sufre dolor, sensibilidad o debilidad muscular
- Hinchazón grave de las capas más profundas de la piel, especialmente la que rodea los labios, ojos, genitales, manos, pies o lengua, pudiendo provocar una repentina dificultad para respirar
- Enrojecimiento de la piel (eritema), diferentes tipos de erupción (p. ej. picor, con manchas blancas, con ampollas, con ampollas que contienen pus, con descamación de la piel, erupción parecida al sarampión), eritema generalizado, necrosis, desprendimiento ampoloso en la piel y membranas mucosas, derivando a exfoliación y posible sepsis (Síndrome de Stevens-Johnson/Necrolisis epidérmica tóxica)
- Nerviosismo

- Sensación de sed
- Pitidos en los oídos
- Visión borrosa, cambios en la visión
- Pérdida de pelo
- Úlceras bucales
- Inflamación del páncreas: los síntomas comunes son dolor abdominal, náuseas y vómitos
- Sudoración aumentada
- Disminución de peso, aumento del apetito, pérdida del apetito incontrolada (anorexia)
- Rigidez muscular y/o articular
- Recuento de células sanguíneas anormal (glóbulos blancos, rojos o plaquetas)
- Necesidad urgente de orinar
- Cambios o disminución del volumen de orina debido a una inflamación de los riñones (nefritis túbulo-intersticial)
- Inflamación del hígado (hepatitis)
- Piel amarillenta (ictericia)
- Daño hepático
- Incremento de los niveles de creatinfosfoquinasa en sangre (un indicador de daño muscular)

En la mayoría de los casos, la gravedad de los efectos adversos fue media o moderada. Con posterioridad a la comercialización se han producido reacciones graves y raras de hipersensibilidad (alérgicas) a DUTRINOL®.

Busque atención médica de emergencia inmediatamente si experimenta los siguientes síntomas mientras toma DUTRINOL®:

- Dolor de pecho
- Dificultad para respirar
- Ritmo cardíaco rápido o irregular
- Entumecimiento o debilidad en un lado del cuerpo
- Mareos
- Dificultad para hablar
- Dolor de cabeza repentino y severo

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

#### **¿CÓMO DEBO CONSERVAR DUTRINOL®?**

Conservar en su envase original, a temperatura no mayor de 30°C y protegido de la luz.

#### **RECORDATORIO**

**“Este medicamento ha sido prescrito sólo para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas.”**

#### **PRESENTACION**

Envases conteniendo 15, 30, 60, 500 y 1000 comprimidos recubiertos, siendo los dos últimos PARA USO EXCLUSIVO DE HOSPITALES.



Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 55.855  
IVAX ARGENTINA S.A.- Suipacha 1111 - Piso 18 (C1008) Ciudad Autónoma de Bs.  
As.

Directora Técnica: Rosana B. Colombo (Farmacéutica)

### **MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

**Ante cualquier inconveniente con el producto usted puede llenar la ficha que ésta en la página web de la ANMAT:**

**<http://www.anmat.gov.ar/Farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0-800-333-1234.**

Fecha de última revisión:

[Logo]



GRANDOSO Jorge Luis  
CUIL 20182339483



BIRNIE Débora Marina  
CUIL 27261238557



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** EX-2020-38877102- IVAX - inf. pacientes - Certificado N55.855.

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 6 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica  
Date: 2021.11.01 09:13:53 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2021.11.01 09:13:54 -03:00