"2012 Año de homenaje al doctor D MANUEL BELGRANO"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº 4474

BUENOS AIRES, 31 JUL 2012

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-019342-10-3 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica(ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones PANALAB S.A. ARGENTINA solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será elaborada en la República Argentina.

Que de la misma existe por lo menos un producto similar autorizado para su consumo público en el mercado interno de un país integrante del Anexo I del Decreto 150/92.

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16463 y los Decretos 9763/64, 1890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 3º del Decreto 150/92 (T.O. Decreto 177/93).

Que consta la evaluación técnica producida por el Departamento de Registro.

Que consta la evaluación técnica producida por el Instituto Nacional de Medicamentos, en la que informa que el producto estudiado reúne los requisitos técnicos que contempla la norma legal vigente, y que los establecimientos declarados demuestran aptitud para la elaboración y el control de calidad del producto cuya inscripción en el Registro se solicita.

Que consta la evaluación técnica producida por la Dirección de Evaluación de Medicamentos, en la que informa que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos y de prospectos se consideran aceptables y reúnen los requisitos que contempla la norma legal vigente.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcriptos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas precedentemente citadas.

Que la Dirección de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, dictamina que se ha dado cumplimiento a los requisitos legales y formales que contempla la normativa vigente en la materia.

Que corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal objeto de la solicitud.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto

1490/92 y del Decreto 425/10.

Por ello;

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º- Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial FEBUXOSTAT PANALAB y nombre/s genérico/s FEBUXOSTAT, la que será elaborada en la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite Nº 1.2.1, por PANALAB S.A. ARGENTINA, con los Datos Identificatorios Característicos que figuran como Anexo I de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 2º - Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s figurando como Anexo II de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 3º - Extiéndese, sobre la base de lo dispuesto en los Artículos precedentes, el Certificado de Inscripción en el REM, figurando como Anexo III de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 4º - En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la

leyenda: "ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO Nº...", con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTICULO 5º- Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTICULO 6º - La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 3º será por cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 7º - Regístrese. Inscríbase en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales al nuevo producto. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente Disposición, conjuntamente con sus Anexos I, II, y III. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE Nº:1-0047-0000-019342-10-3

DISPOSICIÓN Nº: 4474

Dr. OTTO A. ORSINGHER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS De la ESPECIALIDAD MEDICINAL inscripta en el REM mediante DISPOSICIÓN ANMAT Nº:

4474

Nombre comercial: FEBUXOSTAT PANALAB

Nombre/s genérico/s: FEBUXOSTAT

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: GALICIA 2652 /66 CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES -FAMATINA 3415 CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES; AV. Tte. GRAL, DONATO ALVAREZ 2574, CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES (ACONDICIONAMIENTO); LA PAZ 1151, MARTINEZ, PROVINCIA DE BUENOS AIRES (ACONDICIONAMIENTO ALTERNATIVO).

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: FEBUXOSTAT PANALAB.

Clasificación ATC: M04AA.

Indicación/es autorizada/s: TRATAMIENTO CRONICO DE LA HIPERURICEMIA EN PACIENTES CON GOTA. NO SE RECOMIENDA LA INGESTA DE FEBUXOSTAT

PARA EL TRATAMIENTO DE LA HIPERURICEMIA ASINTOMATICA.

Concentración/es: 40 mg de FEBUXOSTAT.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: FEBUXOSTAT 40 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 2.6 mg, CROSCARMELOSA SODICA 7.8 mg, DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 0.65 mg, OXIDO DE HIERRO AMARILLO 0.1 mg, POVIDONA K 30 10.4 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA PH 200 26 mg, OPADRY II CLEAR 2.7 mg, CELLACTOSE 80 172.55 mg, OPADRY BLANCO 5.2 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER DE AL/ PVC-ACLAR

Presentación: envases con 10, 15, 20, 30, 40, 50, 60, 90, y 100 comprimidos recubiertos.

Contenido por unidad de venta: envases con 10, 15, 20, 30, 40, 50, 60, 90, y 100 comprimidos recubiertos.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: TEMPERATURA AMBIENTE ENTRE 15°C Y 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

4474

Nombre Comercial: FEBUXOSTAT PANALAB.

Clasificación ATC: M04AA.

Indicación/es autorizada/s: TRATAMIENTO CRONICO DE LA HIPERURICEMIA EN PACIENTES CON GOTA. NO SE RECOMIENDA LA INGESTA DE FEBUXOSTAT PARA EL TRATAMIENTO DE LA HIPERURICEMIA ASINTOMATICA.

Concentración/es: 80 mg de FEBUXOSTAT.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: FEBUXOSTAT 80 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 5.2 mg, CROSCARMELOSA SODICA 15.6 mg, OXIDO DE HIERRO AMARILLO 0.2 mg, DIOXIDO DE SILICIO COLIDAL 1.3 mg, POVIDONA K 30 20.8 mg, OPADRY BLANCO 10.4 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA PH 200 52 mg, OPADRY II CLEAR 5.4 mg, CELACTOSE 80 345.1 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER DE AL/ PVC-ACLAR

Presentación: envases con 10, 15, 20, 30, 40, 50, 60, 90, y 100 comprimidos recubiertos.

Contenido por unidad de venta: envases con 10, 15, 20, 30, 40, 50, 60, 90, y 100 comprimidos recubiertos.

Período de vida Útil: 24 meses

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

Forma de conservación: TEMPERATURA AMBIENTE ENTRE 15°C Y 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

DISPOSICIÓN N° 4474

Dr. OTTO A. ORSINGHER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

"2012 Año de homenaje al doctor D MANUEL BELGRANO"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

ANEXO II

TEXTO DEL/LOS RÓTULO/S Y PROSPECTO/S AUTORIZADO/S

De la ESPECIALIDAD MEDICINAL inscripta en el REM mediante

DISPOSICIÓN ANMAT Nº 4474

Dr. OTTO A. ORSINGHER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

4474 508

Proyecto de rótulo

FEBUXOSTAT PANALAB
FEBUXOSTAT 40 mg
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Venta bajo receta — Industria Argentina

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA
Cada comprimido recubierto de 40 mg contiene:

FEBUXOSTAT	40.000 mg
Celactosa 80	172.55 mg
Povidona K-30	10.400 mg
Croscarmelosa Sódica	7.800 mg
Celulosa Microcristalina pH 200	26.000 mg
Dióxido de Silicio coloidal	0.650 mg
Estearato de Magnesio	2.600 mg
Opadry Blanco	5.200 mg
Oxido de Hierro Amarillo	0.1000 mg
Opadry Clear	2.700 mg

Lote:

Vencimiento:

Contenido: envase conteniendo 10 comprimidos recubiertos (*)

Posología: ver prospecto adjunto

CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE ENTRE 15 Y 30 °C
MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS
FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado Nº:
Panalab S.A. Argentina
Famatina 3415, CABA C1437IOK. Tel. 4117-7700
Directora Técnica: María Gabriela Palma - Farmacéutica
Elaborado en Frasca 2652, CABA

(*) Envases conteniendo15/20/30/40/50/60/90/100 comprimidos recubiertos

EDUARDO TELLADO
APODERADO
L.N. P.250.549

Farmacéutica
DIRECCION TECNICA
M.N. 14.787

4474 Sop

Proyecto de rótulo

FEBUXOSTAT PANALAB
FEBUXOSTAT 80 mg
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Venta bajo receta — Industria Argentina

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA
Cada comprimido recubierto de 80 mg contiene

FEBUXOSTAT	80.000 mg
Celactosa 80	345.10 mg
Povidona K-30	20.800 mg
Croscarmelosa Sódica	15.600 mg
Celulosa Microcristalina pH 200	52.000 mg
Dióxido de Silicio coloidal	1.300 mg
Estearato de Magnesio	5.200 mg
Opadry Blanco	10.400 mg
Oxido de Hierro Amarillo	0.2000 mg
Opadry Clear	5.400 mg

Lote:

Vencimiento:

Contenido: envase conteniendo 10 comprimidos recubiertos (*)

Posología: ver prospecto adjunto

CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE ENTRE 15 Y 30 °C
MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS
FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado Nº:
Panalab S.A. Argentina
Famatina 3415, CABA C1437IOK. Tel. 4117-7700
Directora Técnica: María Gabriela Palma - Farmacéutica
Elaborado en Frasca 2652, CABA

(*) Envases conteniendo15/20/30/40/50/60/90/100 comprimidos recubiertos

EDUARDO TELLADO
APODERADO
D.N.I 8.250.549

GABRIELA PALMA
Farmacéutica
DIRECCION TECNICA
M.N 14.257

4474

Proyecto de prospecto

FEBUXOSTAT PANALAB
FEBUXOSTAT 40 y 80 mg

Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta | Industria Argentina

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto de 40 mg contiene:

FEBUXOSTAT	40.000 mg
Celactosa 80	172.55 mg
Povidona K-30	10.400 mg
Croscarmelosa Sódica	7.800 mg
Celulosa Microcristalina pH 200	26.000 mg
Dióxido de Silicio coloidal	0.650 mg
Estearato de Magnesio	2.600 mg
Opadry Blanco	5.200 mg
Oxido de Hierro Amarillo	0.1000 mg
Opadry Clear	2.700 mg

Cada comprimido recubierto de 80 mg contiene

FEBUXOSTAT	80.000 mg
Celactosa 80	345.10 mg
Povidona K-30	20.800 mg
Croscarmelosa Sódica	15.600 mg
Celulosa Microcristalina pH 200	52.000 mg
Dióxido de Silicio coloidal	1.300 mg
Estearato de Magnesio	5.200 mg
Opadry Blanco	10.400 mg
Oxido de Hierro Amarillo	0.2000 mg
Opadry Clear	5.400 mg

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Febuxostat es un inhibidor de la xantina oxidasa que alcanza efecto terapéutico mediante la disminución del ácido úrico en suero. En concentraciones terapéuticas, Febuxostat no inhibe otras enzimas que intervienen en la síntesis y metabolismo de la purina y de la pirimidina.

Código ATC: M04AA. Preparados que inhiben la producción de ácido úrico.

INDICACIONES

Tratamiento crónico de la hiperuricemia en pacientes con gota.

No se recomienda la ingesta de febuxostat para el tratamiento de la hiperuricemia asintomática.

EDUARDO TELLADO

GABRIELA PALMA
Farmacéutica
DIRECCION TECNICA
M.N. 14.267

FARMACOLOGÍA CLINICA

Farmacodinamia

Efecto sobre las concentraciones del ácido úrico y xantina: En sujetos sanos, Febuxostat produjo una disminución dependiente de la dosis en las concentraciones séricas medias de ácido úrico de 24 horas, y un incremento en las concentraciones séricas medias de xantina de 24 horas. Además, se observó una reducción en la excreción diaria total de ácido úrico en orina. También aumentó la excreción diaria total de xantina en orina. La reducción porcentual en las concentraciones séricas medias de ácido úrico de 24 horas fue entre 40% y 55% con las dosis de 40 mg y 80 mg diarias.

Efecto sobre la repolarización cardiaca: El efecto de Febuxostat sobre la repolarización cardiaca según indica el intervalo QT_C se valoró en sujetos sanos normales y en pacientes con gota. Febuxostat en dosis de hasta 300 mg una vez al día, en estado de equilibrio no demostró alterar el intervalo QT_C.

Farmacocinética

En los sujetos sanos, las concentraciones plasmáticas máximas $8C_{max}$) y el AUC de febuxostat aumentaron de manera proporcional a la dosis después de dosis únicas y múltiples de 10 mg y 120 mg. No se registra acumulación cuando se administran dosis terapéuticas cada 24 horas. El febuxostat posee una vida media de eliminación terminal ($t_{1/2}$) media aparente de aproximadamente 5 a 8 horas. Los parámetros farmacocinéticos de febuxostat en pacientes con hiperuricemia y gota calculados mediante análisis farmacocinéticos poblaciones fueron similares a los estimados en sujetos sanos.

Absorción: La absorción de febuxostat radio-etiquetado después de la administración de dosis orales fue estimada en por lo menos 49% (en base a la radioactividad total recuperada en orina). Las concentraciones plasmáticas máximas de febuxostat se produjeron entre 1 y 1,5 horas tras la dosis. Después de dosis orales múltiples de 40 mg y 80 mg una vez al día, la C_{max} es de aproximadamente 1,6 ± 0,6 mcg/ml (N=30) y de 2,6 ± 1,7 mcg/ml (N=227), respectivamente. No se investigó la biodisponibilidad absoluta del comprimido de febuxostat.

Después de la administración de dosis múltiples de 80 mg una vez al día con una comida rica en grasas, se registró una disminución del 49% en la C_{max} y una reducción del 18% en el AUC, respectivamente. Sin embargo, no se observó ninguna variación clínicamente significativa en el porcentaje de disminución de la concentración sérica de ácido úrico 858% con alimentos vs 51% en ayunas). Por lo tanto, Febuxostat puede tomarse sin tener en cuenta la comida.

La ingesta concomitante de un antiácido que contenga hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio con una dosis única de 80 mg de Febuxostat demoró la absorción de febuxostat (aproximadamente 1 hora) y redujo un 31% la C_{max} y un 15% el AUC_{∞}. Debido a que el AUC se asoció más que la C_{max} con el efecto farmacológico, la variación observada en el AUC no se consideró clínicamente significativa. Por lo tanto, Febuxostat puede tomarse independientemente del uso de antiácidos.

Distribución: El volumen de distribución (V_{ss}/F) medio aparente en estado de equilibrio de febuxostat fue aproximadamente de 50 L 8CV ~ 40%). La unión de febuxostat a las proteínas plasmáticas es de aproximadamente 99,2% (principalmente a la albúmina) y es constante en todo el rango de concentraciones que se alcanzan con dosis de 40 mg y 80 mg.

Metabolismo: El febuxostat se metaboliza extensamente por conjugación a través de las enzimas uridina difosfato glucuronosiltransferasa (UGT), incluida la UGT1A1, UGT1A3,

EDUARDO TELLADO
APODERADO

GABRIEL [illegible]
Farmacéutica
DIRECCION TECNICA
M.N 14.287

UGT1A9 Y UGT2B7 y por oxidación a través de las enzimas del citocromo 9450 (CYP), incluida la CYP1A2, 2C8 y 2C9 y enzimas no P450. La contribución relativa de cada isoenzima en el metabolismo del febuxostat no está clara. La oxidación de la cadena lateral de isobutilo lleva a la formación de cuatro metabolitos hidroxilo farmacológicamente activos, los cuales se encuentran en el plasma humano en mucho menor grado que el febuxostat.
En la orina y en las heces, el metabolito acil glucurónido del febuxostat (~ 35% de la dosis) y los metabolitos oxidativos, 67M-1 (~10% de la dosis), 67M-2 (~ 11% de la dosis) y 67M-4, un metabolito secundario del 67M-1 (~14% de la dosis) fueron los principales metabolitos del febuxostat *in vivo*.
Eliminación: El febuxostat se elimina por la vía hepática y renal. Después de una dosis oral de 80 mg de febuxostat etiquetado con ^{14}C alrededor del 495 de la dosis se recuperó en la orina en forma de febuxostat inalterado (3%) de acil glucurónido del principio activo (30%), de sus metabolitos oxidativos y los conjugados conocidos (13%) y de otros metabolitos desconocidos (3%). Además de la excreción urinaria, alrededor del 45% de la dosis se recuperó en las heces como febuxostat inalterado (12%), acil glucurónido del principio activo (1%), los metabolitos oxidativos y los conjugados conocidos (25%) y otros metabolitos desconocidos (7%).
La vida media de eliminación terminal (t½) aparente de febuxostat fue de aproximadamente 5 a 8 horas.

DOSIFICACION Y ADMINISTRACION
La dosis recomendada de **FEBUXOSTAT PANALAB** es de 40 mg u 80 mg una vez al día. La dosis inicial recomendada de **FEBUXOSTAT PANALAB** es de 40 mg una vez al día. Se recomienda la administración de 80 mg de **FEBUXOSTAT PANALAB** para los pacientes que no alcanzan niveles de ácido úrico en suero (AUs) inferiores a 6 mg por dl al cabo de 2 semanas de tratamiento con 40 mg.
• **FEBUXOSTAT PANALAB** puede administrarse independientemente de la ingesta de alimentos o del uso de antiácidos.
• No es necesario el ajuste de la dosis de **FEBUXOSTAT PANALAB** cuando se administra a pacientes con insuficiencia hepática o renal leve a moderada.

CONTRAINDICACIONES
El Febuxostat está contraindicado en pacientes tratados con azatioprina, mercaptopurina o teofilina.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES
• Exacerbación de la gota: Al igual que con otros medicamentos hipouricemiantes, incluido Febuxostat, al inicio del tratamiento es frecuente observar un incremento en las crisis gotosas. No es necesario discontinuar Febuxostat si se produce una exacerbación de la gota durante el tratamiento. El tratamiento profiláctico (es decir, agentes anti-inflamatorios no esteroides (AINE) o colchicina al iniciar el tratamiento) puede ser beneficioso durante un período de hasta seis meses.
• Eventos cardiovasculares: Se observó un mayor índice de eventos trombembólicos cardiovasculares en pacientes tratados con Febuxostat que con alopurinol. Controlar signos y síntomas de infarto del miocardio (IM) o accidente cerebrovascular (ACV).

EDUARDO TELLADO

GABRIEL A. DELMA
Farmacéutica
DIRECCION TECNICA
M.N 14.287

- Elevación de las enzimas hepáticas: Se observaron elevaciones de transaminasa en pacientes tratados con Febuxostat. Controlar con pruebas de función hepática periódicamente.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

La administración concomitante de Febuxostat con fármacos sustratos de la XO, azatioprina, mercaptopurina, o teofilina podría aumentar las concentraciones plasmáticas de estos fármacos causando una toxicidad grave.

Fármacos sustratos de la xantina oxidasa

Febuxostat es un inhibidor de la XO. No se realizaron estudios sobre las interacciones medicamentosas de Febuxostat con fármacos que se metabolizan por la XO (ej. teofilina, mercaptopurina, azatioprina). La inhibición de XO por Febuxostat puede causar concentraciones elevadas de plasma de estos fármacos provocando toxicidad. Febuxostat está contraindicado en pacientes tratados con azatioprina, mercaptopurina o teofilina.

Fármacos de quimioterapia citotóxica

No se realizaron estudios de interacción medicamentosa de Febuxostat con fármacos de quimioterapia citotóxica. No se dispone de datos sobre la seguridad de Febuxostat durante la quimioterapia citotóxica.

Estudios in vivo de interacciones medicamentosas

Basado en estudio de interacciones medicamentosas en sujetos sanos, Febuxostat no interactúa en forma clínicamente significativa con la colchicina, el naproxeno, la indeometacina, la hidroclorotiazida, la warfarina, o la desipramina. Por lo tanto, Febuxostat puede utilizarse en forma concomitante con estos medicamentos.

USO EN POBLACIONES ESPECIALES

Embarazo

Embarazo Categoría C: No existen estudios adecuados y bien controlados que se hayan realizado en mujeres embarazadas. Febuxostat podrá administrarse durante el embarazo únicamente si el potencial beneficio justifica el potencial riesgo para el feto.

El febuxostat no resultó teratógeno en las ratas y conejos en dosis orales de hasta 48 mg por kg (40 y 51 veces la exposición plasmática de seres humanos con dosis de 80 mg diarios para iguales superficies corporales, respectivamente) administrado durante la organogénesis. Sin embargo, se observó una mayor mortalidad neonatal y una reducción en el aumento ponderal neonatal cuando se administraron dosis de hasta 48 mg/kg en ratas preñadas (40 veces la exposición plasmática de seres humanos con 80 mg diarios) durante la organogénesis y el período de lactancia.

Lactancia

El febuxostat se excreta en la leche de las ratas. Se desconoce si este fármaco se excreta en la leche humana. Dado a que muchos fármacos se excretan en la leche materna, se debe tener precaución cuando se administre Febuxostat a una mujer en período de lactancia.

Uso pediátrico

No se determinó la seguridad y eficacia en pacientes pediátricos menores de 18 años de edad.

Uso geriátrico

No es necesario el ajuste de dosis de Febuxostat en pacientes geriátricos.

Insuficiencia renal

EDUARDO TELLADO

GABRIELA PALMA
Farmacéutica
DIRECCION TECNICA
M.N. 14.2...

No es necesario el ajuste de dosis de Febuxostat en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (Cl_{CR} 30-89 ml/min). La dosis inicial recomendada de Febuxostat es de 40 mg una vez al día. Se recomienda la administración de 80 mg de Febuxostat en aquellos pacientes que no alcanzan niveles de AUs inferiores a 6 mg/dl al cabo de 2 semanas de tratamiento.
No se dispone de datos suficientes sobre pacientes con insuficiencia renal grave (CL_{CR} <30 ml/min), por lo tanto se debe tener precaución al administrar Febuxostat a estos pacientes.
Insuficiencia hepática
No es necesario el ajuste de dosis de Febuxostat en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (Child-Pugh Clase A o B). No se realizaron estudios en pacientes con insuficiencia hepática (Child-Pugh Clase C); por lo tanto, se debe tener precaución al administrar Febuxostat a estos pacientes.
Hiperuricemia secundaria
No se realizaron estudios en pacientes con hiperuricemia secundaria (incluidos los receptores de transplantes de órganos); no se recomienda el uso de Febuxostat en pacientes cuyo índice de formación de urato es significativamente elevado (ej. enfermedad maligna y su tratamiento, síndrome de Lesch-Nyhan). La concentración de xantina en orina podría aumentar lo suficiente, en algunos casos aislados, para permitir la deposición en el tracto urinario.
Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad
Carcinogénesis: Se realizaron estudios de carcinogénesis de dos años de duración en ratas F344 y ratones B6C3F1. Se observó una mayor incidencia de papiloma de células de transición y carcinoma vesical con dosis de 24 mg/kg (25 veces la exposición plasmática humana a máxima dosis humana recomendada de 80 mg/día) en ratas macho y ratonas, respectivamente. Las neoplasias de la vejiga urinaria fueron secundarias a la formación de cálculos en los riñones y en la vejiga.
Mutagénesis: El febuxostat presentó una respuesta mutagénica positiva en un ensayo de aberraciones cromosómicas sobre una línea celular de fibroblastos pulmonares de hámsteres chinos con y sin activación metabólica *in vitro*. El febuxostat resultó negativo en el ensayo de Ames *in vitro* y de aberraciones cromosómicas en linfocitos periféricos humanos y línea celular de linfoma de ratones L5178Y y ensayos *in vivo* en micronúcleos de ratón, síntesis de ADN no programada y células de médula ósea de rata.
Deterioro de la fertilidad: El febuxostat en dosis orales de hasta 48 mg/kg/día (aproximadamente 35 veces la exposición plasmática humana con 80 mg/día) no afectó la fertilidad ni la función reproductora de las ratas macho y hembra.

REACCIONES ADVERSAS
Las reacciones adversas reportadas en por lo menos 1% de los pacientes tratados con Febuxostat y por lo menos 0,5% superior que con placebo, son anomalías en la función hepática, náusea, artralgia, y erupción.
Además, más del 1% de los sujetos tratados con Febuxostat reportaron mareos si bien no con una incidencia superior al 0,5% de los que recibieron placebo.
Otras reacciones adversas menos comunes
En estudios clínicos de fase 2 y 3, se produjeron las siguientes reacciones adversas en menos del 1% de los sujetos y en más de un sujeto tratado con dosis que oscilaron entre 40 y 240 mg de Febuxostat.
Trastornos de la sangre y del sistema linfático

EDUARDO TELLADO
APODERADO

Farmacéutica
DIRECCION TECNI
M.N

Anemia, púrpura trombocitopénica idiopática, leucocitosis/leucopenia, neutropenia, pancitopenia, esplenomegalia, trombocitopenia.

Trastornos cardiacos

Angina de pecho, fibrilación/aleteo auricular, soplo cardiaco, ECG anormal, palpitaciones, bradicardia sinusal, taquicardia.

Trastornos del oído y laberinto

Sordera, tinitus, vértigo.

Trastornos oculares

Visión borrosa.

Trastornos gastrointestinales

Distensión abdominal, dolor abdominal, constipación, boca seca, dispepsia, flatulencia, deposiciones frecuentes, gastritis, enfermedad de reflujo gastroesofágico, malestar gastrointestinal, dolor gingival, hematemesis, hiperclorhidria, hematoquecia, ulceración de la boca, pancreatitis, úlcera péptica, vómitos.

Trastornos generales y afección en el sitio de administración

Astenia, dolor/malestar en el pecho, edema, fatiga, sensación anormal, trastorno en la marcha, síntomas semejantes a la gripe, bultos, dolor, sed.

Trastornos hepatobiliares

Colelitiasis/colecistitis, esteatosis hepática, hepatitis, hepatomegalia.

Trastornos del sistema inmune

Hipersensibilidad.

Infecciones en infestaciones

Herpes zoster.

Complicaciones de procedimientos

Contusión.

Trastornos del metabolismo y nutrición

Anorexia, aumento/disminución del apetito, deshidratación, diabetes mellitus, hipercolesterolemia, hiperglucemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipocalemia, aumento/disminución de peso.

Trastornos músculo-esqueléticos y del tejido conectivo

Artritis, rigidez articular, inflamación articular, espasmos/contracciones/tensión/debilidad muscular, dolor/rigidez músculo-esquelético, mialgia.

Trastornos del sistema nervioso

Disguesia, trastorno del equilibrio, accidente cerebrovascular, Síndrome de Guillain-Barré, cefalea, hemiparesis, hipoestesia, hiposmia, infarto lacunar, letargo, trastorno mental, migraña, parestesia, somnolencia, ataque isquémico transitorio, temblor.

Trastornos psiquiátricos

Agitación, ansiedad, depresión, insomnio, irritabilidad, disminución de la libido, nerviosismo, ataque de pánico, cambio de personalidad.

Trastornos renales y urinarios

Hematuria, nefrolitiasis, polaquiuria, proteinuria, disfunción renal, insuficiencia renal, urgencia miccional, incontinencia.

Trastornos del sistema reproductor y cambios en el pecho

Dolor de pecho, disfunción eréctil, ginecomastia.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

EDUARDO TELLADO
APODERADO

GABRIELA PALINI
Farmacéutica
DIRECCION TECNICA
M.N 14.287

Bronquitis, tos, disnea, epistaxis, sequedad nasal, hipersecreción de senos paranasales, edema faríngea, congestión del tracto respiratorio, estornudos, irritación de la garganta, infección del tracto respiratorio superior.

Trastornos de la piel y tejido subcutáneo

Alopecía, angio edema, dermatitis, dermografismo, aquimosis, eccema, cambios en el color del cabello, crecimiento anormal del cabello, hiperhidrosis, descamación de la piel, petequia, fotosensibilidad, prurito, púrpura, decoloración/pigmentación alterada de la piel, lesión de la piel, olor anormal de la piel, urticaria.

Trastornos vasculares

Rubor, sofocamiento, hipertensión, hipotensión.

Parámetros de laboratorio

Tiempo de protombina parcial activado y prolongado, creatina aumentada, bicarbonato disminuido, sodio elevado, EEG anormal, aumento de la glucosa, colesterol elevado, triglicéridos elevados, aumento de la amilasa, potasio aumentado, TSH aumentada, recuento plaquetario disminuido, hematocrito disminuido, hemoglobina disminuida, volumen globular medio elevado, recuento de glóbulos rojos disminuido, creatinina elevada, aumento de la urea en sangre, relación BUN/creatinina elevada, aumento de la creatina-cinasa, fosfatasa alcalina elevada, aumento del LDH, antígeno prostáticos específico elevado, diuresis elevada/reducida, disminución de linfocitos, disminución de los neutrofilos, leucocitos, elevados/disminuidos, anomalías en las pruebas de protrombina prolongada, cilindros urinarios, orina positive para leucocitos y proteína.

Seguridad cardiovascular

Se adjudicaron eventos cardiovasculares y muertes a uno de los criterios de valoración pre-definidos derivados de la APTC (Anti-Patient Trialists´ Collaboration, Grupo Colaborativo de Ensayos de Antiplaquetarios) (muerte cardiovascnlar, infarto del miocardio no fatal, y accidentes cerebrovasculares no faltes) en los estudios randomizados, controlados y de extensión a largo plazo.

SOBREDOSIS

Se estudió Febuxostat en sujetos sanos administrado en dosis de hasta 300 mg diarios durante siete días sin evidencia alguna de toxicidad limitante de la dosis. No se reportó sobredosis de Febuxostat en estudios clínicos. En caso de sobredosis, instituir tratamiento sintomático y de soporte.

Ante la eventualidad de una sobredosificación y/o intoxicación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (01) 4962-6666/2247

Hospital Nacional Prof. Alejandro Posadas: (01) 4654-6648/658-7777/658-3002. int. 1101,1102 y 1103.

Presentaciones:

Envases conteniendo 10/15/20/30/40/50/60/90/100 comprimidos recubiertos

CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE ENTRE 15 Y 30 °C
MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS
FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

EDUARDO TELLADO

GABRIEL A. PALUA
Farmacéutico
DIRECCION TECNICA
M.N 14.287

4474

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado Nº:
Panalab S.A. Argentina
Famatina 3415, CABA C1437IOK. Tel. 4117-7700
Directora Técnica: María Gabriela Palma - Farmacéutica
Elaborado en Frasca 2652, CABA

Fecha de última revisión: ...../...../.....

EDUARDO TELLADO
19 JUN 2012

GABRIELA PALMA
Farmacéutica
DIRECCION TECNICA
M.N 14.287

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente Nº: 1-0047-0000-019342-10-3

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición Nº 4474, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite Nº 1.2.1., por PANALAB S.A. ARGENTINA, se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: FEBUXOSTAT PANALAB

Nombre/s genérico/s: FEBUXOSTAT

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: GALICIA 2652 /66 CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES -FAMATINA 3415 CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES; AV. Tte. GRAL, DONATO ALVAREZ 2574, CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES (ACONDICIONAMIENTO); LA PAZ 1151, MARTINEZ, PROVINCIA DE BUENOS AIRES (ACONDICIONAMIENTO ALTERNATIVO).

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: FEBUXOSTAT PANALAB.

Clasificación ATC: M04AA.

Indicación/es autorizada/s: TRATAMIENTO CRONICO DE LA HIPERURICEMIA EN PACIENTES CON GOTA. NO SE RECOMIENDA LA INGESTA DE FEBUXOSTAT PARA EL TRATAMIENTO DE LA HIPERURICEMIA ASINTOMATICA.

Concentración/es: 40 mg de FEBUXOSTAT.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: FEBUXOSTAT 40 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 2.6 mg, CROSCARMELOSA SODICA 7.8 mg, DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 0.65 mg, OXIDO DE HIERRO AMARILLO 0.1 mg, POVIDONA K 30 10.4 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA PH 200 26 mg, OPADRY II CLEAR 2.7 mg, CELLACTOSE 80 172.55 mg, OPADRY BLANCO 5.2 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER DE AL/ PVC-ACLAR

Presentación: envases con 10, 15, 20, 30, 40, 50, 60, 90, y 100 comprimidos recubiertos.

Contenido por unidad de venta: envases con 10, 15, 20, 30, 40, 50, 60, 90, y 100 comprimidos recubiertos.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: TEMPERATURA AMBIENTE ENTRE 15°C Y 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: FEBUXOSTAT PANALAB.

Clasificación ATC: M04AA.

Indicación/es autorizada/s: TRATAMIENTO CRONICO DE LA HIPERURICEMIA EN PACIENTES CON GOTA. NO SE RECOMIENDA LA INGESTA DE FEBUXOSTAT PARA EL TRATAMIENTO DE LA HIPERURICEMIA ASINTOMATICA.

Concentración/es: 80 mg de FEBUXOSTAT.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: FEBUXOSTAT 80 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 5.2 mg, CROSCARMELOSA SODICA 15.6 mg, OXIDO DE HIERRO AMARILLO 0.2 mg, DIOXIDO DE SILICIO COLIDAL 1.3 mg, POVIDONA K 30 20.8 mg, OPADRY BLANCO 10.4 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA PH 200 52 mg, OPADRY II CLEAR 5.4 mg, CELACTOSE 80 345.1 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER DE AL/ PVC-ACLAR

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

Presentación: envases con 10, 15, 20, 30, 40, 50, 60, 90, y 100 comprimidos recubiertos.

Contenido por unidad de venta: envases con 10, 15, 20, 30, 40, 50, 60, 90, y 100 comprimidos recubiertos.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: TEMPERATURA AMBIENTE ENTRE 15°C Y 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

Se extiende a PANALAB S.A. ARGENTINA el Certificado Nº 56802, en la Ciudad de Buenos Aires, a los _____ días del mes de 31 JUL 2012 de _____, siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) Nº: 4474

Dr. OTTO A. ORSINGHER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.