



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

**DISPOSICIÓN N° 7235**

**BUENOS AIRES, 28 NOV 2013**

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-010278-13-1 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

**CONSIDERANDO:**

Que por las presentes actuaciones MENARINI INTERNATIONAL OPERATIONS LUXEMBOURG S.A., representada por MENARINI ARGENTINA LABORATORIOS FARMACEUTICOS S.A., solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (en adelante REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será importada a la República Argentina.

Que el producto a registrar se encuentra autorizado para su consumo público en el mercado interno de por lo menos uno de los países que integran el ANEXO I del Decreto N° 150/92 (T.O. Decreto N° 177/93).

Que las actividades de importación y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley N° 16.463 y los Decretos Nros. 9763/64, 1890/92, 150/92 (T.O. Decreto 177/93) y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el artículo 4° del Decreto N° 150/92 (T.O. Decreto 177/93).



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

**DISPOSICIÓN N° 7235**

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

Que se demuestra que el Establecimiento está habilitado, contando con laboratorio de control de calidad propio.

Que consta la evaluación técnica producida por el Instituto Nacional 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 transcritos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas precedentemente citadas.

Que la Dirección General 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 los Decretos Nros. 1490/92 y 1271/13.

Por ello;



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

DISPOSICIÓN N° **7235**

EL ADMINISTRADOR NACIONAL 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 ADENURIC y nombre/s genérico/s FEBUXOSTAT, la que será importada a la República Argentina de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite N° 1.2.3. por MENARINI ARGENTINA LABORATORIOS FARMACEUTICOS S.A., representante de MENARINI INTERNATIONAL OPERATIONS LUXEMBOURG S.A., 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 N°...", con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

*[Firma manuscrita]*



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

DISPOSICIÓN N° 7235

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. Inscribese 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 N° 1-0047-0000-010278-13-1

DISPOSICIÓN N°

7235

Dr. OTTO A. ORSINGER  
Sub Administrador Nacional  
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

inscrita en el REM mediante DISPOSICIÓN ANMAT N°: **7235**

Nombre comercial: ADENURIC

Nombre/s genérico/s: FEBUXOSTAT

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: PATHEON FRANCE (GRANEL); MENARINI VON HEYDEN GmbH (ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO Y SECUNDARIO).

Domicilio de los establecimientos elaboradores: 40 BOULEVARD DE CHAMPARET, BOURGOIN JALLIEU, FRANCIA (PATHEON FRANCE); LEIPZIGER STRASSE 7-13, DRESDEN, ALEMANIA (MENARINI VON HEYDEN GmbH).

*D* Domicilio del laboratorio de control de calidad propio: GIRARDOT 1689, CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES.

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

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: ADENURIC 80 mg.

Clasificación ATC: M04AA03.

*✓* Indicación/es autorizada/s: TRATAMIENTO DE LA HIPERURICEMIA CRONICA EN



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

7235

SITUACIONES EN LAS QUE YA SE HA PRODUCIDO DEPOSITO DE URATO (INCLUYENDO LOS ANTECEDENTES O LA PRESENCIA DE TOFOS Y/O ARTRITIS GOTOSA). ESTA INDICADO EN ADULTOS.

Concentración/es: 80 mg de FEBUXOSTAT.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica o porcentual:

Genérico/s: FEBUXOSTAT 80 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 2.50 mg, CROSCARMELOSA SODICA 25 mg, HIDROXIPROPILCELULOSA 12 mg, LACTOSA MONOHIDRATO 76.50 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA (AVICEL PH 102) 172.50 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA (AVICEL PH 101) 129 mg, OPADRY II AMARILLO 85f42129 20.84 mg, SILICA COLOIDAL HIDRATADA 2.50 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

8. Vía/s de administración: ORAL.

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

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 14, 28, 42, 56, 84 y 98 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 14, 28, 42, 56, 84 y 98 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Período de vida Útil: 36 meses

Forma de conservación: CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE DESDE 15°C HASTA 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

OPM



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

7235

País de origen de elaboración: FRANCIA Y ALEMANIA.

País de procedencia: ALEMANIA Y ESPAÑA.

País de consumo de la especialidad medicinal, integrante del Anexo I del Decreto N° 150/92: ESPAÑA.

Nombre ó razón social del establecimiento elaborador: PATHEON FRANCE (GRANEL); MENARINI VON HEYDEN GmbH (ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO Y SECUNDARIO).

Domicilio del establecimiento elaborador: 40 BOULEVARD DE CHAMPARET, BOURGOIN, JALLIEU, FRANCIA (PATHEON FRANCE); LEIPZIGER STRASSE 7-13, DRESDEN, ALEMANIA (MENARINI VON HEYDEN GmbH).

Domicilio del laboratorio de control de calidad propio: GIRARDOT 1689, CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES.

6,

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: ADENURIC 120 mg.

Clasificación ATC: M04 AA03.

Indicación/es autorizada/s: TRATAMIENTO DE LA HIPERURICEMIA CRONICA EN SITUACIONES EN LAS QUE YA SE HA PRODUCIDO DEPOSITO DE URATO (INCLUYENDO LOS ANTECEDENTES O LA PRESENCIA DE TOFOS Y/O ARTRITIS GOTOSA). ESTA INDICADO EN ADULTOS.

Concentración/es: 120 mg de FEBUXOSTAT.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica o porcentual:

*own*



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

7235

Genérico/s: FEBUXOSTAT 120 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 3.75 mg, AGUA PURIFICADA C.S.P. 0 mg, CROSCARMELOSA SODICA 37.50 mg, HIDROXIPROPILCELULOSA 18 mg, LACTOSA MONOHIDRATO 114.75 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA (AVICEL PH 102) 258.75 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA (AVICEL PH 101) 193.50 mg, OPADRY II AMARILLO 85f42129 19.23 mg, SILICA COLOIDAL HIDRATADA 3.75 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.

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

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 14, 28, 42, 56, 84 y 98 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

8,

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 14, 28, 42, 56, 84 y 98 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Período de vida Útil: 36 meses

Forma de conservación: CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE DESDE 15°C HASTA 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

País de origen de elaboración: FRANCIA Y ALEMANIA.

País de procedencia: ALEMANIA Y ESPAÑA.

País de consumo de la especialidad medicinal, integrante del Anexo I del Decreto N° 150/92: ESPAÑA

*Stum*





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

Nombre ó razón social del establecimiento elaborador: PATHEON FRANCE (GRANEL); MENARINI VON HEYDEN GmbH (ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO Y SECUNDARIO).

Domicilio del establecimiento elaborador: 40 BOULEVARD DE CHAMPARET, BOURGOIN, JALLIEU, FRANCIA (PATHEON FRANCE); LEIPZIGER STRASSE 7-13, DRESDEN, ALEMANIA (MENARINI VON HEYDEN GmbH).

Domicilio del laboratorio de control de calidad propio: GIRARDOT 1689, CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES.

DISPOSICIÓN Nº:

**7235**

*Dr. OTTO A. ORSINGER*  
Sub Administrador Nacional  
A.N.M.A.T.

*Juan*



*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 inscrita en el REM mediante

DISPOSICIÓN ANMAT N°: 7235

  
Dr. OTTO A. ORSINGER  
Sub Administrador Nacional  
A.N.M.A.T.



7235

**PROYECTO DE RÓTULO**

**ADENURIC 80 mg  
FEBUXOSTAT 80 mg**

**COMPRESIDOS RECUBIERTOS CON PELÍCULA**

**Venta bajo receta**

**COMPOSICION CUANTITATIVA Y CUALITATIVA**

Cada comprimido de Adenuric 80 mg contiene:

Febuxostat.....	80mg
Lactosa monohidrato .....	76,50 mg
Hidroxipropilcelulosa.....	12,00mg
Celulosa microcristalina (Avicel PH 101).....	129,00mg
Celulosa microcristalina (Avicel PH 102).....	172,50mg
Croscarmelosa sódica.....	25,00 mg
Sílice coloidal hidratada .....	2,50 mg
Estearato de magnesio.....	2,50mg
Opadry II, amarillo, 85F42129 .....	20,84 mg

Lote

Vencimiento

Envases conteniendo: 14 comprimidos recubiertos.

Posología: Ver prospecto adjunto

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

**Elaborado por:**

Patheon France  
 40 boulevard de Champaret  
 38300 Bourgoin Jallieu  
 Francia

Menarini - Von Heyden GmbH  
 Leipziger Strasse 7-13  
 01097 Dresden  
 Alemania

**Importado y distribuido por:**

**MENARINI ARGENTINA LABORATORIOS FARMACÉUTICOS S.A.**  
 Diego H. Sánchez  
 Apoderado  
 Menarini Argentina  
 Laboratorios Farmacéuticos S.A.

*Romina T. Pugliese*  
 Farmacéutica M.N. 13.639  
 Director Domico  
 Menarini Argentina L.F. S.A.

0235



Girardot 1689 (C1427AKI) Buenos Aires Argentina  
Dirección Técnica: Romina N. Pugliese – Farmacéutica.  
Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.  
Certificado N°:

**Nota: Se utiliza el mismo rótulo para las presentaciones de 28, 42, 56, 84 y 98 comprimidos recubiertos, con sus correspondientes modificaciones.**

Diego H. Sánchez  
Apoderado  
Menarini Argentina  
Laboratorios Farmacéuticos

Romina N. Pugliese  
Farmacéutica M.N. 13.639  
Directora Técnica  
Menarini Argentina L.F. S.A.

7235



**PROYECTO DE RÓTULO**

**ADENURIC 120 mg  
FEBUXOSTAT 120 mg**

**COMPRESIDOS RECUBIERTOS CON PELÍCULA**

**Venta bajo receta**

**COMPOSICION CUANTITATIVA Y CUALITATIVA**

Cada comprimido de Adenuric 120 mg contiene:  
Febuxostat..... 120mg  
Lactosa monohidrato ..... 114,75 mg  
Hidroxirropilcelulosa..... 18,00mg  
Celulosa microcristalina (Avicel PH 101)..... 193,50mg  
Celulosa microcristalina (Avicel PH 102)..... 258,75mg  
Croscarmelosa sódica..... 37,50 mg  
Sílice coloidal hidratada ..... 3,75 mg  
Estearato de magnesio..... 3,75mg  
Opadry II, amarillo, 85F42129 .....19,23 mg

Lote

Vencimiento

Envases conteniendo: 14 comprimidos recubiertos.

Posología: Ver prospecto adjunto

**CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE ENTRE 15 Y 30°C**

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

**Elaborado por:**

Pathcon France  
40 boulevard de Champsart  
38300 Bourgoin Jallieu  
Francia

Menarini - Von Heyden GmbH  
Leipziger Strasse 7-13  
01097 Dresden  
Alemania

**Importado y distribuido por:**

**MENARINI ARGENTINA LABORATORIOS FARMACÉUTICOS S.A.**  
Menarini Argentina  
Laboratorios Farmacéuticos S.A.

Romina N. Pugliese  
Farmacéutica N.º 13.639  
Director Técnico  
Menarini Argentina L.F. S.A.

*[Handwritten scribbles]*

FOLIO  
153  
MESA

Girardot 1689 (C1427AKI) Buenos Aires Argentina  
Dirección Técnica: Romina N. Pugliese – Farmacéutica.  
Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.  
Certificado N°:

**Nota: Se utiliza el mismo rótulo para las presentaciones de 28, 42, 56, 84 y 98 comprimidos recubiertos, con sus correspondientes modificaciones.**

*[Handwritten signature]*

Diego H. Sánchez  
Apoderado  
Menarini Argentina  
Laboratorios Farmacéuticos S.A.

*[Handwritten signature]*

Romina N. Pugliese  
Farmacéutica M.N. 13.639  
Directora Técnica  
Menarini Argentina L.F. S.A.

Proyecto de Prospecto

ADENURIC 80 mg  
FEBUXOSTAT 80 mg

ADENURIC 120 mg  
FEBUXOSTAT 120 mg

COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELÍCULA

Venta bajo receta

COMPOSICION CUANTITATIVA Y CUALITATIVA

Cada comprimido de Adenuric 80 mg contiene:  
Febuxostat..... 80mg  
Lactosa monohidrato ..... 76,50 mg  
Hidroxirropilcelulosa..... 12,00mg  
Celulosa microcristalina (Avicel PH 101)..... 129,00mg  
Celulosa microcristalina (Avicel PH 102)..... 172,50mg  
Croscarmelosa sódica..... 25,00 mg  
Sílice coloidal hidratada ..... 2,50 mg  
Estearato de magnesio..... 2,50mg  
Opadry II, amarillo, 85F42129 .....20,84 mg

Cada comprimido de Adenuric 120 mg contiene:  
Febuxostat..... 120mg  
Lactosa monohidrato ..... 114,75 mg  
Hidroxirropilcelulosa..... 18,00mg  
Celulosa microcristalina (Avicel PH 101)..... 193,50mg  
Celulosa microcristalina (Avicel PH 102)..... 258,75mg  
Croscarmelosa sódica..... 37,50 mg  
Sílice coloidal hidratada ..... 3,75 mg  
Estearato de magnesio..... 3,75mg  
Opadry II, amarillo, 85F42129 .....19,23 mg

FORMA FARMACÉUTICA

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Grupo farmacoterapéutico: Preparado antigotoso, preparados que inhiben la producción de ácido úrico; código ATC: M04AA03

INDICACIONES TERAPÉUTICAS

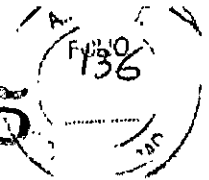
Tratamiento de la hiperuricemia crónica en situaciones en las que ya se ha producido depósito de urato (incluyendo los antecedentes o la presencia de tofos y/o artritis gotosa).

ADENURIC está indicado en adultos.

Diego H. Sánchez  
Apoderado  
Menarini Argentina  
Laboratorios Farmacéuticos S.A.

Romina N. Pugliese  
Farmacutiva M.N. 13.639  
Directora Técnico  
Menarini Argentina L.F. S.A.

2235



## PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

### Propiedades farmacodinámicas

#### Mecanismo de acción

El ácido úrico es el producto final del metabolismo de las purinas en el hombre, y se produce en la cadena hipoxantina → xantina → ácido úrico. Las dos transformaciones anteriores están catalizadas por la xantina oxidasa (XO). El febuxostat es un derivado 2-ariltiazol que ejerce su efecto terapéutico disminuyendo la concentración de ácido úrico en suero mediante la inhibición selectiva de la XO. El febuxostat es un inhibidor no purínico potente y selectivo de la XO con un valor de inhibición  $K_i$  *in vitro* inferior a un nanomol. Febuxostat ha demostrado que ejerce una inhibición potente sobre las formas oxidada y reducida de la XO. A concentraciones terapéuticas, el febuxostat no inhibe otras enzimas que intervienen en el metabolismo de la purina o la pirimidina, en particular la guanina desaminasa, la hipoxantina guanina fosforribosiltransferasa, la orotato fosforribosiltransferasa, la orotidina monofosfato descarboxilasa o la purino nucleósido fosforilasa.

#### Eficacia clínica y seguridad

La eficacia de ADENURIC se demostró en tres ensayos pivotaes de fase 3 (los dos ensayos pivotaes APEX y FACT, y el ensayo adicional CONFIRMS descritos a continuación) realizados con 4.101 pacientes con hiperuricemia y gota. En cada uno de los ensayos pivotaes de fase 3, ADENURIC demostró una capacidad superior a alopurinol para reducir y mantener la concentración de ácido úrico en suero. La variable principal de eficacia en los ensayos APEX y FACT fue la proporción de pacientes con concentraciones séricas de ácido úrico en los tres últimos meses < 6,0 mg/dl (357  $\mu$ mol/l). En el ensayo adicional de fase 3 CONFIRMS, cuyos resultados estuvieron disponibles tras la obtención de la autorización de comercialización de ADENURIC, la variable principal de eficacia fue la proporción de pacientes cuyos niveles de urato en suero fueron de < 6,0 mg/dL en la última visita. En estos ensayos no se incluyó ningún paciente con un órgano trasplantado (ver sección 4.2).


*Ensayo APEX:* El ensayo de eficacia de febuxostat controlado con alopurinol y placebo (APEX) fue un ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego de fase 3 con una duración de 28 semanas. Se aleatorizaron 1.072 pacientes: placebo (n = 134), ADENURIC 80 mg 1 vez al día (n = 267), ADENURIC 120 mg 1 vez al día (n = 269), ADENURIC 240 mg 1 vez al día (n = 134) o alopurinol (300 mg 1 vez al día [n = 258] en pacientes con un valor basal de creatinina en suero  $\leq$  1,5 mg/dl; o 100 mg 1 vez al día [n = 10] en pacientes con un valor basal de creatinina en suero > 1,5 mg/dl y  $\leq$  2,0 mg/dl). Para evaluar la seguridad se utilizó una dosis de febuxostat de 240 mg (dos veces la dosis máxima recomendada).

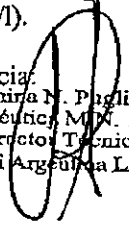
El ensayo APEX demostró la superioridad estadísticamente significativa de ADENURIC 80 mg 1 vez al día y 120 mg 1 vez al día frente a las dosis habituales de alopurinol de 300 mg (n = 258) o 100 mg (n = 10) en la reducción del ácido úrico a menos de 6 mg/dl (357  $\mu$ mol/l) (ver tabla 2 y figura 1).

*Ensayo FACT:* El ensayo de febuxostat controlado con alopurinol (FACT) fue un ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego de fase 3 con una duración de 52 semanas. Se aleatorizaron 760 pacientes: ADENURIC 80 mg 1 vez al día (n = 256), ADENURIC 120 mg 1 vez al día (n = 251) o alopurinol 300 mg 1 vez al día (n = 253).

El ensayo FACT demostró la superioridad estadísticamente significativa de ADENURIC 80 mg y 120 mg 1 vez al día frente a la dosis habitual de alopurinol de 300 mg sobre la reducción y el mantenimiento del ácido úrico por debajo de 6 mg/dl (357  $\mu$ mol/l).

La tabla 2 resume los resultados de la variable principal de eficacia:

  
Diego H. Sánchez  
Apoderado  
Menarini Argentina  
Laboratorios Farmacéuticos S.A.

  
Romina N. Pagliese  
Farmacéutica M.N. 13.639  
Directora Técnica  
Menarini Argentina L.F. S.A.



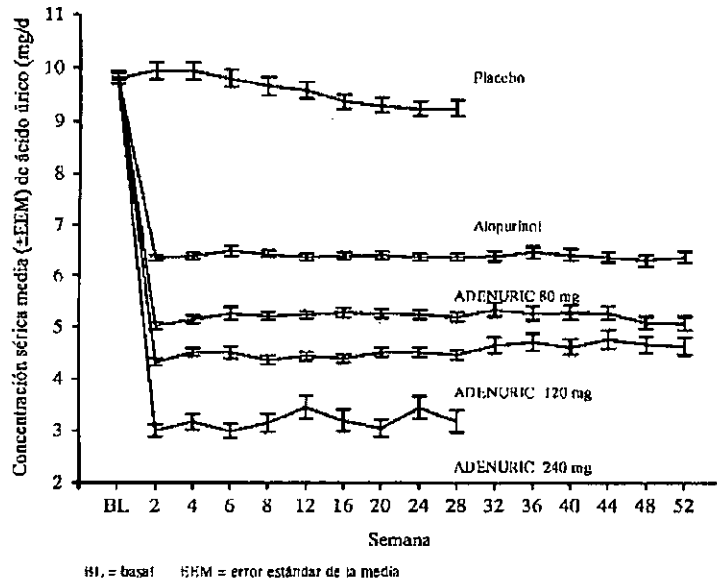
**Tabla 2**  
**Proporción de pacientes con concentración de ácido úrico en suero <6,0 mg/dl (357 µmol/l)**  
**Tres últimas visitas mensuales**

Ensayo	ADENURIC 80 mg 1 vez al día	ADENURIC 120 mg 1 vez al día	Alopurinol 300 / 100 mg 1 vez al día <sup>1</sup>
APEX (28 semanas)	48 %* (n = 262)	65 %*,# (n = 269)	22 % (n = 268)
FACT (52 semanas)	53 %* (n = 255)	62 %* (n = 250)	21 % (n = 251)
Resultados combinados	51 %* (n = 517)	63 %*,# (n = 519)	22 % (n = 519)

<sup>1</sup> Para el análisis se acumularon los sujetos que recibieron 100 mg 1 vez al día (n = 10; pacientes con creatinina en suero >1,5 y ≤2,0 mg/dl) o 300 mg 1 vez al día (n = 509).  
 \* p <0,001 frente a alopurinol, # p <0,001 frente a 80 mg

La capacidad de ADENURIC para reducir la concentración de ácido úrico en suero fue rápida y persistente. La reducción de la concentración sérica de ácido úrico a <6,0 mg/dl (357 µmol/l) se observó en la visita de la semana 2, y se mantuvo durante todo el tratamiento. La figura 1 muestra las concentraciones séricas medias de ácido úrico a lo largo del tiempo para cada grupo de tratamiento en los dos ensayos pivotaes de fase 3.

**Figura 1. Concentración sérica media de ácido úrico en los ensayos pivotaes de fase 3 combinados**



Nota: 509 pacientes recibieron alopurinol 300 mg 1 vez al día; 10 pacientes con creatinina en suero >1,5 y <2,0 mg/dl recibieron 100 mg 1 vez al día (10 pacientes de 268 en el ensayo APEX).

Se utilizaron 240 mg de febuxostat para evaluar la seguridad del principio activo al doble de la dosis máxima recomendada.

Diego S. Sánchez  
 Apoderado  
 Menarini Argentina  
 Laboratorios Farmacéuticos S.A.

Romina N. Pugliese  
 Farmacéutica M.N. 13.639  
 Directora Técnico  
 Menarini Argentina L.F.S.A.

723

FAH 138  
MESA

**Ensayo CONFIRMS:** El ensayo CONFIRMS fue un ensayo de fase 3, aleatorizado, controlado, de 26 semanas para evaluar la seguridad y eficacia de febuxostat 40 mg y 80 mg comparado con alopurinol 300 mg o 200 mg, en pacientes con gota e hiperuricemia. Se aleatorizaron dos mil doscientos sesenta y nueve (2.269) pacientes: ADENURIC 40 mg 1 vez al día (n=757), ADENURIC 80 mg 1 vez al día (n=756), o alopurinol 300 mg/200 mg 1 vez al día (n=756). Al menos un 65% de los pacientes tenían insuficiencia renal de leve a moderada (con aclaramiento de creatinina de 30-89 mL/min). Durante el periodo de 26 semanas era obligatorio realizar profilaxis contra las crisis agudas de gota.

La proporción de pacientes con niveles de urato en suero de < 6,0 mg/dL (354 µmol/L) en la última visita fue de un 45% para 40 mg de febuxostat, 67% para 80 mg de febuxostat y 42% para 300/200 mg de alopurinol, respectivamente.

*Variable principal en el subgrupo de pacientes con insuficiencia renal*

En el ensayo APEX se evaluó la eficacia en 40 pacientes con insuficiencia renal (es decir, con un valor basal de creatinina en suero > 1,5 mg/dl y ≤ 2,0 mg/dl). En los sujetos con insuficiencia renal asignados aleatoriamente a alopurinol, la dosis se limitó a 100 mg 1 vez al día. ADENURIC alcanzó la variable principal de eficacia en el 44 % (80 mg 1 vez al día), el 45 % (120 mg 1 vez al día) y el 60 % (240 mg 1 vez al día) de los pacientes, frente al 0 % en los grupos de alopurinol 100 mg 1 vez al día y placebo.

No hubo diferencias clínicamente significativas en la reducción porcentual de la concentración sérica de ácido úrico en sujetos sanos, independientemente de su función renal (58 % en el grupo con la función renal normal y 55 % en el grupo con insuficiencia renal grave).

En el ensayo CONFIRMS se definió prospectivamente un análisis en pacientes con gota e insuficiencia renal, y demostró que febuxostat era significativamente más eficaz en la reducción de los niveles de urato en suero por debajo de 6 mg/dL comparado con alopurinol 300 mg/200 mg en pacientes que tenían gota e insuficiencia renal de leve a moderada (65% de los pacientes estudiados).

*Variable principal en el subgrupo de pacientes con ácido úrico ≥ 10 mg/dl*

Alrededor del 40 % de los pacientes (estudios APEX y FACT combinados) tenían un valor basal de ácido úrico en suero ≥ 10 mg/dl. En este subgrupo, ADENURIC alcanzó la variable principal de eficacia (ácido úrico en suero < 6,0 mg/dL en las 3 últimas visitas) en el 41 % (80 mg 1 vez al día), el 48 % (120 mg 1 vez al día) y el 66 % (240 mg 1 vez al día) de los pacientes, frente al 9 % en los grupos de alopurinol 300 mg/100 mg 1 vez al día y el 0 % en los de placebo.

En el ensayo CONFIRMS, la proporción de pacientes que alcanzaron la variable principal de eficacia (ácido úrico en suero < 6 mg/dL en la última visita) para pacientes con un valor basal de los niveles de urato en suero ≥ 10 mg/dL tratados con febuxostat 40 mg 1 vez al día fue del 27% (66/249), con febuxostat 80 mg 1 vez al día del 49% (125/254) y con alopurinol 300 mg/200 mg 1 vez al día del 31% (72/230), respectivamente.

*Resultados clínicos: proporción de pacientes que necesitaron tratamiento por una exacerbación de la gota*

Ensayo Apex: Una mayor proporción de pacientes del grupo de tratamiento de febuxostat 120 mg (36%) requirió tratamiento para crisis agudas de gota durante el periodo de profilaxis de 8 semanas en comparación con febuxostat 80 mg (28%), alopurinol 300 mg (23%) y placebo (20%). Las crisis aumentaron tras el periodo de profilaxis y disminuyeron gradualmente con el tiempo. Entre el 46% y el 55% de los pacientes recibieron tratamiento para las crisis agudas de gota entre la semana 8 y la 28. Se observaron crisis agudas de gota en el 15% (febuxostat 80, 120 mg), el 14% (alopurinol 300 mg) y el 20% (placebo) de los pacientes durante las 4 últimas semanas de ensayo (semanas 24-28).

Diego H. Sánchez

Apodado Facto  
Menarini Argentina  
Laboratorios Farmacéuticos S.A.

Romina M. Pugliese  
Farmacéutica M.N. 13.639  
Directora Técnico  
Menarini Argentina L.F. S.A.

(36%) requirió tratamiento para crisis agudas de gota durante el periodo de profilaxis de 8 semanas en comparación con los grupos de tratamiento de febuxostat 80 mg (22%) y de alopurinol 300 mg (21%). Después del periodo de profilaxis de 8 semanas, la incidencia de crisis aumentó y, con el tiempo, disminuyó gradualmente (el 64% y el 70% de los pacientes recibieron tratamiento para las crisis agudas de gota de la semana 8 a la 52). Se observaron crisis agudas de gota en un 6-8% de los pacientes (febuxostat 80 mg, 120 mg) y en un 11% de los pacientes (alopurinol 300 mg) durante las 4 últimas semanas del ensayo (semanas 49-52).

La proporción de sujetos que necesitaron tratamiento por una exacerbación de la gota (estudios APEX y FACT) fue numéricamente inferior en los grupos que alcanzaron una concentración sérica media de urato después del momento basal  $< 6,0$  mg/dl,  $< 5,0$  mg/dl o  $< 4,0$  mg/dl que en el grupo que alcanzó una concentración sérica media de urato después del momento basal  $\geq 6,0$  mg/dl durante las últimas 32 semanas del periodo de tratamiento (intervalos de la semana 20-24 a la 49-52).

Durante el ensayo CONFIRMS, el porcentaje de pacientes que requirió tratamiento para crisis agudas de gota (Día 1 del Mes 6) fueron del 31% y del 25% para los grupos de febuxostat 80 mg y alopurinol, respectivamente.

No se observó ninguna diferencia en la proporción de pacientes que requirieron tratamiento para crisis agudas de gota entre los grupos de febuxostat 80 mg y 40 mg.

#### *Estudios abiertos de extensión a largo plazo*

Estudio EXCEL (C02-021): El estudio Excel de Fase 3, de 3 años, abierto, multicéntrico, aleatorizado, controlado con alopurinol es un estudio de extensión de los estudios pivotaes de Fase 3 (APEX o FACT). Se reclutaron un total de 1.086 pacientes: ADENURIC 80 mg 1 vez al día (n=649), ADENURIC 120 mg 1 vez al día (n=292) y alopurinol 300/100 mg 1 vez al día (n=145). Alrededor del 69% de los pacientes no requirió un cambio de tratamiento para conseguir un tratamiento final estable. Los pacientes que tuvieron los niveles de ácido úrico en suero por encima de 6,0 mg/dL tres veces consecutivas, fueron rechazados.

Los niveles de urato en suero se mantuvieron con el tiempo (por ejemplo el 91% y el 93% de los pacientes con un tratamiento inicial de febuxostat 80 mg y 120 mg, respectivamente, tenían el ácido úrico en suero  $< 6$  mg/dl al mes 36).

Los datos de tres años demuestran una reducción de la incidencia de exacerbaciones gotosas hasta menos del 4% de los pacientes que requieren tratamiento para una exacerbación (esto es, más del 97% de los pacientes no requirieron tratamiento para una exacerbación) entre los meses 16 y 24 y entre los meses 30-36.

El 46% y 38% de los pacientes con un tratamiento final estable de febuxostat 80 mg y 120 mg 1 vez al día, respectivamente, tuvieron una remisión completa de los principales tofos palpables desde el estado basal hasta la última visita.

Estudio TMX-01-005 (FOCUS) fue un estudio a 5 años de extensión del estudio de Fase 2 de febuxostat doble ciego de 4 semanas, TMX-00-004. El estudio FOCUS, abierto y multicéntrico, incluyó a los pacientes que habfan participado en el estudio de Fase 2.

Se reclutaron 116 pacientes, e inicialmente recibieron febuxostat 80 mg 1 vez al día. El 62% de los pacientes no requirió un ajuste de la dosis para mantener los niveles de ácido úrico en suero por debajo de 6 mg/dl, y el 38% de los pacientes requirió un ajuste de la dosis para conseguir una dosis final estable.

La proporción de pacientes con niveles de urato en suero  $< 6,0$  mg/dl (354  $\mu$ mol/L) en la última visita fue superior al 80% (81 – 100%) en cada dosis de febuxostat.

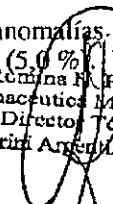
Durante los ensayos clínicos de fase 3, se observaron anomalías leves en las pruebas de la función hepática en pacientes tratados con febuxostat (5,0%). Esta tasa fue similar a la

Diego H. Sánchez

Apoderado

Menarini Argentina

Laboratorios Farmacéuticos S.A.

  
 Rocío M. Pugliese  
 Farmacéutica M.N. 13.639  
 Directora Técnico  
 Menarini Argentina L.F. S.A.

323

FOLIO 190  
MES

notificada durante el tratamiento con alopurinol (4,2 %) (ver sección 4.4). Se observaron valores elevados de TSH ( $>5,5 \mu\text{IU/ml}$ ) en pacientes sometidos a tratamiento prolongado con febuxostat (5,5 %) y en pacientes tratados con alopurinol (5,8 %) en la extensión a largo plazo de los ensayos abiertos (ver sección 4.4).

### Propiedades farmacocinéticas

En sujetos sanos, la concentración plasmática máxima ( $C_{\text{máx}}$ ) y el área bajo la curva de concentración en plasma a lo largo del tiempo (AUC) de febuxostat aumentan de forma proporcional a la dosis después de una y varias dosis de 10 mg a 120 mg. Para dosis comprendidas entre 120 mg y 300 mg, se observa un aumento de la AUC de febuxostat superior al proporcional a la dosis. No se aprecia acumulación cuando se administran dosis de 10 mg a 240 mg a intervalos de 24 horas. Febuxostat tiene una semivida media aparente de eliminación terminal ( $t_{1/2}$ ) de 5 a 8 horas aproximadamente.

Se han llevado a cabo análisis poblacionales de farmacocinética y farmacodinamia en 211 pacientes con hiperuricemia y gota tratados con ADENURIC 40-240 mg 1 vez al día. En general, los parámetros farmacocinéticos de febuxostat estimados por medio de estos análisis son coherentes con los obtenidos en sujetos sanos, lo que indica que éstos son representativos para la evaluación farmacocinética y farmacodinámica en la población de pacientes con gota.

#### Absorción

Febuxostat se absorbe rápidamente ( $t_{\text{máx}}$  de 1,0-1,5 h) y bien (al menos el 84 %). Después de una o de varias dosis orales de 80 y 120 mg una vez al día, la  $C_{\text{máx}}$  es de aproximadamente 2,8-3,2  $\mu\text{g/ml}$  y de 5,0-5,3  $\mu\text{g/ml}$ , respectivamente. No se ha estudiado la biodisponibilidad absoluta de la formulación en comprimidos de febuxostat.

Después de varias dosis orales de 80 mg una vez al día o de una sola dosis de 120 mg con una comida rica en grasas, se observó una disminución del 49 % y el 38 % de  $C_{\text{máx}}$  y del 18 % y el 16 % del AUC, respectivamente. Sin embargo, no se observó ningún cambio clínicamente significativo de la disminución porcentual de la concentración de ácido úrico en suero (varias dosis de 80 mg). Por tanto, ADENURIC puede administrarse con o sin comida.

#### Distribución

El volumen aparente de distribución en estado estacionario ( $V_{\text{FF}}/F$ ) de febuxostat oscila entre 29 y 75 l después de dosis orales de 10 a 300 mg. La unión de febuxostat con las proteínas plasmáticas es aproximadamente del 99,2 % (principalmente con la albúmina), y se mantiene constante en todo el intervalo de concentraciones que se alcanzan con dosis de 80 y 120 mg. La unión de los metabolitos activos con las proteínas plasmáticas oscila entre el 82 % y el 91 %, aproximadamente.

#### Biotransformación

Febuxostat se metaboliza ampliamente por conjugación mediante el sistema enzimático uridina difosfato glucuroniltransferasa (UDPGT) y por oxidación por la vía del citocromo P450 (CYP). Se han identificado cuatro metabolitos hidroxilo con actividad farmacológica, de los que tres se encuentran en el plasma humano. Estudios *in vitro* con microsomas hepáticos humanos han demostrado que los metabolitos oxidativos se forman primordialmente por la vía de los sistemas CYP1A1, CYP1A2, CYP2C8 o CYP2C9, y que el glucurónido de febuxostat se forma sobre todo por medio de las UGT 1A1, 1A8, y 1A9.

#### Eliminación

El febuxostat se elimina por las rutas hepática y renal. Después de una dosis oral de 80 mg de febuxostat marcado con  $^{14}\text{C}$ , alrededor del 49 % de la dosis se recuperó en la orina en forma de febuxostat inalterado (3 %), del acil glucurónido del principio activo (30 %), de sus metabolitos oxidativos y sus conjugados conocidos (13 %) y de otros metabolitos desconocidos (3 %).

Diego H. Sánchez  
Apoderado  
Menarini Argentina  
Laboratorios Farmacéuticos S.A.

Romina M. Pugliese  
Farmacéutica M.N. 13.639  
Directora Técnico  
Menarini Argentina L.F. S.A.

7235



Además de la excreción urinaria, alrededor del 45 % de la dosis se recuperó en las heces en forma de febuxostat inalterado (12 %), del acil glucurónido del principio activo (1 %), de sus metabolitos oxidativos y sus conjugados conocidos (25 %) y de otros metabolitos desconocidos (7 %).

#### *Insuficiencia renal*

Después de varias dosis de 80 mg de ADENURIC a pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave, la  $C_{m\acute{a}x}$  de febuxostat no cambió respecto a los sujetos con función renal normal. El AUC media total de febuxostat se multiplicó aproximadamente por 1,8 y pasó de 7,5  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$  en el grupo con función renal normal a 13,2  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$  en el grupo con disfunción renal grave. Los valores de  $C_{m\acute{a}x}$  y AUC de los metabolitos activos se multiplicaron por 2 y por 4, respectivamente. Sin embargo, no es necesario ningún ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada.

#### *Insuficiencia hepática*

Después de varias dosis de 80 mg de ADENURIC a pacientes con insuficiencia hepática leve (clase A de Child-Pugh) o moderada (clase B de Child-Pugh), los valores de  $C_{m\acute{a}x}$  y AUC de febuxostat y sus metabolitos no cambian significativamente respecto a los obtenidos en sujetos con función hepática normal. No se han realizado estudios en pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh).

#### *Edad*

No se han observado cambios significativos del AUC de febuxostat o de sus metabolitos después de varias dosis orales de ADENURIC en ancianos en comparación con los valores obtenidos en sujetos sanos más jóvenes.

#### *Sexo*

Después de varias dosis orales de ADENURIC, los valores de  $C_{m\acute{a}x}$  y AUC fueron un 24 % y un 12 % más elevados en mujeres que en varones, respectivamente. Sin embargo, los valores de  $C_{m\acute{a}x}$  y AUC corregidos para el peso fueron similares en los dos sexos. No es necesario ajustar la dosis en función del sexo.

### **Datos preclínicos sobre seguridad**

En los estudios no clínicos se observaron reacciones generalmente con exposiciones superiores a la máxima humana.


#### *Carcinogénesis, mutagénesis, alteración de la fertilidad*

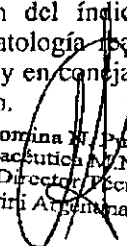
En ratas macho se ha observado un aumento estadísticamente significativo de los tumores de vejiga (papiloma y carcinoma de células transicionales) sólo en asociación con cálculos de xantina en el grupo de dosis elevadas, con una exposición unas 11 veces superior a la humana. No se ha observado aumento significativo de ningún otro tipo de tumor ni en ratas ni en ratones machos o hembras. Estas observaciones se consideran consecuencia de un metabolismo de la purina y una composición de la orina específicos de la especie, y carecen de relevancia en el uso clínico.

Una batería estándar de pruebas de genotoxicidad con febuxostat no reveló ningún efecto genotóxico de importancia biológica.

Se ha observado que dosis orales de febuxostat de hasta 48 mg/kg/día no provocan ningún efecto sobre la fertilidad ni sobre la función reproductora de ratas machos y hembras.

No hay indicios de la alteración de la fertilidad, efectos teratógenos o lesiones en el feto provocados por febuxostat. Con una exposición unas 4,3 veces superior a la humana se ha observado toxicidad materna elevada acompañada de reducción del índice de destete y reducción del desarrollo de la progenie en ratas. Estudios de teratología realizados en ratas gestantes con una exposición unas 4,3 veces superior a la humana, y en conejas gestantes unas 4,3 veces superior a la humana, no revelaron ningún efecto teratógeno.

  
Diego H. S...  
Apoderado  
Menarini Argentina  
Laboratorios Farmacéuticos S.A.

  
Romina H. Pugliese  
Farmacéutica M.N. 13.639  
Directora Técnico  
Menarini Argentina L.F. S.A.

## POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

### Posología

La dosis oral recomendada de ADENURIC es de 80 mg una vez al día, con independencia de las comidas. Si el ácido úrico en suero es  $>6$  mg/dl ( $357 \mu\text{mol/l}$ ) después de 2-4 semanas, puede considerarse la administración de ADENURIC 120 mg una vez al día.

ADENURIC actúa con la rapidez suficiente para que el ácido úrico en suero pueda volver a analizarse después de 2 semanas. El objetivo terapéutico es reducir el ácido úrico en suero y mantenerlo por debajo de 6 mg/dl ( $357 \mu\text{mol/l}$ ).

Se recomienda una profilaxis de las crisis gotosas de 6 meses como mínimo (ver sección 4.4).

### *Pacientes de edad avanzada*

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes de edad avanzada (ver sección 5.2).

### *Insuficiencia renal*

No se han evaluado completamente la eficacia y la seguridad en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina  $<30$  ml/min, ver sección 5.2).

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada.

### *Insuficiencia hepática*

No se ha estudiado la eficacia y la seguridad de febuxostat en pacientes con insuficiencia hepática grave (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.

### *Población pediátrica*

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

### Forma de administración

Vía oral.

ADENURIC se debe tragar y se puede tomar con o sin alimentos.

## CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

## ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO

### *Enfermedades 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

Diego B. Sánchez  
Apoderado

Menarini Argentina  
Laboratorios Farmacéuticos S.A.

Romina N. Pugliese  
Farmacéutica M.N. 13.639  
Directora Técnica  
Menarini Argentina L.F. S.A.

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.

#### *Alergia/ Hipersensibilidad al medicamento*

En la experiencia post-comercialización se han notificado raros casos de reacciones alérgicas/ de hipersensibilidad graves, incluyendo Síndrome de Stevens-Johnson potencialmente fatal 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 se asociaron a alteraciones 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 (ver sección 4.8). El tratamiento con febuxostat se debe interrumpir inmediatamente si aparecen reacciones alérgicas/ de hipersensibilidad graves, incluyendo el Síndrome de Stevens-Johnson, ya que una retirada 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.

#### *Crisis agudas de gota (exacerbación de la gota)*

En caso de crisis aguda de gota, el tratamiento con febuxostat no debe iniciarse hasta que dicha crisis se haya resuelto por completo. Pueden producirse crisis gotosas al inicio del tratamiento debido al cambio de la concentración de ácido úrico en suero, lo que provoca la movilización del urato de los depósitos tisulares (ver secciones 4.8 y 5.1). Se recomienda administrar al inicio del tratamiento con febuxostat una profilaxis contra las exacerbaciones de al menos 6 meses con un AINE o con colchicina (ver sección 4.2).

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.

#### *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.

#### *Mercaptopurina/azatioprina*


No se recomienda administrar febuxostat a pacientes tratados de forma concomitante con mercaptopurina/azatioprina. Si no se puede evitar la combinación, se debe realizar un control estricto del paciente. Se recomienda reducir la dosis de mercaptopurina o azatioprina para evitar posibles efectos hematológicos (ver sección 4.5).

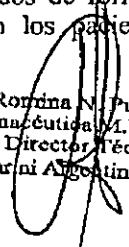
#### *Receptores de trasplantes de órganos*

Dado que no hay experiencia en receptores de trasplantes de órganos, el uso de febuxostat no está recomendado en este tipo de pacientes (ver sección 5.1).

#### *Teofilina*

Febuxostat debe utilizarse con precaución en pacientes tratados de forma concomitante con teofilina; la concentración de teofilina debe controlarse en los pacientes que inicien un tratamiento con febuxostat (ver apartado 4.5).

  
Diego H. Sánchez  
Apoderado  
Menarini Argentina  
Laboratorios Farmacéuticos S.A.

  
Romina N. Pugliese  
Farmacéutica M.N. 13.639  
Directora Técnica  
Menarini Argentina L.F. S.A.

#### *Trastornos hepáticos*

En ensayos clínicos combinados de fase 3 se observaron anomalías leves en las pruebas de la función hepática en los pacientes tratados con febuxostat (5,0 %). Se recomienda hacer pruebas de la función hepática antes de iniciar el tratamiento con febuxostat, y repetir las periódicamente a partir de entonces según el criterio clínico (ver sección 5.1).

#### *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 (ver sección 5.1).

#### *Lactosa*

Los comprimidos de febuxostat contienen lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

### INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

#### *Mercaptopurina/azatioprina*

Dado el mecanismo de acción de febuxostat sobre la inhibición de la XO, no se recomienda su uso concomitante. La inhibición de la XO por febuxostat puede ocasionar un aumento de las concentraciones plasmáticas de estos medicamentos, dando lugar a toxicidad (ver sección 4.4). No se han realizado estudios de interacciones farmacológicas de febuxostat con medicamentos que se metabolizan por la XO.

No se han realizado estudios de interacciones farmacológicas de febuxostat con quimioterápicos citotóxicos. Por tanto, no hay datos disponibles sobre la seguridad de febuxostat durante el tratamiento con citotóxicos.

#### *Teofilina*

Aunque no se han realizado estudios de interacciones con febuxostat, la inhibición de la XO puede provocar un incremento de la concentración de teofilina (se ha notificado inhibición del metabolismo de la teofilina con otros inhibidores de la XO). Por tanto, se aconseja tener precaución si estos principios activos se administran de forma concomitante; hay que controlar la concentración de teofilina en pacientes que inicien tratamiento con febuxostat.


#### *Naproxeno y otros inhibidores de la glucuronidación*

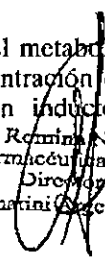
El metabolismo del febuxostat depende de las enzimas uridina difosfato glucuroniltransferasa (UGT). Los medicamentos que inhiben la glucuronidación, como los AINE o el probenecid, podrían teóricamente afectar la eliminación del febuxostat. En sujetos sanos, el uso concomitante de febuxostat y naproxeno 250 mg 2 veces al día se ha asociado con un aumento de la exposición al febuxostat ( $C_{\text{máx}}$  28 %, AUC 41 % y  $t_{1/2}$  26 %). En ensayos clínicos, el uso de naproxeno u otros AINE/inhibidores de la COX-2 no se ha relacionado con ningún aumento clínicamente significativo de las reacciones adversas.

Febuxostat puede administrarse junto con naproxeno sin necesidad de ajustar la dosis de ninguno de los dos principios activos.

#### *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

  
Diego H. Sánchez  
Apoderado  
Menarini Argentina  
Laboratorios Farmacéuticos S.A.

  
Romina N. Pugliese  
Farmacéutica M.N. 13.639  
Directora Técnica  
Menarini Argentina L.F. S.A.



glucuronidación. Y a la inversa, la interrupción del tratamiento con un inductor podría elevar la concentración plasmática de febuxostat.

*Colchicina, indometacina, hidroclorotiazida, warfarina*

Febuxostat puede administrarse junto con colchicina o indometacina sin necesidad de ajustar la dosis de ninguno de los principios activos.

Tampoco es necesario ajustar la dosis de febuxostat cuando se administra con hidroclorotiazida.

Asimismo, no es necesario ajustar la dosis de warfarina cuando se administra con febuxostat. La administración de febuxostat (80 mg ó 120 mg una vez al día) con warfarina no tuvo ningún efecto sobre la farmacocinética de ésta en sujetos sanos. El INR y la actividad del Factor VII tampoco se vieron afectados por la administración conjunta con febuxostat.

*Desipramina y sustratos de la CYP2D6*

Se ha demostrado que febuxostat es un inhibidor débil de la CYP2D6 *in vitro*. En un ensayo con sujetos sanos, la administración de 120 mg de ADENURIC al día provocaron un incremento medio del 22 % del AUC de desipramina, un sustrato de la CYP2D6, lo que indica que febuxostat podría ejercer un débil efecto inhibitor de la enzima CYP2D6 *in vivo*. Por tanto, no es de esperar que la administración conjunta de febuxostat con otros sustratos de la CYP2D6 requiera un ajuste de la dosis de estos compuestos.

*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  $C_{máx}$  del 32 %, aunque no se ha observado ningún cambio significativo del AUC. Por tanto, puede administrarse febuxostat aunque se usen antiácidos.

## FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA

*Embarazo*

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. Los estudios en animales no muestran efectos dañinos directos o indirectos sobre el embarazo, desarrollo embrional/fetal, parto o desarrollo posnatal (ver sección 5.3). Se desconoce el riesgo potencial en seres humanos. No debe utilizarse febuxostat durante el embarazo.

*Lactancia*


Se desconoce si febuxostat se excreta con la leche materna humana. Estudios con 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 período de lactancia.

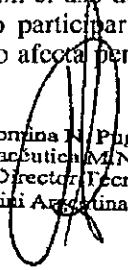
*Fertilidad*

En animales, los estudios de reproducción de hasta 48 mg/kg/día no mostraron efectos adversos dosis-dependientes en la fertilidad (ver sección 5.3). El efecto de ADENURIC en la fertilidad humana se desconoce.

### 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 ADENURIC no afecta perjudicialmente a su rendimiento.

  
Diego H. Sánchez  
Apoderado  
Menarini Argentina  
Laboratorios Farmacéuticos S.A.

  
Romina N. Pugliese  
Farmacéutica M.N. 13.639  
Directora Técnico  
Menarini Argentina L.F. S.A.

## 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 post-comercialización han ocurrido raros casos de reacciones de hipersensibilidad al febuxostat, algunos de los cuales se asociaron a sintomatología sistémica.


### Lista tabulada de reacciones adversas

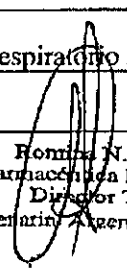
A continuación se recogen las reacciones adversas frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ) y raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ) observadas en los pacientes tratados con febuxostat.

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

  
 Diego H. Sánchez  
 Apoderado  
 Menarini Argentina  
 Laboratorios Farmacéuticos S.A.

  
 Romina N. Pugliese  
 Farmacéutica M.N. 13.639  
 Director Técnico  
 Menarini Argentina L.F. S.A.

7235



	<p><u>Poco frecuentes:</u> Dolor abdominal, distensión abdominal, reflujo gastroesofágico, vómitos, sequedad de boca, dispepsia, estreñimiento, deposiciones frecuentes, flatulencia, malestar gastrointestinal</p> <p><u>Raras</u> Pancreatitis, úlceras bucales</p>
Trastornos hepatobiliares	<p><u>Frecuentes</u> Anomalías en las pruebas de la función hepática (PFH)**</p> <p><u>Poco frecuentes</u> Colicitiasis</p> <p><u>Raras</u> Hepatitis, ictericia*</p>
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	<p><u>Frecuentes</u> Erupción (incluyendo varios tipos de erupción, notificadas con menor frecuencia, ver abajo)</p> <p><u>Poco frecuentes</u> Dermatitis, urticaria, prurito, decoloración de la piel, lesiones en la piel, Petequias, erupción macular, erupción maculopapular, erupción papular</p> <p><u>Raras</u> Síndrome de Stevens-Johnson*, angioedema*, erupción generalizada (grave)*, critema, erupción exfoliativa, erupción folicular, erupción vesicular, erupción pustular, erupción pruriginosa*, erupción eritematosa, erupción morbiliforme, alopecia, hiperhidrosis</p>
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	<p><u>Poco frecuentes</u> Artralgia, artritis, mialgia, dolor musculoesquelético, debilidad muscular, espasmos musculares, tirantez muscular, bursitis</p> <p><u>Raras</u> Rabdomiolisis*, rigidez en las articulaciones, rigidez músculo esquelético</p>
Trastornos renales y urinarios	<p><u>Poco frecuentes</u> Insuficiencia renal, nefrolitiasis, hematuria, polaquiuria, proteinuria</p> <p><u>Raras</u> Nefritis túbulo-intersticial*, urgencia miccional</p>
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	<p><u>Poco frecuentes</u> Disfunción eréctil</p>
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	<p><u>Frecuentes</u> Edema</p> <p><u>Poco frecuentes</u> Fatiga, dolor en el pecho, malestar en el pecho</p> <p><u>Raras</u> Sed</p>
Exploraciones complementarias	<p><u>Poco frecuentes</u> 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</p> <p><u>Raras</u> Aumento de la glucosa en sangre, tiempo de tromboplastina parcial activado prolongado, disminución del recuento de eritrocitos, aumento de la fosfatasa alcalina en sangre</p>

DR. H. Sánchez  
Apoderado

Menarini Argentina  
Laboratorios Farmacéuticos S.A.

Romina N. Pugliese  
Farmacóloga M.N. 13.639  
Directora Técnico  
Menarini Argentina L.F. S.A.

\*\* 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, ver sección 5.1.

*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 y reacciones anafilácticas/shock. El síndrome de Stevens-Johnson se caracteriza 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 afectación mono o multiorgánica (hígado y riñón incluyendo nefritis túbulo-intersticial) (ver sección 4.4).

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 (ver Posología, Advertencias y Precauciones especiales de empleo).

## **SOBREDOSIFICACIÓN**

Los pacientes con sobredosis deben recibir tratamiento sintomático y de apoyo.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247.

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777.

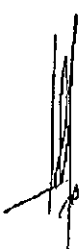
### **Presentación:**

ADENURIC 80 mg se comercializa en envases de 14, 28, 42, 56, 84 y 98 comprimidos recubiertos con película.

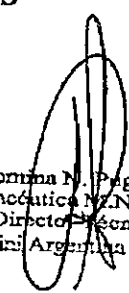
ADENURIC 120 mg se comercializa en envases de 14, 28, 42, 56, 84 y 98 comprimidos recubiertos con película.

**CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE ENTRE 15 Y 30°C**

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**



Diego H. Sánchez  
Apoderado  
Menarini Argentina  
Laboratorios Farmacéuticos S.A.



Romina M. Pagliese  
Farmacéutica M.N. 13.639  
Directora Técnica  
Menarini Argentina L.F. S.A.

7235



**Elaborado por:**

Patheon France  
40 boulevard de Champaret  
38300 Bourgoin Jallieu  
Francia

Menarini - Von Heyden GmbH  
Leipziger Strasse 7-13  
01097 Dresden  
Alemania

**Importado y distribuido por:**

**MENARINI ARGENTINA LABORATORIOS FARMACÉUTICOS S.A.**

Girardot 1689 (C1427AKI) Buenos Aires Argentina


Dirección Técnica: Romina N. Pugliese – Farmacéutica.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°:

Fecha de Última Revisión: Junio 2013

  
Diego H. Sánchez  
Apoderado  
Menarini Argentina  
Laboratorios Farmacéuticos S.A.

  
Romina N. Pugliese  
Farmacéutica M.N. 13.639  
Ipircoex Técnico  
Menarini Argentina L.F. S.A.

7235

FOLIO 154  
MESA

**Proyecto de Prospecto: Información para el Paciente**

**ADENURIC 80 mg  
FEBUXOSTAT 80 mg  
Comprimidos recubiertos con película.**

**ADENURIC 120 mg  
FEBUXOSTAT 120 mg  
Comprimidos recubiertos con película.**

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar el medicamento porque contiene información importante para usted.**

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque presenten los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

**Contenido del prospecto:**

1. Qué es ADENURIC y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar ADENURIC
3. Cómo tomar ADENURIC
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de ADENURIC
6. Contenido del envase e información adicional

**1. Qué es ADENURIC y para qué se utiliza**

ADENURIC comprimidos contiene el principio activo febuxostat y se utiliza para tratar la gota, que se asocia con el exceso en el organismo de un compuesto químico llamado ácido úrico (urato). En algunas personas el ácido úrico se acumula en la sangre hasta el punto de no poder disolverse. Cuando ocurre esto, se forman cristales de urato tanto en el interior como alrededor de las articulaciones y los riñones. Estos cristales pueden provocar un dolor súbito e intenso, enrojecimiento, calor e hinchazón en las articulaciones (esto se llama ataques de gota). Si no se trata, pueden formarse grandes depósitos llamados tofos en torno a las articulaciones y en su interior. Los tofos pueden dañar las articulaciones y los huesos.

ADENURIC actúa reduciendo la concentración de ácido úrico. Mantener baja la concentración de ácido úrico tomando ADENURIC una vez al día frena la formación de cristales y, con el tiempo, reduce los síntomas. Si la concentración de ácido úrico se mantiene baja el tiempo suficiente, también se reduce el tamaño de los tofos.

ADENURIC es para adultos.

**2. Que necesita saber antes de empezar a tomar ADENURIC**

**No tome ADENURIC**

- si es alérgico a febuxostat o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

**Advertencias y precauciones**  
Diego H. Saracino  
Apoderado  
Menarini Argentina  
Laboratorios Farmacéuticos S.A.

Romina N. Eugliese  
Farmacéutica M.N. 13.639  
Directora Técnica  
Menarini Argentina L.F. S.A.

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar ADENURIC:

- si tiene o ha tenido insuficiencia cardíaca u otros problemas de corazón
- si tiene o ha tenido enfermedad del riñón y/o reacciones alérgicas graves a alopurinol (un medicamento utilizado para el tratamiento de la gota)
- si tiene o ha tenido enfermedad del hígado o alteraciones de la función del hígado
- si está siendo tratado para una elevada concentración de ácido úrico a consecuencia de un cáncer o del síndrome de Lesch-Nyhan (una enfermedad hereditaria rara en la que hay demasiado ácido úrico en la sangre)
- si tiene problemas de tiroides.

Si sufre reacciones alérgicas a ADENURIC, deje de tomar este medicamento (ver también sección 4). Posibles síntomas de reacciones alérgicas podrían ser:

- erupción incluyendo formas graves (p.ej. ampollas, nódulos, erupciones exfoliativas que producen picor), picor
- hinchazón de las extremidades o de la cara
- dificultades para respirar
- también reacciones alérgicas graves que pueden poner en peligro su vida, asociadas a parada cardio-circulatoria.

Su médico podría decidir interrumpir el tratamiento con ADENURIC de forma permanente.

Se han comunicado raros casos de erupciones cutáneas que pueden poner en peligro su vida (Síndrome de Stevens –Johnson) con el uso de ADENURIC, apareciendo inicialmente en el tronco como manchas rojizas en forma de diana o manchas circulares que a menudo tienen una ampolla en el centro. Puede también incluir úlceras en la boca, garganta, nariz, genitales y conjuntivitis (ojos enrojecidos e hinchados). La erupción puede evolucionar a ampollas generalizadas o a descamación de la piel.

Si usted ha desarrollado el Síndrome de Stevens-Johnson con el uso de febusostat, no debe reiniciar en ningún momento el tratamiento. Si desarrolla una erupción o estos síntomas en la piel, acuda inmediatamente al médico y dígame que está tomando este medicamento.

Si sufre una crisis de gota (un dolor intenso que empieza súbitamente acompañado de sensibilidad, enrojecimiento, calor e hinchazón de una articulación), espere a que ceda la crisis antes de iniciar el tratamiento con ADENURIC.

Algunas personas pueden sufrir una crisis de gota al empezar a tomar determinados medicamentos que controlan la concentración de ácido úrico. No todas las personas sufren estas crisis, pero pueden presentarse incluso mientras se está tomando ADENURIC, en especial durante las primeras semanas o los primeros meses de tratamiento. Es importante seguir tomando ADENURIC aunque se sufra una crisis, ya que este medicamento sigue actuando para reducir el ácido úrico. Si continúa tomando ADENURIC a diario, las crisis de gota serán cada vez menos frecuentes y menos dolorosas.

Si es necesario, el médico le prescribirá otros medicamentos para prevenir o tratar los síntomas de las crisis (como el dolor y la hinchazón de las articulaciones).


El médico puede hacerle análisis de sangre para comprobar que el hígado funciona normalmente.

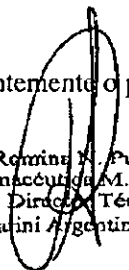
### Niños y adolescentes

No administre este medicamento a niños menores de 18 años ya que la seguridad y la eficacia no han sido establecidas.

### Uso de ADENURIC con otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando, ha utilizado recientemente o podría tener que utilizar otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta.


 Director  
 Apoderado  
 Menarini Argentina  
 Laboratorios Farmacéuticos S.A.


 Remigio N. Pugliese  
 Farmacéutico M.N. 13.639  
 Director Técnico  
 Menarini Argentina L.F. S.A.

7235



Es especialmente importante que informe a su médico o farmacéutico si está usando medicamentos que contienen alguna de las sustancias indicadas a continuación, ya que pueden interactuar con ADENURIC, por lo que el médico quizá deba adoptar alguna medida especial:

- Mercaptopurina (utilizada para tratar el cáncer)
- Azatioprina (utilizada para reducir la respuesta inmune)
- Teofilina (utilizada para tratar el asma)

### **Embarazo y lactancia**

No se sabe si ADENURIC puede perjudicar al feto. ADENURIC no debe utilizarse durante el embarazo. No se sabe si ADENURIC pasa a la leche materna. No utilice ADENURIC si está dando el pecho o si está pensando hacerlo.

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

### **Conducción y uso de máquinas**

Tenga en cuenta que puede sufrir mareos, somnolencia, visión borrosa y entumecimiento o sensación de hormigüeo durante el tratamiento, por lo que si esto le ocurre no debe conducir ni manejar máquinas.

### **ADENURIC contiene lactosa**

ADENURIC comprimidos contiene lactosa (un tipo de azúcar). Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.

## **3. Cómo tomar ADENURIC**

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

ADENURIC se comercializa en comprimidos de 80 mg y de 120 mg. El médico le prescribirá la dosis más adecuada.

- La dosis normal es de un comprimido al día. El blister lleva impresos al dorso los días de la semana para ayudarle a comprobar que toma su dosis todos los días.
- Los comprimidos se toman por vía oral, con o sin comida.

Siga tomando ADENURIC todos los días, incluso si ya no tiene crisis de gota.

### **Si toma más ADENURIC del que debiera**

En caso de sobredosis accidental, consulte a su médico o acuda al centro de urgencias más próximo.

### **Si olvidó tomar ADENURIC**

Si olvida una dosis de ADENURIC, tómela en cuanto se acuerde, a menos que sea casi el momento de tomar la siguiente; en tal caso, sátese la dosis olvidada y tome la siguiente a la hora habitual. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

### **Si interrumpe el tratamiento con ADENURIC**

Aunque se encuentre mejor, no deje de tomar ADENURIC, salvo que se lo indique el médico. Si deja de tomar ADENURIC, la concentración de ácido úrico puede aumentar de nuevo, y los síntomas pueden empeorar por la formación de nuevos cristales de urato en las articulaciones y en los riñones.

Diego H. S. ...  
Apoderado  
Menarini Argentina  
Laboratorios Farmacéuticos S.A.

Robina J. Pugliese  
Farmacéutica M.N. 13.639  
Directora Técnica  
Menarini Argentina L.F. S.A.



Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

#### 4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Deje de tomar este medicamento y contacte inmediatamente a su médico o acuda al hospital más cercano si sufre alguno de los siguientes efectos adversos raros (puede afectar hasta 1 de cada 1000 personas), ya que a continuación podría experimentar una reacción alérgica grave:

- reacciones anafilácticas, hipersensibilidad al medicamento (ver también sección 2 "Advertencias y precauciones")
- erupciones en la piel que pueden poner en peligro su vida, caracterizadas por la formación de ampollas y descamación de la piel y mucosas (p. ej. boca y genitales), úlceras dolorosas en la boca y/o zonas genitales, acompañado de fiebre, dolor de garganta y fatiga (Síndrome de Stevens-Johnson) (ver sección 2)
- erupciones en la piel generalizadas

Los efectos adversos frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)) son los siguientes:

- resultados anómalos de las pruebas hepáticas
- diarrea
- dolor de cabeza
- erupción (incluyendo varios tipos de erupción, ver a continuación las secciones "poco frecuentes" y "raros")
- 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.

Los efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)) son los siguientes:

- 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 o disminución del sentido del gusto (hiposmia)
- anomalías en el ECG (electrocardiograma), latido del corazón irregular, percepción de los latidos del corazón
- sofocos o rubor (enrojecimiento de la cara o el cuello), aumento de la tensión
- 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

Diego H. Sánchez  
Aprobado  
Menarini Argentina  
Laboratorios Farmacéuticos S.A.

Romina N. Bugliese  
Farmacéutica M.N. 13.639  
Directora Técnica  
Menarini Argentina L.F. S.A.

- 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 (colecistitis)
- 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 crección

Los efectos adversos raros (que pueden afectar hasta 1 de cada 1000 personas) son los siguientes:


- 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)
- 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)

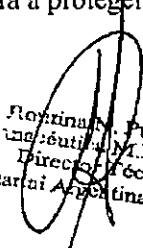
Si sufre cualquier efecto adverso, informe a su médico o farmacéutico. Esto incluye cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto.

## 5. CONSERVACIÓN DE ADENURIC

- Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.
- No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja de cartón y en el blister después de CAD/EXP. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.
- Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

No tire los medicamentos por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

 **Contenido del envase e información adicional**  
Apocera  
Menarini Argentina  
Laboratorios Farmacéuticos S.A.

  
Florina M. Fugliese  
Farmacéutica M.N. 13.639  
Directora Técnica  
Menarini Argentina L.F.S.A.

7235



### Composición de ADENURIC

El principio activo es febuxostat.  
Cada comprimido contiene 80 mg o 120 mg de febuxostat.

Los demás componentes son:

*Núcleo del comprimido:* lactosa monohidrato, celulosa microcristalina, estearato de magnesio, hidroxipropilcelulosa, croscarmelosa sódica, sílice coloidal hidratada.

*Recubrimiento del comprimido:* Opadry II amarillo 85F42129, que contiene: alcohol polivinílico, dióxido de titanio (E171), macrogoles 3350, talco, óxido de hierro amarillo (E172).

### Aspecto del producto y contenido del envase

ADENURIC comprimidos recubiertos con película son comprimidos de color amarillo o amarillo claro con forma de cápsula.

Los comprimidos recubiertos con película de 80 mg llevan la impresión "80" en una de las caras. Los comprimidos recubiertos con película de 120 mg llevan la impresión "120" en una de las caras.

ADENURIC 80 mg y 120 mg se presenta en blisters transparentes (Aclar/PVC/Aluminio) de 14 comprimidos.

ADENURIC 80 mg y 120 mg está disponible en envases de 14, 28, 42, 56, 84 y 98 comprimidos recubiertos con película.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

*"Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:*

*<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234"*

### Importado y distribuido por:

MENARINI ARGENTINA LABORATORIOS FARMACÉUTICOS S.A.

Girardot 1689 (C1427AKI) Buenos Aires Argentina

Dirección Técnica: Romina N. Pugliese – Farmacéutica.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°:

### Fabricante:

Patheon France

40 boulevard de Champaret

38300 Bourgoin Jallieu

Francia

Menarini - Von Heyden GmbH

Leipziger Strasse 7-13

01097 Dresden

Alemania

Fecha de la última revisión de este prospecto: Junio 2013

### Otras fuentes de información

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea del Medicamento: <http://www.cma.europa.eu>

Diego H. Sánchez  
Apoderado

Menarini Argentina  
Laboratorios Farmacéuticos S.A.

Romina N. Pugliese  
Farmacéutica M.N. 13.639  
Director Técnico  
Menarini Argentina L.F. S.A.



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

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente N°: 1-0047-0000-010278-13-1

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición N° **7235**, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite N° 1.2.3, por MENARINI INTERNATIONAL OPERATIONS LUXEMBOURG S.A., representada por MENARINI ARGENTINA LABORATORIOS FARMACEUTICOS S.A., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto importado con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: ADENURIC

Nombre/s genérico/s: FEBUXOSTAT

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: PATHEON FRANCE (GRANEL); MENARINI VON HEYDEN GmbH (ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO Y SECUNDARIO).

Domicilio de los establecimientos elaboradores: 40 BOULEVARD DE CHAMPARET, BOURGOIN JALLIEU, FRANCIA (PATHEON FRANCE); LEIPZIGER STRASSE 7-13, DRESDEN, ALEMANIA (MENARINI VON HEYDEN GmbH).

Domicilio del laboratorio de control de calidad propio: GIRARDOT 1689, CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES.



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

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

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: ADENURIC 80 mg.

Clasificación ATC: M04AA03.

Indicación/es autorizada/s: TRATAMIENTO DE LA HIPERURICEMIA CRONICA EN SITUACIONES EN LAS QUE YA SE HA PRODUCIDO DEPOSITO DE URATO (INCLUYENDO LOS ANTECEDENTES O LA PRESENCIA DE TOFOS Y/O ARTRITIS GOTOSA). ESTA INDICADO EN ADULTOS.

Concentración/es: 80 mg de FEBUXOSTAT.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica o porcentual:

Genérico/s: FEBUXOSTAT 80 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 2.50 mg, CROSCARMELOSA SODICA 25 mg, HIDROXIPROPILCELULOSA 12 mg, LACTOSA MONOHIDRATO 76.50 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA (AVICEL PH 102) 172.50 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA (AVICEL PH 101) 129 mg, OPADRY II AMARILLO 85f42129 20.84 mg, SILICA COLOIDAL HIDRATADA 2.50 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL.

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

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 14, 28, 42, 56, 84 y 98 COMPRIMIDOS

U.

M



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

RECUBIERTOS.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 14, 28, 42, 56, 84 y 98 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Período de vida Útil: 36 meses

Forma de conservación: CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE DESDE 15°C HASTA 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

País de origen de elaboración: FRANCIA Y ALEMANIA.

País de procedencia: ALEMANIA Y ESPAÑA.

País de consumo de la especialidad medicinal, integrante del Anexo I del Decreto N° 150/92: ESPAÑA.

Nombre ó razón social del establecimiento elaborador: PATHEON FRANCE (GRANEL); MENARINI VON HEYDEN GmbH (ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO Y SECUNDARIO).

Domicilio del establecimiento elaborador: 40 BOULEVARD DE CHAMPARET, BOURGOIN, JALLIEU, FRANCIA (PATHEON FRANCE); LEIPZIGER STRASSE 7-13, DRESDEN, ALEMANIA (MENARINI VON HEYDEN GmbH).

Domicilio del laboratorio de control de calidad propio: GIRARDOT 1689, CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES.

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: ADENURIC 120 mg.

7



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

Clasificación ATC: M04 AA03.

Indicación/es autorizada/s: TRATAMIENTO DE LA HIPERURICEMIA CRONICA EN SITUACIONES EN LAS QUE YA SE HA PRODUCIDO DEPOSITO DE URATO (INCLUYENDO LOS ANTECEDENTES O LA PRESENCIA DE TOFOS Y/O ARTRITIS GOTOSA). ESTA INDICADO EN ADULTOS.

Concentración/es: 120 mg de FEBUXOSTAT.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica o porcentual:

Genérico/s: FEBUXOSTAT 120 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 3.75 mg, AGUA PURIFICADA C.S.P. 0 mg, CROSCARMELOSA SODICA 37.50 mg, HIDROXIPROPILCELULOSA 18 mg, LACTOSA MONOHIDRATO 114.75 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA (AVICEL PH 102) 258.75 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA (AVICEL PH 101) 193.50 mg, OPADRY II AMARILLO 85f42129 19.23 mg, SILICA COLOIDAL HIDRATADA 3.75 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.

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

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 14, 28, 42, 56, 84 y 98 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 14, 28, 42, 56, 84 y 98 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Período de vida Útil: 36 meses



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

Forma de conservación: CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE DESDE 15°C  
HASTA 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

País de origen de elaboración: FRANCIA Y ALEMANIA.

País de procedencia: ALEMANIA Y ESPAÑA.

País de consumo de la especialidad medicinal, integrante del Anexo I del Decreto  
Nº 150/92: ESPAÑA

Nombre ó razón social del establecimiento elaborador: PATHEON FRANCE  
(GRANEL); MENARINI VON HEYDEN GmbH (ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO Y  
SECUNDARIO).

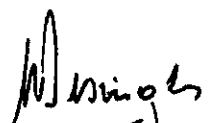
Domicilio del establecimiento elaborador: 40 BOULEVARD DE CHAMPARET,  
BOURGOIN, JALLIEU, FRANCIA (PATHEON FRANCE); LEIPZIGER STRASSE 7-13,  
DRESDEN, ALEMANIA (MENARINI VON HEYDEN GmbH).

Domicilio del laboratorio de control de calidad propio: GIRARDOT 1689, CIUDAD  
AUTONOMA DE BUENOS AIRES.

Se extiende a MENARINI INTERNATIONAL OPERATIONS LUXEMBOURG S.A.,  
representada por MENARINI ARGENTINA LABORATORIOS FARMACEUTICOS S.A.,  
el Certificado N° 57297, en la Ciudad de Buenos Aires, a los  
\_\_\_\_\_ días del mes de 7 8 NOV 2013 de \_\_\_\_\_, siendo su vigencia  
por cinco (5) años a partir de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) N°:

**7235**

  
Dr. OTTO A. ORSINGER  
Sub Administrador Nacional  
A.N.M.A.T.

M