



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Disposición

Número:

Referencia: EX-2019-77562850-APN-DGA#ANMAT

VISTO el Expediente EX-2019-77562850-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma GADOR S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada FEBUXTAT / FEBUXOSTAT, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / FEBUXOSTAT 40 mg y 80 mg; aprobada por Certificado N° 55.786.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

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

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1°. – Autorízase a la firma GADOR S.A. propietaria de la Especialidad Medicinal denominada FEBUXTAT / FEBUXOSTAT, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / FEBUXOSTAT 40 mg y 80 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2020-58930637-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2020-58930887-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2°. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 55.786, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

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

EX-2019-77562850-APN-DGA#ANMAT

Digitally signed by GARAY Valeria Teresa
Date: 2020.11.02 17:49:11 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2020.11.02 17:49:13 -03:00

PROYECTO DE PROSPECTO

FEBUXTAT®

FEBUXOSTAT 40 y 80 mg

Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta

Industria Argentina

COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto de **FEBUXTAT® 40** contiene:

Febuxostat.....40 mg

Excipientes:

Lactosa monohidrato.....130,000 mg

Celulosa microcristalina PH 101.....42,550 mg

Povidona K 25.....10,400 mg

Croscarmelosa sódica.....7,800 mg

Celulosa microcristalina PH 102.....26,000 mg

Sílica coloidal anhidra.....0,650 mg

Estearato de magnesio vegetal.....2,600 mg

Opadry YS-1 7003 blanco*.....4,8825 mg

Óxido de hierro amarillo.....0,100 mg

Opaglos GS-2-0700**.....0,1175 mg

* *Compuesto por: Dióxido de titanio, Hidroxipropilmenticolosa, Polietilenglicol y Polisorbato 80.*

** *Compuesto por: Etanol/ Metanol, Goma laca, Cera carnauba y Cera blanca.*

Cada comprimido recubierto de **FEBUXTAT® 80** contiene:

Febuxostat.....80 mg

Excipientes:

Lactosa monohidrato.....135,000 mg

IF-2020-51032184-APN-DGA#ANMAT

Celulosa microcristalina PH 101.....	20,250 mg
Povidona K 25.....	18,000 mg
Croscarmelosa sódica.....	13,500 mg
Celulosa microcristalina PH 102.....	170,875 mg
Sílica coloidal anhidra.....	3,375 mg
Estearato de magnesio vegetal.....	9,000 mg
Opadry YS-1 7003 blanco*	7,690 mg
Óxido de hierro amarillo.....	0,160 mg
Opaglos GS-2-0700**	0,150 mg

* *Compuesto por: Dióxido de titanio, Hidroxipropilmentilcelulosa, Polietilenglicol y Polisorbato 80.*

** *Compuesto por: Etanol/ Metanol, Goma laca, Cera carnauba y Cera blanca.*

Los comprimidos recubiertos de **FEBUXTAT®** contienen lactosa.

ACCION TERAPEUTICA

Inhibidor de la xantina oxidasa. Código ATC: M04AA03

INDICACIONES

Febuxtat® está indicado para el tratamiento de la hiperuricemia en pacientes con gota que tienen una respuesta inadecuada a dosis máximas de allopurinol, que son intolerantes a allopurinol o en los que el tratamiento con allopurinol no es recomendable.

Febuxtat® no está recomendado para el tratamiento de la hiperuricemia asintomática.

ACCION FARMACOLOGICA

Febuxostat es un inhibidor de la xantina oxidasa. El principio activo es ácido 2-[3-ciano-4-(2-metilpropoxi)fenil]-4-metiltiazol-5-carboxílico, cuyo peso molecular es 316,38, y su fórmula empírica es $C_{16}H_{16}N_2O_3S$.

Su efecto terapéutico, es alcanzado mediante la disminución de la uricemia. Febuxostat, en concentraciones terapéuticas, no inhibe otras enzimas del metabolismo de las purinas y de las pirimidinas.

En sujetos sanos, febuxostat produjo en las concentraciones séricas medias de 24 horas, una disminución dosis-dependiente de ácido úrico (entre 40% y 55% con las dosis diarias de 40 mg y 80 mg respectivamente), y un incremento de xantina. Mientras que en orina, la excreción diaria total de ácido úrico se redujo y la de xantina aumentó.

En sujetos sanos normales y en pacientes con gota, febuxostat no demostró alterar el intervalo QTc (repolarización cardíaca), en dosis de hasta 300 mg diarios, en estado de equilibrio dinámico.

FARMACOCINETICA

Las C_{max} (concentraciones plasmáticas máximas) y el AUC (área bajo la curva de concentración sérica en función del tiempo) de febuxostat, en los sujetos sanos, aumentaron proporcionalmente a la dosis, luego de recibir dosis únicas y múltiples de 10 mg a 120 mg. Tiene una $t_{1/2}$ (vida media de eliminación terminal aparente promedio) de aproximadamente 5 a 8 horas. No se registra acumulación, con la administración de dosis terapéuticas cada 24 horas. Los parámetros farmacocinéticos de febuxostat, estimados mediante análisis

farmacocinéticos poblacionales, en los pacientes con hiperuricemia y gota, fueron similares a los estimados en sujetos sanos.

Absorción: luego de la administración de dosis orales de febuxostat radiomarcado, la absorción es de por lo menos 49%; y las C_{max} se producen entre 1 y 1,5 horas, siendo la misma de aproximadamente $1,6 \pm 0,6$ mcg por ml y de $2,6 \pm 1,7$ mcg/ml, luego de dosis orales múltiples de 40 mg y 80 mg una vez al día, respectivamente.

La C_{max} y el AUC registraron disminuciones del 49% y del 18%, respectivamente, luego de la administración de dosis múltiples de 80 mg una vez al día, con una comida rica en grasas. Sin embargo, la disminución porcentual de la uricemia (58% con alimentos vs. 51% en ayunas), no resultó una variación clínicamente significativa. Por lo tanto, FEBUXTAT® puede tomarse sin tener en cuenta el horario de las comidas.

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

Distribución: el V_{ss}/F (volumen de distribución medio aparente en estado de equilibrio dinámico) de febuxostat fue de aproximadamente 50 L (CV ~40%). La unión a las proteínas plasmáticas es de 99,2% aproximadamente

(principalmente a la albúmina), y se mantiene constante en el rango de concentraciones alcanzadas con dosis de 40 mg y 80 mg.

Metabolismo: es extensamente metabolizado *por conjugación* vía las enzimas UGT (uridina difosfato glucuronosiltransferasa), incluida la UGT1A1, UGT1A3, UGT1A9 y UGT2B7, y *por oxidación* vía las enzimas del citocromo P450 (CYP), incluida la CYP1A2, 2C8 y 2C9 y enzimas no P450. La contribución relativa de cada isoenzima al metabolismo del febuxostat no está clara. La oxidación de la cadena lateral de isobutilo lleva a la formación de cuatro metabolitos hidroxilo farmacológicamente activos, todos los cuales se encuentran en el plasma humano en mucho menor grado que el febuxostat.

En orina y en las heces, los principales metabolitos fueron: el 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).

Eliminación: se elimina por vía hepática y renal. Luego de una dosis oral de 80 mg (marcado con C¹⁴), el 49% de la dosis aproximadamente se recuperó en la orina, en forma de: droga inalterada (3%), acil glucurónido del principio activo (30%), metabolitos oxidativos y conjugados conocidos (13%) y otros metabolitos desconocidos (3%). Además de la excreción urinaria, el 45% de la dosis aproximadamente se recuperó en las heces como: droga inalterada (12%), acil glucurónido del principio activo (1%), metabolitos oxidativos y conjugados conocidos (25%) y otros metabolitos desconocidos (7%).

La $t_{1/2}$ fue de aproximadamente 5 a 8 horas.

Farmacocinética en poblaciones especiales

Empleo en pediatría: no se ha estudiado la farmacocinética de febuxostat en pacientes menores de 18 años de edad.

Empleo en geriatría: la reducción porcentual en la concentración sérica de ácido úrico fue similar entre los sujetos ancianos y los jóvenes. La C_{max} y el AUC de febuxostat y sus metabolitos después de dosis orales múltiples, en sujetos > de 65 años de edad, fueron similares a los de los sujetos más jóvenes (18-40 años). No es necesario ajustar la dosis en pacientes geriátricos

Disfunción renal: la C_{max} de febuxostat luego de dosis múltiples de 80 mg, en sujetos sanos con disfunción renal severa (Cl_{cr} 10-29 ml/min), moderada (Cl_{cr} 30-49 ml/min) o leve (Cl_{cr} 50-80 ml/min), no varió en relación con los sujetos con función renal normal (Cl_{cr} > 80 ml/min). El AUC y la vida media del febuxostat aumentaron en sujetos con deterioro de la función renal comparada con los sujetos cuya función renal es normal, aunque los valores entre los tres grupos disfuncionales fueron similares. Los sujetos con disfunción renal, presentaron valores medios del AUC del febuxostat hasta 1,8 veces superiores, en comparación con los sujetos normo funcionales. Los 3 metabolitos activos presentaron valores medios de C_{max} y del AUC con aumentos de hasta 2 y 4 veces, respectivamente. Sin embargo, la disminución porcentual de la concentración sérica de ácido úrico en sujetos con y sin deterioro de la función renal fue comparable (58% en el grupo normo funcional vs. 55% en el grupo con severo deterioro de la función renal).

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con disfunción renal leve a moderada. La dosis inicial recomendada de febuxostat es de 40 mg una vez al día. Aquellos pacientes que no logren niveles de uricemia inferiores a 6 mg/dl al cabo de 2 semanas de tratamiento con 40 mg, se recomienda la

administración de 80 mg. No existen suficientes datos derivados de pacientes con disfunción renal severa, por lo que se deberá tener precaución al administrar febuxostat en estos pacientes.

No hay estudios en pacientes con disfunción renal terminal sometidos a diálisis.

Disfunción hepática: tanto la C_{max} como el AUC_{24} (total y libre) registraron un incremento promedio del 20-30% en los grupos con deterioro hepático, en comparación con los sujetos con normo función hepática, después de dosis múltiples de 80 mg de febuxostat en pacientes con disfunción hepática leve (Child-Pugh clase A) o moderada (Child-Pugh clase B). Además, la disminución porcentual de la uricemia fue comparable entre los diferentes grupos (62% en el grupo sano, 49% en el grupo con disfunción hepática leve y 48% en el grupo con disfunción hepática moderada). No es necesario ajustar la dosis en pacientes con disfunción hepática leve o moderada. No hay estudios en sujetos con disfunción hepática severa (Child-Pugh clase C), por lo que se deberá tener precaución al administrar febuxostat en estos pacientes.

Género: después de dosis orales múltiples, el AUC_{24} y la C_{max} de febuxostat fueron un 14% y un 30% más altos en las mujeres que en los varones, respectivamente. Sin embargo, el AUC y la C_{max} ajustados según peso fueron similares entre los dos géneros, al igual que el porcentaje de disminución de la uricemia. No se requieren ajustes de la dosis en base al género.

Raza: no se realizaron estudios farmacocinéticos específicos.

POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION

Dosis Recomendada

La dosis recomendada de febuxostat para el tratamiento de la hiperuricemia en pacientes gotosos es de 40 mg u 80 mg una vez al día. No está recomendado para el tratamiento de la hiperuricemia asintomática.

La dosis inicial, comenzarla con 1 comprimido de 40 mg o la mitad del comprimido de 80 mg, una vez al día. En aquellos pacientes que no se logren obtener niveles de uricemia inferiores a 6 mg por dl al cabo de 2 semanas de tratamiento con 40 mg, se recomienda la administración de 80 mg.

Limitar la dosis de FEBUXTAT® a 40 mg o la mitad de un comprimido de 80mg por día en pacientes con insuficiencia renal severa.

La administración de febuxostat puede realizarse independientemente del empleo de antiácidos o del horario de las comidas.

Poblaciones Especiales

No es necesario ajustar la dosis de febuxostat cuando se lo administre a pacientes con disfunción renal leve a moderada. La dosis inicial recomendada de FEBUXTAT® es de 40 mg una vez al día. En pacientes que no alcanzan niveles de ácido úrico plasmático inferiores a 6 mg / dl después de dos semanas con 40 mg se recomienda incrementar la dosis diaria a 80 mg.

La dosis de FEBUXTAT® está limitada a 40 mg una vez al día en pacientes con insuficiencia renal grave.

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada.

Niveles de ácido úrico

Se debe dosar el ácido úrico plasmático y confirmar el objetivo de un nivel inferior a 6 mg/dl a las dos semanas después de iniciado el tratamiento con FEBUXTAT®

Exacerbaciones Gotosas

En las etapas iniciales de tratamiento con febuxostat, se puede precipitar una crisis gotosa, debido a la variación en los niveles séricos de ácido úrico, lo que

IF-2020-51032184-APN-DGA#ANMAT

provoca la movilización del urato de los depósitos tisulares. Por ello, se recomienda dar como tratamiento profiláctico contra las exacerbaciones, un agente antiinflamatorio adecuado o colchicina durante un período de hasta 6 meses. Si se produce una crisis gotosa durante el tratamiento, éste no debe suspenderse, y la crisis se tratará al mismo tiempo, según cada paciente en particular.

CONTRAINDICACIONES

Tratamiento concomitante con azatioprina o mercaptopurinao Hipersensibilidad a algunos de los componentes de FEBUXTAT®.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Eventos Cardiovasculares

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

En un estudio los pacientes con gota y enfermedad CV establecida tratados con febuxostat tuvieron una tasa más alta de muerte CV en comparación con aquellos tratados con allopurinol. El estudio CARES fue un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con allopurinol, de no inferioridad, realizado para evaluar el riesgo de eventos cardiovasculares adversos mayores en pacientes con gota que fueron tratados con febuxostat. El estudio incluyó pacientes que tenían antecedentes de enfermedad CV grave, enfermedad

cerebrovascular o diabetes mellitus con enfermedad microvascular y / o macrovascular.

Evaluar los riesgos y beneficios de febuxostat cuando decida recetar o continuar con el mismo. Considere el uso de una terapia profiláctica de dosis bajas de aspirina en pacientes con antecedentes de enfermedad CV. Controlar al paciente para detectar cualquier posible signo o síntoma de infarto de miocardio (IM) o accidente cerebrovascular (ACV).

Exacerbación de la Gota

Después de iniciado el tratamiento, con frecuencia se registra un incremento de las crisis gotosas.

Elevación de las Enzimas Hepáticas

Elevaciones de las aminotransferasas, mayores a 3 veces el límite superior del rango normal, se registraron en estudios controlados en pacientes tratados con febuxostat y allopurinol (TGO: 2% y 2%, TGP: 3% y 2%, respectivamente).

No se detectó ninguna relación dosis-efecto para estas elevaciones de las aminotransferasas. Se recomienda periódicamente practicar evaluaciones de laboratorio de la función hepática (por ejemplo, a los 2 y 4 meses del inicio del tratamiento y posteriormente).

Reacciones Cutáneas Graves

En paciente en tratamiento con febuxostat se ha detectado postcomercialización, reacciones cutáneas graves y reacciones de hipersensibilidad, incluido el Síndrome de Stevens-Johnson, reacción farmacológica con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) y necrólisis

epidérmica tóxica (TEN). Ante estas reacciones se debe Interrumpir la administración de FEBUXTAT®. Muchos de estos pacientes habían referido previamente, reacciones cutáneas similares con allopurinol. En estos individuos el febuxostat debe usarse con precaución.

Carcinogenia, mutagenia y daño a la fertilidad

Carcinogenia: En estudios con animales, se observó una mayor incidencia de papiloma de células de transición y carcinoma vesical, con dosis muy superiores a la dosis máxima recomendada de 80 mg/día en seres humanos; 24 mg/kg en ratas macho y 18,75 mg/kg en ratonas. Las neoplasias vesicales fueron secundarias a la formación de cálculos renales y vesicales.

Mutagenia: El febuxostat resultó negativo en el ensayo de Ames in vitro y de aberraciones cromosómicas en linfocitos de sangre periférica humana 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. El febuxostat exhibió una respuesta mutagénica positiva en un ensayo de aberraciones cromosómicas sobre una línea celular de fibroblastos pulmonares de hámster chino con y sin activación metabólica in vitro.

Daño a la fertilidad: El febuxostat en dosis orales de aproximadamente 35 veces la exposición plasmática humana con 80 mg/día (hasta 48 mg/kg/día) no alteró la función reproductora ni la fertilidad de las ratas macho y hembra.

Toxicología en Animales

Estudios de toxicidad con animales revelaron formación de cálculos renales por deposición de cristales de xantina. Fue observado en un estudio de 12 meses en perros con 15 mg/kg (aproximadamente 4 veces la exposición plasmática de

seres humanos con 80 mg/día); y en un estudio de seis meses en ratas con 48 mg/kg (aproximadamente 35 veces la exposición plasmática de seres humanos con 80 mg por día).

Embarazo y reproducción

Embarazo Categoría C: no existen estudios controlados en mujeres embarazadas. Febuxostat podrá administrarse durante el embarazo únicamente si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.

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

Lactancia

El febuxostat se excreta en la leche de las ratas. No se sabe si este agente se excreta en la leche materna. Debido a que muchos fármacos se excretan en la leche materna, se deberán tomar precauciones cuando se administre febuxostat a una mujer en período de lactancia.

Empleo en pediatría

No se ha establecido la seguridad y eficacia de febuxostat en pacientes menores de 18 años de edad.

Empleo en geriatría

No es necesario ajustar la dosis de febuxostat en pacientes geriátricos. En los estudios clínicos, la seguridad o eficacia comparada, de los sujetos en los

diferentes grupos etáreos, no arrojó diferencias clínicamente significativas, sin embargo no puede descartarse una mayor sensibilidad por parte de algunos individuos de edad. La C_{max} y el AUC_{24} después de la administración de dosis orales múltiples de febuxostat a pacientes geriátricos (> 65 años de edad) fueron similares a los de los sujetos más jóvenes (18-40 años).

Disfunción Renal

No es necesario ajustar la dosis de febuxostat en pacientes con disfunción renal leve o moderada (Cl_{cr} 30-89 ml por min). La dosis inicial recomendada de febuxostat es de 40 mg una vez al día. Para aquellos pacientes que no logren niveles de uricemia inferiores a 6 mg/dl al cabo de 2 semanas de tratamiento con 40 mg, se recomienda la administración de 80 mg de febuxostat.

No existen suficientes datos derivados de pacientes con disfunción renal severa, por lo que se deberá observar precaución al administrar febuxostat a estos pacientes.

Disfunción Hepática

No es necesario ajustar la dosis de febuxostat en pacientes con disfunción hepática leve o moderada (Child-Pugh Clase A o B). No se llevaron a cabo estudios en pacientes con disfunción hepática severa (Child-Pugh Clase C), por lo que deberán tomarse precauciones al administrar febuxostat a estos pacientes.

Hiperuricemia Secundaria

No se recomienda el empleo de febuxostat en pacientes que presenten un índice significativamente elevado de formación de uratos (por ejemplo, enfermedad maligna y su tratamiento, síndrome de Lesch-Nyhan). No se realizaron estudios en pacientes con hiperuricemia secundaria (incluidos

pacientes trasplantados). En algunos casos aislados, la concentración de xantina urinaria podría, aumentar lo suficiente como para permitir la deposición en el tracto urinario.

INTERACCIONES FARMACOLOGICAS

Efecto de febuxostat sobre otros fármacos

Agentes que son sustratos de la xantina oxidasa (XO) (azatioprina, mercaptopurina y teofilina): No se llevaron a cabo estudios de interacciones farmacológicas de febuxostat con otros fármacos metabolizados por la XO (por ej., teofilina, mercaptopurina, azatioprina). La inhibición de la XO ejercida por febuxostat puede aumentar las concentraciones plasmáticas de estos agentes, provocando toxicidad, por lo que FEBUXTAT® está contraindicado en pacientes que estén recibiendo estos medicamentos.

A través de tres vías principales, se metabolizan la azatioprina y la mercaptopurina, y una de ellas está mediada por la XO. La coadministración de allopurinol (otro inhibidor de la XO) con azatioprina o mercaptopurina ha demostrado aumentar significativamente las concentraciones plasmáticas de estos fármacos. Febuxostat podría también, al inhibir la XO, llevar a un incremento en las concentraciones plasmáticas de la azatioprina o la mercaptopurina, lo que podría provocar toxicidad severa.

La teofilina es un sustrato de la XO y de la CYP1A2. La coadministración de teofilina con allopurinol (inhibidor de la XO), en dosis > 600 mg/día, ha demostrado aumentar las concentraciones plasmáticas de la teofilina. Siendo la teofilina un fármaco de un estrecho índice terapéutico, febuxostat podría inhibir el metabolismo mediado por la XO de la teofilina, con el consiguiente aumento

de las concentraciones plasmáticas de esta última, dando la posibilidad de inducir toxicidad severa.

Agentes que son sustratos del citocromo P450: estudios in vitro demostraron que el febuxostat no inhibe las enzimas del citocromo P450 CYP1A2, 2C9, 2C19, 2D6 ó 3A4 ni induce la CYP1A2, 2B6, 2C9, 2C19 ó 3A4 en concentraciones clínicamente apropiadas. Como tales, las interacciones farmacocinéticas entre febuxostat y agentes metabolizados por estas enzimas CYP son improbables.

Efecto de otros fármacos sobre febuxostat

Febuxostat es metabolizado por conjugación y oxidación vía múltiples enzimas metabolizadoras (la contribución relativa de cada isoenzima no está clara). En general, no se prevén interacciones farmacológicas entre febuxostat y un fármaco que inhiba o induzca una isoenzima en particular.

Interacciones farmacológicas in vivo

Colchicina: La coadministración de febuxostat y colchicina, no requiere ajuste de dosis. La administración de febuxostat (40 mg una vez al día) con colchicina (0,6 mg dos veces al día) provocó un incremento en la C_{max} y en el AUC_{24} del febuxostat, del 12% y 7% respectivamente. Además, la administración de febuxostat (120 mg diarios) con colchicina (0,6 mg dos veces al día), produjo una variación en la C_{max} o en el AUC de la colchicina inferior al 11%, tanto con las dosis matutinas como vespertinas (clínicamente no significativas).

Naproxeno: La coadministración de febuxostat y naproxeno, no requiere ajuste de dosis. La administración de febuxostat (80 mg una vez al día) con naproxeno (500 mg dos veces al día) provocó un aumento en la C_{max} y en el AUC de febuxostat, del 28% y 40% respectivamente (clínicamente no

significativos). Además, no se registraron variaciones significativas en la C_{max} o en el AUC del naproxeno (menos del 2%).

Indometacina: La coadministración de febuxostat e indometacina, no requiere ajuste de dosis. La administración de febuxostat (80 mg una vez al día) con indometacina (50 mg dos veces al día) no produjo variaciones significativas en la C_{max} o en el AUC de febuxostat o de indometacina (menos del 7%).

Hidroclorotiazida: La coadministración de febuxostat e hidroclorotiazida, no requiere ajuste de dosis. La administración de febuxostat (80 mg) con hidroclorotiazida (50 mg) no alteró significativamente la C_{max} o el AUC del febuxostat (menos del 4%) y la uricemia no se ve sustancialmente alterada.

Warfarina: La coadministración de febuxostat y warfarina, no requiere ajuste de dosis. La farmacocinética de la warfarina en sujetos sanos, no se alteró con la coadministración de febuxostat (80 mg una vez al día) y warfarina. La actividad del Factor VII y el Índice o Razón Internacional Normalizado (RIN) tampoco se vieron afectados por la coadministración de febuxostat.

Desipramina: La coadministración de febuxostat y agentes que son sustratos de la CYP2D6 (entre ellos la desipramina), no requiere ajuste de dosis. El febuxostat es un inhibidor débil de la CYP2D6. La administración de febuxostat (120 mg una vez al día) con desipramina (25 mg) incrementó la C_{max} (16%) y el AUC (22%) de la desipramina, lo que se vio asociado con una reducción (en base al AUC) del 17% en la relación metabólica de la 2-hidroxidesipramina a la desipramina.

Agentes Antineoplásicos

No se dispone de datos sobre la seguridad de febuxostat durante la quimioterapia citotóxica. No se llevaron a cabo estudios de interacciones farmacológicas de febuxostat con agentes antineoplásicos.

REACCIONES ADVERSAS

La incidencia de eventos adversos (EA) observada en los estudios clínicos de un fármaco, puede no reflejar la incidencia observada en la práctica, y no puede compararse en forma directa con la incidencia observada en los estudios clínicos con otro fármaco, dado que estos estudios se llevan a cabo bajo condiciones muy diversas.

Las reacciones adversas informadas como relacionadas con febuxostat, que se *presentaron en al menos el 1% de los pacientes* tratados con la droga de estudio, y *con una frecuencia de por lo menos un 0,5% superior al placebo*, para las dosis de 40 mg y 80 mg diarios, fueron: función hepática anormal (6,6%-4,6%), náuseas (1,1%-1,3%), artralgia (1,1%-1,7%), erupción (0,5%-1,6%). Las anomalías en la función hepática fueron las reacciones adversas que más frecuentemente llevaron a la suspensión del tratamiento, observadas en los sujetos tratados con febuxostat 40 mg (1,8%), febuxostat 80 mg (1,2%) y allopurinol (0,9%).

El EA mareos, fue informado también en más del 1% de los sujetos tratados con febuxostat, aunque no en una frecuencia 0,5% superior a los que recibieron placebo.

Las reacciones adversas informadas, que *se presentaron en menos del 1% de los pacientes* tratados con febuxostat (entre 40 mg y 240 mg diarios) y *en más de un sujeto* fueron:

Generales: astenia, fatiga, síntomas seudogripales, dolor/molestias pectorales, edema, sensación anormal, bulto, trastornos de la marcha, dolor, sed.

Cardíacos: angina de pecho, soplo cardíaco, anomalías en el ECG, fibrilación/aleteo auricular, palpitaciones, bradicardia sinusal, taquicardia.

Vasculares: hipertensión, hipotensión, rubefacción, sofocos.

Sistema Nervioso: cefalea, hemiparesia, alteración del gusto, hipoestesia, trastorno del equilibrio, infarto lagunar, ataque isquémico transitorio, accidente cerebrovascular, síndrome de Guillain-Barré, hiposmia, letargo, deterioro mental, migraña, parestesia, somnolencia, temblor.

Psiquiátricos: ansiedad, cambios de personalidad, depresión, insomnio, nerviosismo, agitación, irritabilidad, disminución de la libido, ataque de pánico.

Gastrointestinales: xerostomía, dolor gingival, úlceras bucales, dispepsia, distensión abdominal, flatulencia, dolor abdominal, constipación, deposiciones frecuentes, gastritis, reflujo gastroesofágico, malestar gastrointestinal, hematemesis, hiperclorhidria, rectorragia, pancreatitis, úlcera péptica, vómitos.

Hepatobiliares: esteatosis hepática, colelitiasis/colecistitis, hepatitis, hepatomegalia.

Musculoesqueléticos y tejido conjuntivo: dolor/ rigidez musculoesquelética, mialgia, espasmos/contracciones/tensión/debilidad muscular, artritis, rigidez articular, inflamación articular.

Renales y Urinarios: nefrolitiasis, disfunción renal, insuficiencia renal, proteinuria, hematuria, polaquiuria, incontinencia, urgencia miccional.

Tórax, respiratorios y mediastínicos: irritación de garganta, edema faríngeo, sequedad nasal, epistaxis, congestión de las vías aéreas, infección respiratoria alta, estornudos, bronquitis, tos, disnea, hipersecreción de senos paranasales.

Nutrición y metabolismo: aumento/disminución de peso, aumento/disminución del apetito, anorexia, diabetes mellitus, hiperglucemia, deshidratación, hiperlipidemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, hipopotasemia.

Sistema linfático y sangre: esplenomegalia, pancitopenia, trombocitopenia, púrpura trombocitopénica idiopática, neutropenia, leucocitosis/leucopenia, anemia.

Oído y laberinto: vértigo, sordera, tinnitus.

Oculares: visión borrosa

Sistema Inmunológico: hipersensibilidad.

Infecciones: herpes zóster.

Aparato reproductor y mama: dolor mamario, ginecomastia, disfunción eréctil.

Piel y tejido celular subcutáneo: decoloración/alteraciones en la pigmentación de la piel, cambios en el color del cabello, alopecia, crecimiento anormal del cabello, angioedema, urticaria, prurito, dermatitis, equimosis, eccema, hiperhidrosis, petequias, fotosensibilidad, púrpura, dermografismo, lesión cutánea, olor anormal de la piel, descamación de la piel.

Complicaciones de procedimientos médicos: contusión

Parámetros de laboratorio: creatina aumentada, bicarbonato disminuido, sodio elevado, potasio aumentado, tiempo de tromboplastina parcial activado prolongado, EEG anormal, aumento de la glucosa, colesterol elevado, triglicéridos elevados, lipoproteínas de baja densidad (LDL) aumentadas, aumento de la amilasa, TSH aumentada, recuento plaquetario disminuido, hemoglobina disminuida, hematócrito disminuido, recuento de glóbulos rojos disminuido, volumen globular medio elevado, leucocitos elevados/disminuidos, disminución de los linfocitos, disminución de los neutrófilos, relación

BUN/creatinina elevada, creatinina elevada, aumento de la uremia, aumento de la creatina-cinasa, aumento de la LDH, fosfatasa alcalina elevada, antígeno prostático específico elevado, diuresis elevada/reducida, anomalías en las pruebas de coagulación, tiempo de protrombina prolongado, orina positiva para leucocitos y proteína, cilindros urinarios.

Seguridad Cardiovascular

En forma global, se registró una mayor incidencia de eventos cardiovasculares y muertes en los pacientes tratados con febuxostat que con allopurinol. No se pudo establecer una relación causal con febuxostat. Controlar al paciente para detectar cualquier posible signo o síntoma de IAM o ACV.

Reacciones Adversas Post-Comercialización

Las siguientes reacciones adversas se presentaron durante el uso posterior a la aprobación de febuxostat. Debido a que estas reacciones se informan voluntariamente a partir de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar con precisión su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

Enfermedades de la sangre y del sistema linfático: agranulocitosis, eosinofilia.

Trastornos hepatobiliares: insuficiencia hepática (algunos mortales), ictericia, casos graves de resultados anormales de la función hepática, Enfermedad hepática.

Enfermedades del sistema inmune: anafilaxia, reacción anafiláctica.

Alteraciones musculoesqueléticas y del tejido conjuntivo: rabdomiolisis.

Trastornos psiquiátricos: comportamiento psicótico incluyendo pensamientos agresivos.

Trastornos renales y urinarios: nefritis tubulointersticial.

Trastornos tisulares cutáneos y subcutáneos: erupción generalizada, síndrome de Stevens-Johnson, reacciones cutáneas de hipersensibilidad, eritema multiforme, reacción farmacológica con eosinofilia y síntomas sistémicos, necrólisis epidérmica tóxica.

Notificación de Sospecha de Reacciones Adversas:

Es importante notificar la sospecha de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Nacional de Farmacovigilancia al siguiente link: http://sistemas.anmat.gov.ar/aplicaciones_net/fvg_eventos_adversos_nuevo/index.html y/o al Departamento de Farmacovigilancia de GADOR S.A. vía email a farmacovigilancia@gador.com o telefónicamente al 0800-220-2273.

SOBREDOSIFICACION

En los estudios clínicos no se informó de casos de sobredosis con febuxostat. El estudio en sujetos sanos, no mostró evidencia de toxicidad limitante de la dosis, administrado hasta 300 mg diarios durante siete días. En caso de sobredosis, instituir tratamiento sintomático y de sostén.

“Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los centros de Toxicología:

HOSPITAL DE PEDIATRIA RICARDO GUTIERREZ: (011) 4962-6666/2247.

HOSPITAL ALEJANDRO POSADAS: (011) 4654-6648/4658-7777

Optativamente otros centros de Intoxicaciones”.

PRESENTACIONES

Se presenta en envases conteniendo 14, 15, 28, 30, 56, 60, 100, 500 y 1000 comprimidos recubiertos; siendo los dos últimos para Uso Exclusivo Hospitalario.

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO

Conservar a temperatura ambiente, protegido de la luz, desde 15°C hasta 30°C.

“MANTENER TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS”

GADOR S.A.

Darwin 429 - C1414CUI – C.A.B.A.- Teléfono: 4858-9000.

Director Técnico: Jorge N. Naquit, Farmacéutico y Licenciado en Ciencias Farmacéuticas.

E.M.A.M.S. Certificado N° 55.786.

Fecha de última revisión: __/____



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2019-77562850 PROSP

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 22 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.09.04 15:42:08 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.09.04 15:42:08 -03:00

PROYECTO DE INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

FEBUXTAT®

FEBUXOSTAT 40 y 80 mg

Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta

Industria Argentina

COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto de **FEBUXTAT® 40** contiene:

Febuxostat.....40 mg

Excipientes:

Lactosa monohidrato.....130,000 mg

Celulosa microcristalina PH 101.....42,550 mg

Povidona K 25.....10,400 mg

Croscarmelosa sódica.....7,800 mg

Celulosa microcristalina PH 102.....26,000 mg

Sílica coloidal anhidra.....0,650 mg

Estearato de magnesio vegetal.....2,600 mg

Opadry YS-1 7003 blanco*.....4,8825 mg

Óxido de hierro amarillo.....0,100 mg

Opaglos GS-2-0700**.....0,1175 mg

* *Compuesto por: Dióxido de titanio, Hidroxipropilmentilcelulosa, Polietilenglicol y Polisorbato 80.*

** *Compuesto por: Etanol/ Metanol, Goma laca, Cera carnauba y Cera blanca.*

Cada comprimido recubierto de **FEBUXTAT® 80** contiene:

Febuxostat.....80 mg

Excipientes:

Lactosa monohidrato.....	135,000 mg
Celulosa microcristalina PH 101.....	20,250 mg
Povidona K 25.....	18,000 mg
Croscarmelosa sódica.....	13,500 mg
Celulosa microcristalina PH 102.....	170,875 mg
Sílica coloidal anhidra.....	3,375 mg
Estearato de magnesio vegetal.....	9,000 mg
Opadry YS-1 7003 blanco*.....	7,690 mg
Óxido de hierro amarillo.....	0,160 mg
Opaglos GS-2-0700**.....	0,150 mg

* Compuesto por: Dióxido de titanio, Hidroxipropilmenticolosa, Polietilenglicol y Polisorbato 80.

** Compuesto por: Etanol/ Metanol, Goma laca, Cera carnauba y Cera blanca.

Los comprimidos recubiertos de **FEBUXTAT®** contienen lactosa.

General

Los médicos deben instruir a sus pacientes para que lean la “INFORMACION PARA EL PACIENTE” antes de comenzar el tratamiento con FEBUXTAT®, y en cada renovación de la prescripción. Dicha información no reemplaza a aquella, que usted pueda obtener en la consulta médica, relacionada a su afección clínica o tratamiento.

No emplee FEBUXTAT® para una afección para la que no haya sido recetado.

No entregue FEBUXTAT® a otras personas, aunque tuvieran sus mismos síntomas, ya que podría dañarlos. Para mayor información, consulte a su médico.

¿Qué es FEBUXTAT®?

Febuxat® está indicado para el tratamiento de la hiperuricemia en pacientes con gota que tienen una respuesta inadecuada a dosis máximas de allopurinol, que son intolerantes a allopurinol o en los que el tratamiento con allopurinol no es recomendable.

Febuxtat® no está recomendado para el tratamiento de la hiperuricemia asintomática.

¿Qué debo informarle a mi médico antes de comenzar a tomar FEBUXTAT®?

Antes de usar este medicamento

Informe a su profesional de atención médica si tiene antecedentes de problemas cardíacos o accidente cerebrovascular.

Infórmele acerca de todos sus *problemas médicos*, incluido si usted:

- tiene problemas hepáticos o renales
- tiene antecedentes de enfermedad cardíaca o de accidente cerebrovascular
- si está embarazada o planea quedar embarazada. No se sabe si febuxostat podría dañar a su bebé en gestación.
- si está amamantando o planea amamantar. No se sabe si febuxostat pasa a la leche materna. Usted y su médico deberán decidir si puede continuar tomando FEBUXTAT® durante la lactancia.

Infórmele sobre todos los *medicamentos que esté tomando*, incluidos aquellos de venta bajo receta, de venta libre, vitaminas y suplementos a base de hierbas. FEBUXTAT® puede afectar la forma en la que otros fármacos actúan y otros fármacos pueden afectar la forma en la que actúa FEBUXTAT®.

¿Quiénes no deben tomar FEBUXTAT®?

No tome FEBUXTAT® si usted:

- está tomando azatioprina
- está tomando mercaptopurina

No se sabe si FEBUXTAT® es eficaz y seguro en menores de 18 años de edad.

¿Cómo debo tomar FEBUXTAT®?

Tome FEBUXTAT® exactamente como le indicó su médico.

- La dosis recomendada de FEBUXTAT® es de 40 u 80 mg una vez al día.
- La dosis inicial es de 1 comprimido de 40 mg una vez al día, luego su médico evaluará si esta dosis es efectiva para Ud.

IF-2020-51032184-APN-DGA#ANMAT

- La dosis máxima es de 80 mg una vez al día.
- La dosis de FEBUXTAT® en pacientes con insuficiencia renal grave está limitada a 40 mg una vez al día. No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada.
- En pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada no es necesario ajustar la dosis. En pacientes con insuficiencia hepática grave se debe tener precaución.
- FEBUXTAT® puede tomarse con las comidas o alejado de ellas.
- FEBUXTAT® puede tomarse con antiácidos.
- Cuando comience a tomar FEBUXTAT® su gota podría exacerbarse. Aunque sufra una nueva crisis de gota, no suspenda la toma de FEBUXTAT®, su médico podrá indicarle otra medicación para el manejo de estas crisis.

Mientras esté tomando FEBUXTAT®, su médico podrá solicitarle que realice análisis complementarios al tratamiento.

¿Qué debo hacer si dejo de tomar una dosis?

Si olvidó tomar alguna dosis, no tome una dosis doble para compensarla, consulte con su médico.

¿Qué debo hacer en caso de sobredosis?

Si usted toma demasiado FEBUXTAT® llame a su médico o a un centro de intoxicaciones a la brevedad.

HOSPITAL DE PEDIATRIA RICARDO GUTIERREZ: (011) 4962-6666/2247.

HOSPITAL ALEJANDRO POSADAS: (011) 4654-6648/4658-777

Optativamente otros centros de Intoxicaciones.

¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de FEBUXTAT®?

Problemas cardíacos que incluyen ataque cardíaco, accidente cerebrovascular y muerte relacionada con problemas cardiovasculares.

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

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

Los efectos secundarios más comunes registrados con Febuxostat incluyen:

Náuseas

Problemas hepáticos

Erupción cutánea

Exacerbaciones gotosas

Dolor articular

Otros posibles efectos secundarios, más severos, reportados fueron:

- Exacerbación de la crisis de gota cuando inicia el tratamiento con febuxostat. Su médico podría indicarle alguna medicación para prevenir estas crisis.
- Problemas cardíacos que incluyen ataques cardíacos, accidentes cerebrovasculares y muertes relacionadas a problemas cardiovasculares. Llame a su médico o consulte en un centro de salud cercano si Ud. tiene alguno de los siguientes síntomas: dolor en el pecho, adormecimiento o debilidad de algún lado del cuerpo, dificultad para respirar, problemas para hablar, mareos o dolor de cabeza.
- Problemas hepáticos: es posible que su médico le pida análisis de sangre para chequear cómo está su hígado antes y durante el tratamiento con FEBUXTAT®.
- Reacciones severas alérgicas y en la piel: estas reacciones pueden afectar diferentes partes del cuerpo como hígado, riñones, corazón y

pulmones. Llame a su médico o a un centro de emergencias si Ud. tiene alguno de los siguientes síntomas: erupción cutánea, dolor y enrojecimiento de la piel; ampollas en la piel; llagas alrededor de los labios, ojos o boca; hinchazón de la cara, labios, boca, lengua o garganta; descamación de la piel y síntomas similares a la gripe. Si presenta algún efecto secundario que lo moleste o no ceda, consulte a su médico. Los mencionados, no son todos los posibles efectos secundarios de febuxostat. Para mayor información, consulte con su médico.

“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”

Recordatorio

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

¿Cómo debo conservar FEBUXTAT®?

Conservar a temperatura ambiente, protegido de la luz, desde 15°C hasta 30°C.

No utilice este medicamento si la etiqueta o el envase está dañado.

Ud. puede tomar FEBUXTAT® hasta el último día del mes indicado en el envase. No tome FEBUXTAT® luego de la fecha de vencimiento.

“MANTENER TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS”

¿Cuáles son las presentaciones de FEBUXTAT®?

Se presenta en envases conteniendo 14, 15, 28, 30, 56, 60, 100, 500 y 1000 comprimidos recubiertos; siendo los dos últimos para Uso Exclusivo Hospitalario.

GADOR S.A.

Darwin 429 - C1414CUI – C.A.B.A.- Teléfono: 4858-9000.

Director Técnico: Jorge N. Naquit, Farmacéutico y Licenciado en Ciencias Farmacéuticas.

E.M.A.M.S. Certificado N° 55.786.

Fecha de última revisión: __/__/__



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2019-77562850 INF PAC

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 7 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.09.04 15:42:41 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.09.04 15:42:42 -03:00