



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

DISPOSICIÓN Nº 6619

BUENOS AIRES, 26 OCT 2010

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-006294-10-7 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT),
y

CONSIDERANDO:

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

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

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

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

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

07

W



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas, Regulación e
Institutos
A.N.M.A.7.

DISPOSICIÓN Nº **6 6 1 9**

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

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

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

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

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

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto 1490/92 y Decreto 425/10.

Por ello;

07



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

DISPOSICIÓN Nº 6619

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

DISPONE:

ARTICULO 1º- Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial DUTRINOL y nombre/s genérico/s FEBUXOSTAT, la que será elaborada en la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite Nº 1.2.1 , por IVAX ARGENTINA 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 Nº con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTICULO 5º- Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta

07



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

DISPOSICIÓN Nº **6619**

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

EXPEDIENTE Nº:1-0047-0000-006294-10-7

DISPOSICIÓN Nº: **6619**

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



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas, Regulación e
Institutos
A.N.M.A.7.

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS De la ESPECIALIDAD

MEDICINAL inscrita en el REM mediante DISPOSICIÓN ANMAT N°:

6619

Nombre comercial: DUTRINOL.

Nombre/s genérico/s: FEBUXOSTAT.

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: JUAN J. CASTELLI 6701, CIUDAD DE BUENOS AIRES.

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

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: DUTRINOL .

Clasificación ATC: M04AA03 .

Indicación/es autorizada/s : INDICADO PARA EL TRATAMIENTO CRONICO DE HIPERURICEMIA EN PACIENTES CON GOTA. NO SE RECOMIENDA EL USO DE DUTRINOL PARA EL TRATAMIENTO DE LA HIPERURICEMIA ASINTOMÁTICO.

Concentración/es: 40.00 MG de FEBUXOSTAT.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual :



6619

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

Genérico/s: FEBUXOSTAT 40.00 MG.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 4.50 MG, CROSCARMELOSA SODICA 4.50 MG, LAURIL SULFATO DE SODIO 5.60 MG, PVP K30 5.65 MG, POLIVINILPIRROLIDONA RETICULADA 5.75 MG, ALMIDON DE MAIZ 60.00 MG, AMARILLO DE QUINOLEINA L.A. 30% 0.18 MG, CELLACTOSE 80 99.00 MG, OPADRY II 85 F 28751 8.80 MG, LACA ALUMINICA AZUL BRILLANTE 30 POR CIENTO 0.02 MG.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER AL / PVC- PCTFE

Presentación: POR 15, 30, 60, 500 Y 1000 COMPRIMIDOS (LOS DOS ÚLTIMOS DE USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO).

Contenido por unidad de venta: POR 15, 30, 60, 500 Y 1000 COMPRIMIDOS (LOS DOS ÚLTIMOS DE USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO).

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: TEMPERATURA HASTA 30°C. PROTEGER DE LA LUZ; hasta: 30 °C..

Condición de expendio: BAJO RECETA.

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (2).

Nombre Comercial: DUTRINOL .

Clasificación ATC: M04AA03 .

5



6619

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas, Regulación e
Institutos
A.N.M.A.7.

Indicación/es autorizada/s : INDICADO PARA EL TRATAMIENTO CRONICO DE HIPERURICEMIA EN PACIENTES CON GOTA. NO SE RECOMIENDA EL USO DE DUTRINOL PARA EL TRATAMIENTO DE LA HIPERURICEMIA ASINTOMÁTICO.

Concentración/es: 80.00 MG de FEBUXOSTAT.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual :

Genérico/s: FEBUXOSTAT 80.00 MG.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 9.00 MG, CROSCARMELOSA SODICA 9.00 MG, LAURIL SULFATO DE SODIO 11.20 MG, PVP K30 11.30 MG, POLIVINILPIRROLIDONA RETICULADA 11.50 MG, ALMIDON DE MAIZ 120.00 MG, AMARILLO DE QUINOLEINA L.A. 30% 0.30 MG, CELLACTOSE 80 198.00 MG, OPADRY II 85 F 28751 17.57 MG, LACA ALUMINICA AZUL BRILLANTE 30 POR CIENTO 0.13 MG.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER AL / PVC- PCTFE

Presentación: POR 15, 30, 60, 500 Y 1000 COMPRIMIDOS (LOS DOS ÚLTIMOS DE USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO).

Contenido por unidad de venta: POR 15, 30, 60, 500 Y 1000 COMPRIMIDOS (LOS DOS ÚLTIMOS DE USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO).

Período de vida Útil: 24 meses.

5.



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

Forma de conservación: TEMPERATURA HASTA 30 °C. PROTEGER DE LA LUZ.;

hasta: 30 °C..

Condición de expendio: BAJO RECETA.

DISPOSICIÓN N°: **6619**

DR. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



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° **6619**


D. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

IVAX

6619



PROYECTO DE ROTULO Y/O ETIQUETA

Industria Argentina

Contenido: 15 comprimidos recubiertos (*)

**DUTRINOL
FEBUXOSTAT
Comprimidos Recubiertos
VENTA BAJO RECETA**

FORMULA:

Cada comprimido recubierto contiene:

Febuxostat	40,00 mg
Almidón de maíz	60,00 mg
PVP reticulado	5,75 mg
PVP K 30	5,65 mg
Lauril sulfato sódico	5,60 mg
Cellactose 80 (*)	99,00 mg
Croscarmellosa sódica	4,50 mg
Estearato de magnesio	4,50 mg
Opadry II 85F 28751	8,80 mg
Laca aluminica amarillo de quinolina al 30%	0,18 mg
Laca aluminica azul brillante al 30%	0,02 mg

(*) Polvo de celulosa 25%, Lactosa 75%

Posología: Ver prospecto interior.-

Lote N°:

Serie N°:

Vencimiento:

Modo de conservación: Conservar en su envase original a temperatura no mayor a 30°C.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

IVAX Argentina S.A. – Suipacha 1111 - Capital Federal.

Directora Técnica: Rosana B. Colombo (Farmacéutica)

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

(*) Este proyecto de rótulo y/o etiqueta será aplicable a los envases conteniendo 30 y 60 comprimidos recubiertos.-


IVAX Argentina S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACEUTICA
Directora Técnica


IVAX Argentina S.A.
ALFREDO WEBER
Gerente General
Apoderado

TEVA
Miembro del Grupo Teva

IVAX

6619

PROYECTO DE ROTULO Y/O ETIQUETA

Industria Argentina

Contenido: 15 comprimidos recubiertos (*)



DUTRINOL FEBUXOSTAT Comprimidos Recubiertos VENTA BAJO RECETA

FORMULA:

Cada comprimido recubierto contiene:

Febuxostat	80,00 mg
Almidón de maíz	120,00 mg
PVP reticulado	11,50 mg
PVP K 30	11,30 mg
Lauril sulfato sódico	11,20 mg
Cellactose 80 (*)	198,00 mg
Croscarmellosa sódica	9,00 mg
Estearato de magnesio	9,00 mg
Opadry II 85F 28751	17,57 mg
Laca aluminica amarillo de quinolina al 30%	0,30 mg
Laca aluminica azul brillante al 30%	0,13 mg

(*) Polvo de celulosa 25%, Lactosa 75%

Posología: Ver prospecto interior.-

Lote N°:
Vencimiento:

Serie N°:


Modo de conservación: Conservar en su envase original a temperatura no mayor a 30°C.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N°.....
IVAX Argentina S.A. - Suipacha 1111 - Capital Federal.
Directora Técnica: Rosana B. Colombo (Farmacéutica)

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

(*) Este proyecto de rótulo y/o etiqueta será aplicable a los envases conteniendo 30 y 60 comprimidos recubiertos.-


IVAX Argentina S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACEUTICA
Directora Técnica


IVAX Argentina S.A.
ALFREDO WEBER
Gerente General
Apoderado

TEVA
Miembro del Grupo Teva

6619

IVAX

PROYECTO DE ROTULO Y/O ETIQUETA



Industria Argentina

Contenido: 500 comprimidos recubiertos

**DUTRINOL
FEBUXOSTAT
Comprimidos Recubiertos
VENTA BAJO RECETA**

FORMULA:

Cada comprimido recubierto contiene:

Febuxostat	40,00 mg
Almidón de maíz	60,00 mg
PVP reticulado	0,75 mg
PVP K 30	5,65 mg
Lauril sulfato sódico	5,60 mg
Cellactose 80 (*)	99,00 mg
Croscarmellosa sódica	4,50 mg
Estearato de magnesio	4,50 mg
Opadry II 85F 28751	8,80 mg
Laca aluminica amarilla de quinolina al 30%	0,18 mg
Laca aluminica azul brillante al 30%	0,02 mg
(*) Polvo de celulosa 25%, Lactosa 75%	

NO EXCLUSIVO HOSPITALARIO

Posología: Ver prospecto interior.-

Lote N°:

Serie N°:

Vencimiento:

Modo de conservación: Conservar en su envase original a temperatura no mayor a 30°C.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

IVAX Argentina S.A. – Suipacha 1111 - Capital Federal.

Directora Técnica: Rosana B. Colombo (Farmacéutica)

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

(*) Este proyecto de rótulo y/o etiqueta será aplicable a los envases conteniendo 1000 comprimidos recubiertos.-


IVAX Argentina S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACEUTICA
Directora Técnica


IVAX Argentina S.A.
ALFREDO WEBER
Gerente General
Apoderado

TEVA
Miembro del Grupo Teva

IVAX

6619



PROYECTO DE ROTULO Y/O ETIQUETA

Industria Argentina

Contenido: 500 comprimidos recubiertos

**DUTRINOL
FEBUXOSTAT
Comprimidos Recubiertos
VENTA BAJO RECETA**

FORMULA:

Cada comprimido recubierto contiene:

Febuxostat	80,00 mg
Almidón de maíz	120,00 mg
PVP reticulado	11,50 mg
PVP K 30	14,30 mg
Lauril sulfato sódico	1,20 mg
Cellactose 80 (*)	98,00 mg
Croscarmellosa sódica	9,00 mg
Estearato de magnesio	9,00 mg
Opadry II 85F 28751	17,57 mg
Laca aluminica amarilla de quinolina al 30%	0,30 mg
Laca aluminica azul brillante al 30%	0,13 mg
(*) Poivo de celulosa 25%, Lactosa 75%	

Posología: Ver prospecto interior.-

Lote N°:
Vencimiento:

Serie N°:

Modo de conservación: Conservar en su envase original a temperatura no mayor a 30°C.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N°.....
IVAX Argentina S.A. - Suipacha 1111 - Capital Federal.
Directora Técnica: Rosana B. Colombo (Farmacéutica)

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

(*) Este proyecto de rótulo y/o etiqueta será aplicable a los envases conteniendo 1000 comprimidos recubiertos.-


IVAX Argentina S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACEUTICA
Directora Técnica


IVAX Argentina S.A.
ALFREDO WEBER
Gerente General
Apoderado

TEVA
Miembro del Grupo Teva

IVAX

6619



PROYECTO DE PROSPECTO ADJUNTO AL ENVASE DE VENTA

INDUSTRIA ARGENTINA

VENTA BAJO RECETA

**DUTRINOL
FEBUXOSTAT
Comprimidos recubiertos 40 mg**

FÓRMULA

Cada comprimido recubierto contiene:

Febuxostat	40,00 mg.
Almidón de maíz	60,00 mg.
PVP reticulado	5,75 mg.
PVP K 30	5,65 mg.
Lauril sulfato sódico	5,60 mg.
Cellactose 80 (*)	99,00 mg.
Croscarmellosa sódica	4,50 mg.
Estearato de magnesio	4,50 mg.
Opadry II 85F 28751	8,80 mg.
Laca aluminica amarillo de quinolina al 30%	0,18 mg.
Laca aluminica azul brillante al 30%	0,02 mg.

(*) Polvo de celulosa 25%, Lactosa 75%

ACCION TERAPEUTICA

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

INDICACIONES

Febuxostat, único principio activo de DUTRINOL®, es un inhibidor de la enzima xantina-oxidasa (XO) indicado para el tratamiento crónico de hiperuricemia en pacientes con gota.

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

CARACTERISTICAS FARMACOLÓGICAS

Mecanismo de acción:

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

Farmacodinamia

Efecto en las concentraciones de ácido úrico y xantina: En sujetos sanos, febuxostat disminuye la concentración sérica media diaria de ácido úrico de manera dosis dependiente, y de la misma forma, aumenta las concentraciones séricas medias de xantina. También disminuye la cantidad diaria excretada de ácido úrico y, además, aumenta la excreción de xantina urinaria total diaria. La


IVAX Argentina S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACEUTICA
Directora Técnica


IVAX Argentina S.A.
ALFREDO WEBER
Gerente General
Apodaratada

TEVA
Miembro del Grupo Teva

IVAX



6619

reducción porcentual de la concentración sérica de ácido úrico (media de 24hs) es de entre 40 y 55%, con la exposición a dosis diarias de 40 y 80 mg.

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

FARMACOCINETICA

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

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

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

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

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

Metabolismo: Febuxostat es ampliamente metabolizado tanto mediante conjugación catalizada por las enzimas uridina difosfato glucuronil transferasa (UGT), que incluyen UGT1A1, UGT1A3, UGT1A9 y UGT2B7, como por la oxidación a través de las enzimas del citocromo P450 (CYP) que incluyen las enzimas CYP1A2, 2C8 y 2C9, e incluso mediante oxidación catalizada por enzimas que no pertenecen a CYP. El metabolismo ocurre mayoritariamente por la UGT y en menor medida, mediante CYP. No queda clara la contribución relativa de cada isotipo de enzima del CYP. La oxidación de la cadena del extremo isobutílico lleva a la formación de cuatro hidroximetabolitos farmacológicamente activos con menor actividad que el febuxostat

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

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


IVAX Argentina S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Gerente Técnica


IVAX Argentina S.A.
ALFREDO WEBER
Gerente General
Apoderado


Membro del Grupo Teva

febuxostat sin cambio (12%), el metabolito acil-glucoronido (1%), sus metabolitos oxidados conocidos y sus conjugados (25%), y otros metabolitos desconocidos (7%).
La vida media de eliminación aparente terminal ($t_{1/2}$) es de aproximadamente 5 a 8 horas.

Poblaciones especiales

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

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

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

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

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

Insuficiencia hepática: Después de dosis múltiples de 80 mg de febuxostat en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh Clase A) o moderada (Child-Pugh Clase B), se observó un promedio de aumento del 20 a 30% tanto para la C_{max} y el AUC₂₄ (total y libre) comparado con sujetos con función hepática normal. Además, el porcentaje de disminución en la concentración de ácido úrico sérico fue comparable entre los grupos (62% en el grupo saludable, 49% en el grupo de insuficiencia hepática leve, y 48% en el grupo de insuficiencia hepática moderada). No es necesario un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. No se han realizado estudios en sujetos con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh Clase C); por lo tanto, DUTRINOL, se administrará con precaución en estos pacientes.

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

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

Interacciones entre medicamentos

Efecto de DUTRINOL y otros medicamentos

Medicamentos de sustrato de xantina-oxidasa-Azatiropina, Mercaptopurina, y Teofilina: El febuxostat es un inhibidor de XO. No se han realizado estudios de interacción medicamentosa de febuxostat con medicamentos que son metabolizados por XO (por ejemplo, teofilina, mercaptopurina, azatiropina). La inhibición de XO por febuxostat puede aumentar las concentraciones plasmáticas de estos medicamentos ocasionando toxicidad. DUTRINOL está contraindicado en pacientes que están siendo tratados con azatiropina, mercaptopurina o teofilina. La azatiropina y mercaptopurina se metabolizan a través de tres vías metabólicas importantes, una de las cuales está mediada por XO. Aunque los estudios de interacción de medicamentos de febuxostat con azatiropina y mercaptopurina no se han llevado a cabo, se ha informado que la administración conjunta de alopurinol (otro inhibidor de xantina oxidasa) con azatiropina o mercaptopurina ha aumentado de manera importante las concentraciones plasmáticas de estos últimos. Ya que febuxostat es un inhibidor de xantina-oxidasa, éste podría inhibir el metabolismo



IVAX Argentina S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Responsable Técnica



IVAX Argentina S.A.
ALFREDO WAZBER
Gerente General
Apoderado

TEVA
Miembro del Grupo Teva

mediado por XO de aziatropina y mercaptopurina ocasionando aumentos en las concentraciones plasmáticas de aziatropina o mercaptopurina que podrían resultar en toxicidad grave.

La teofilina es un sustrato de CYP1A2 y de XO. Aunque no se ha llevado a cabo un estudio de interacción de medicamentos de febuxostat con teofilina, se ha informado que la administración conjunta de teofilina con alopurinol, en dosis \geq 600 mg por día, aumenta las concentraciones plasmáticas de teofilina. Ya que febuxostat es un inhibidor de XO y la teofilina es un fármaco de índice terapéutico bajo, DUTRINOL podría inhibir el metabolismo mediado por XO de teofilina ocasionando aumentos en las concentraciones de plasmáticas de la teofilina que podrían inducir a la toxicidad de teofilina grave.

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

Efecto de otros medicamentos sobre DUTRINOL

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

Estudios de interacción medicamentosa In Vivo

Colchicina: No es necesario un ajuste de dosis tanto para DUTRINOL como para la colchicina cuando los dos medicamentos se administran en forma conjunta. La administración de febuxostat (40 mg una vez por día) con colchicina (0,6 mg dos veces por día) resultó en un aumento del 12% en Cmax y 7% en AUC₂₄ de febuxostato. Además, la administración de colchicina (0,6 mg dos veces por día) con febuxostat (120 mg diariamente) resultó en un cambio de menos de 11% en la Cmax o el AUC de colchicina tanto para dosis a la mañana como para la de la noche. Estos cambios no se consideran clínicamente significativos.

Naproxeno: No es necesario un ajuste de dosis tanto para DUTRINOL como para naproxeno cuando los dos medicamentos se administran en forma conjunta. La administración de febuxostat (80 mg una vez por día) con naproxeno (500 mg dos veces por día) resultó en un aumento del 28% en la Cmax y un aumento del 40% en el AUC₂₄ de febuxostat. Estos aumentos no se consideran clínicamente significativos. Por otro lado, no se encontraron cambios importantes en la Cmax o el AUC de naproxeno (menos de 2%).

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

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

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

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

POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

Dosis recomendada

La dosis de inicio recomendada de DUTRINOL es de 40 mg una vez por día (un comprimido). Para aquellos pacientes que no logran obtener un nivel de ácido úrico sérico de menos de 6 mg


 IVAX Argentina S.A.
 ROSANA COLOMBO
 FARMACEUTICA
 Directora Técnica


 IVAX Argentina S.A.
 ALFREDO WEBER
 Gerente General
 Apodado



por dL después de 2 semanas con 40 mg, se recomienda aumentar la dosis de DUTRINOL a 80 mg (2 comprimidos) una vez por día, que deberán, preferentemente, tomarse juntos. DUTRINOL puede ser tomado en cualquier momento del día sin tener en cuenta la ingesta de alimentos o el uso de antiácidos.

Poblaciones especiales

No es necesario un ajuste de dosis cuando se administra DUTRINOL en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada.

No es necesario un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada.

Nivel de ácido úrico

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

Ataques de gota

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

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

CONTRAINDICACIONES

DUTRINOL está contraindicado en pacientes que están siendo tratados con aziatropina, mercaptopurina o teofilina.

ADVERTENCIAS**Ataque de gota**

Después de iniciar el tratamiento con febuxostat, se puede observar un aumento en los ataques de gota. Este aumento se debe a la reducción de los niveles de ácido úrico sérico debido a la movilización de urato de los depósitos en tejidos.

Para evitar los ataques de gota cuando se inicia el tratamiento con febuxostat se recomienda un tratamiento de profilaxis con un AINE o con colchicina.

Eventos cardiovasculares

Se ha observado una tasa mayor de eventos cardiovasculares (muertes cardiovasculares, infartos de miocardio no fatales, y accidentes cerebrovasculares no fatales) en pacientes tratados con febuxostat [0,74 por 100 P-Y (95% CI 0,36 -1,37) que con alopurinol [0,60 por 100 P-Y (95% CI 0,16 -1,53)] No se ha establecido una relación casual con febuxostat

Aumentos de enzimas hepáticas

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

PRECAUCIONES**Interacciones medicamentosas****Fármacos de sustrato de xantina-oxidasa**

Febuxostat es un inhibidor de XO. No se han realizado estudios de interacción medicamentosa de febuxostat con fármacos que son metabolizados por XO (por ejemplo, teofilina, mercaptopurina, aziatropina). La inhibición de XO por DUTRINOL puede elevar las concentraciones de plasma de

estos fármacos ocasionando toxicidad. DUTRINOL está contraindicado en pacientes que están siendo tratados con aziatropina, mercaptopurina o teofilina.

Fármacos de quimioterapia citotóxica

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

Estudios de interacción medicamentosa *In Vivo*

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

Toxicología no clínica

Carcinogénesis, mutagénesis, alteraciones de la fertilidad.

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

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

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

Toxicología animal

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

Uso en poblaciones específicas

Embarazo

Embarazo Categoría C: No hay estudios adecuados con febuxostat en mujeres embarazadas, por lo que no se recomienda su empleo en esta condición. Se debería utilizar febuxostat durante el embarazo sólo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.

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

Madres Lactantes

Febuxostat se excreta en la leche de las ratas. Se desconoce si este fármaco se excreta en la leche humana. Debido a que muchas drogas se excretan en la leche humana, deberá ejercerse precaución cuando se administra DUTRINOL a una madre que amamanta.

Uso Pediátrico

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

Uso Geriátrico

No es necesario ajuste de dosis en pacientes ancianos. De la cantidad total de sujetos en estudios clínicos con febuxostat, el 16% tenía 65 años o más, mientras el 4 por ciento tenía 75 años o más. Comparando sujetos en diferentes grupos de edad, no se observaron diferencias importantes a nivel clínico en la seguridad o efectividad pero no se puede descartar una mayor sensibilidad de algunas personas más ancianas. La Cmax y AUC₂₄ de febuxostat después de dosis orales


 IVAX Argentina S.A.
 ROSANA COLOMBO
 FARMACÉUTICA
Directora, Tecnología


 IVAX Argentina S.A.
 ALFREDO WEBER
 Gerente General
 Apodareado

TEVA
 Miembro del Grupo Teva

múltiples en pacientes geriátricos (≥ 65 años) fueron similares a las de pacientes más jóvenes (18 a 40 años).

Insuficiencia renal

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

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

Insuficiencia hepática

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

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

REACCIONES ADVERSAS

Experiencia de los ensayos clínicos

Reacciones adversas más comunes.

La Tabla 1 resume las reacciones adversas informadas durante los estudios clínicos realizados en pacientes con hiperuricemia y gota tratados con 40 mg u 80 mg de febuxostat, y que se presentaron con una tasa de por lo menos 1% en grupos de tratamiento con febuxostat y por lo menos 0,5% mayor que al del placebo.

Tabla 1: Reacciones adversas que tienen lugar en $\geq 1\%$ de los pacientes tratados con febuxostat y por lo menos 0,5% más que en pacientes observados que reciben placebo en estudios controlados

	Placebo (N=134)	Febuxostat		Alopurinol* (N=1277)
		40mg por día (N=757)	80mg por día (N=1279)	
Reacciones adversas				
Anormalidades de la función hepática	0,7%	6,6%	4,6%	4,2%
Náuseas	0%	1,1%	1,3%	0,8%
Artralgia	0,7%	1,1%	0,7%	0,7%
Rash	0,7%	0,5%	1,6%	1,6%

* De los sujetos que recibieron alopurinol, 10 recibieron 100 mg, 145 recibieron 200 mg, y 1122 recibieron 300 mg, según el nivel de insuficiencia renal.

La reacción adversa más común que llevó a la suspensión del tratamiento fue anomalidades de la función hepática en 1,8% con fbuxostat 40mg, 1,2% con febuxostat 80 mg, y en 0,9% de las personas tratadas con alopurinol.

Además de las reacciones adversas presentadas en la Tabla 1, se informaron mareos en más de 1% de personas tratadas con febuxostat aunque a una tasa no mayor al 0,5% que las de placebo.

Reacciones adversas menos comunes: En estudios de fase 2 y 3, las siguientes reacciones adversas tuvieron lugar en menos de 1% de los sujetos y en más de un sujeto tratado con dosis entre 40 mg y 240 mg de febuxostat.

Trastornos en el sistema linfático y de la sangre: anemia, púrpura trombocitopénica idiopática, leucocitocis/leucopenia, neutropenia, pancitopenia, esplenomegalia, trombocitopenia.

Trastornos cardíacos: angina de pecho, fibrilación auricular/aleteo, soplo cardíaco, ECG anormal, palpitaciones, bradicardia sinusal, taquicardia.

Trastornos del oído y laberinto: sordera, tinnitus, vértigo

Trastornos oculares: visión borrosa.

Trastornos gastrointestinales: distensión abdominal, dolor abdominal, constipación, boca seca, dispepsia, flatulencia, deposiciones frecuentes, gastritis, enfermedad de reflujo gastroesofágico,

IVAX Argentina S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
División Técnica

IVAX Argentina S.A.
ALFREDO WEBER
Gerente General
Apoderado

TEVA
Miembro del Grupo Teva

incomodidad gastrointestinal, dolor gingival, hematemesis, hiperclorhidria, hematoquesia, ulceración bucal, pancreatitis, úlcera péptica, vómitos.

Trastornos generales del sitio de administración: astenia, dolor / molestia de pecho, edema, fatiga, sensación anormal, molestias motrices, síntomas similares a la gripe, masa, dolor, sed, contusión.

Trastornos hepatobiliares: colelitiasis/colecistitis, esteatosis hepática, hepatitis, hepatomegalia.

Trastorno en el sistema inmune: hipersensibilidad.

Infecciones e infestaciones: herpes zoster.

Trastornos en el metabólicos: anorexia, descenso y aumento del apetito, deshidratación, diabetes melitus, hipercolesterolemia, hiperglicemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipocalemia, descenso y aumento de peso.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo: artritis, entumecimiento de las articulaciones, inflamación de las articulaciones, espasmos/rigidez/debilidad muscular, dolor o entumecimiento musculoesquelético, mialgia.

Trastornos del sistema nervioso: alteraciones del gusto, trastornos del equilibrio, accidentes cerebrovasculares, síndrome Guillain-Barré, dolor de cabeza, hemiparesia, hipoestesia, hipoamnia, infarto lacunar, letargia, insuficiencia mental, migraña, parestesia, somnolencia, accidente isquémico transitorio, temblores.

Trastornos psiquiátricos: agitación, ansiedad, depresión, insomnio, irritabilidad, descenso en la libido, nerviosismo, ataque de pánico, cambio en la personalidad.

Trastornos renales y urinarios: hematuria, nefrolitiasis, polaquiuria, proteinuria, falla renal, insuficiencia renal, urgencia, incontinencia.

Cambios en el sistema reproductivo y en los pechos: dolor mamario, disfunción eréctil, ginecomastia.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales: bronquitis, tos, disnea, epistaxis, sequedad nasal, hipersecreción de senos paranasales, edema faríngeo, congestión del tracto respiratorio, estornudos, irritación en la garganta, infección en el tracto respiratorio superior.

Trastornos del tejido de la piel y subcutáneo: alopecia, angioedema, dermatitis, dermatografismo, equimosis, eczema, cambios en el color de cabello, crecimiento anormal del cabello, hiperhidrosis, piel escamosa, petequias, fotosensibilidad, prurito, púrpura, decoloración de la piel/pigmentación alterada, lesión en la piel, olor anormal en la piel, urticaria.

Trastornos vasculares: eritema, calores, hipertensión, hipotensión.

Parámetros de laboratorio: tiempo de tromboplastina parcial activado, creatina elevada, descenso del bicarbonato, sodio elevado, EEG anormal, glucosa elevada, colesterol elevado, triglicéridos elevados, amilasa elevada, potasio elevado, TSH elevada, disminución en el recuento de plaquetas, disminución en los hematocritos, disminución en la hemoglobina, MCV elevado, disminución del RBC, creatinina elevada, urea en sangre elevada, aumento de BUN/creatinina, creatina-fosfocinasa (CPK) elevada, fosfatasa alcalina elevada, LDH elevado, PSA elevado, aumento y disminución de la diuresis, disminución del recuento linfocitario, disminución del recuento de neutrófilos, aumento/disminución de recuento de glóbulos blancos, prueba de coagulación anormal, lipoproteína de baja densidad (LDL) elevada, tiempo de protrombina prolongado, cilindros urinarios, orina con contenido de glóbulos blancos y proteínas positivo.

Seguridad cardiovascular

Los eventos y muertes cardiovasculares fueron adjudicados a uno de los puntos finales predefinidos del *Anti-Platelet Trialists' Collaborations* (APTC) (muerte cardiovascular, infarto de miocardio no fatal y accidente cerebrovascular no fatal) en los estudios complementarios controlados aleatorios a largo plazo. En los estudios controlados aleatorizados de fase 3, las incidencias de eventos adjudicados por APTC por cada 100 paciente/año de exposición fueron: Placebo 0 (95% CI 0,00-6,16), febuxostat 40mg 0 (95% CI 0,00-1,08), febuxostat 80 mg 1,09 (95% CI 0,44-2,24), y alopurinol 0,60 (95% CI 0,16-1,53).

En los estudios de extensión a largo plazo, las incidencias de eventos adjudicados por APTC fueron: febuxostat 80mg 0,97 (95% CI 0,57-1,56), y alopurinol 0,58 (95% CI 0,02-3,24).

En general, se observó una tasa mayor de eventos APTC con febuxostat que en pacientes tratados con alopurinol. No se ha establecido una relación casual con febuxostat. Controlar signos y síntomas de infarto de miocardio (IM) y accidentes cerebrovasculares.

SOBREDOSIFICACION



IVAX Argentina S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACEUTICA
Directora Técnica



IVAX Argentina S.A.
ALFREDO WEBER
Gerente General
Apoderado



Miembro del Grupo Teva

IVAX

6619



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

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

PRESENTACION

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

MODO DE CONSERVACION

Conservar en su envase original a temperatura no mayor a 30°C.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°.....

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

Directora Técnica: Rosana B. Colombo (Farmacéutica)

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Fecha de la última revisión:.....


IVAX Argentina S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica


IVAX Argentina S.A.
ALFREDO WEBER
Gerente General
Apoderado

TEVA
Miembro del Grupo Teva

**PROYECTO DE PROSPECTO ADJUNTO AL ENVASE DE VENTA**

INDUSTRIA ARGENTINA

VENTA BAJO RECETA

**DUTRINOL
FEBUXOSTAT
Comprimidos recubiertos 80 mg****FÓRMULA**

Cada comprimido recubierto contiene:

Febuxostat	80,00 mg.
Almidón de maíz	120,00 mg.
PVP reticulado	11,50 mg.
PVP K30	11,30 mg.
Lauril sulfato sódico	11,20 mg.
Cellactose 80 (*)	198,00 mg.
Croscarmellosa sódica	9,00 mg.
Estearato de magnesio	9,00 mg.
Opadry II 85F 28751	17,57 mg.
Laca aluminica amarillo de quinolina Al 30%	0,30 mg.
Laca aluminica azul brillante al 30%	0,13 mg.

(*) Polvo de celulosa 25%, Lactosa 75%

ACCION TERAPEUTICA

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

INDICACIONES

Febuxostat, único principio activo de DUTRINOL®, es un inhibidor de la enzima xantina-oxidasa (XO) indicado para el tratamiento crónico de hiperuricemia en pacientes con gota. No se recomienda el uso de DUTRINOL® para el tratamiento de la hiperuricemia asintomática.

CARACTERISTICAS FARMACOLÓGICAS**Mecanismo de acción:**

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

Farmacodinamia

Efecto en las concentraciones de ácido úrico y xantina: En sujetos sanos, febuxostat disminuye la concentración sérica media diaria de ácido úrico de manera dosis dependiente, y de la misma forma, aumenta las concentraciones séricas medias de xantina. También disminuye la cantidad diaria excretada de ácido úrico y, además, aumenta la excreción de xantina urinaria total diaria. La



IVAX Argentina S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica



IVAX Argentina S.A.
ALFREDO WEBER
Gerente General
Apostado

TEVA
Miembro del Grupo Teva

reducción porcentual de la concentración sérica de ácido úrico (media de 24hs) es de entre 40 y 55%, con la exposición a dosis diarias de 40 y 80 mg.

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

FARMACOCINETICA

En estudios efectuados en sujetos sanos, tanto la concentración plasmática máxima (Cmax) como el área bajo la curva (AUC) de febuxostat mostraron un aumento de manera proporcional a la dosis, luego de la administración, tanto de dosis única, como en dosis múltiples. Los parámetros mostraron este comportamiento cuando las dosis fueron en dosis de 10 mg a 240 mg (para la Cmax) y de 10 mg a 120 mg (para el AUC). No se observó acumulación cuando las dosis terapéuticas se administraron cada 24 horas. Febuxostat tiene una vida media de eliminación terminal aparente (t1/2) de aproximadamente 5 a 8 horas. En los pacientes con hiperuricemia y gota, los parámetros farmacocinéticos de febuxostat estimados por los análisis poblacionales fueron similares a aquellos estimados en sujetos sanos.

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

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

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

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

Metabolismo: Febuxostat es ampliamente metabolizado tanto mediante conjugación catalizada por las enzimas uridina difosfato glucuronil transferasa (UGT), que incluyen UGT1A1, UGT1A3, UGT1A9 y UGT2B7, como por la oxidación a través de las enzimas del citocromo P450 (CYP) que incluyen las enzimas CYP1A2, 2C8 y 2C9, e incluso mediante oxidación catalizada por enzimas que no pertenecen a CYP. El metabolismo ocurre mayoritariamente por la UGT y en menor medida, mediante CYP. No queda clara la contribución relativa de cada isotipo de enzima del CYP. La oxidación de la cadena del extremo isobutílico lleva a la formación de cuatro hidroxi-metabolitos farmacológicamente activos con menor actividad que el febuxostat

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

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



IVAX Argentina S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACEUTICA
Argentina



IVAX Argentina S.A.
ALFREDO WEBER
Gerente General
Apodado



Miembro del Grupo Teva

febuxostat sin cambio (12%), el metabolito acil-glucoronido (1%), sus metabolitos oxidados conocidos y sus conjugados (25%), y otros metabolitos desconocidos (7%).

La vida media de eliminación aparente terminal (t_{1/2}) es de aproximadamente 5 a 8 horas.

Poblaciones especiales

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

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

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

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

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

Insuficiencia hepática: Después de dosis múltiples de 80 mg de febuxostat en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh Clase A) o moderada (Child-Pugh Clase B), se observó un promedio de aumento del 20 a 30% tanto para la C_{max} y el AUC₂₄ (total y libre) comparado con sujetos con función hepática normal. Además, el porcentaje de disminución en la concentración de ácido úrico sérico fue comparable entre los grupos (62% en el grupo saludable, 49% en el grupo de insuficiencia hepática leve, y 48% en el grupo de insuficiencia hepática moderada). No es necesario un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. No se han realizado estudios en sujetos con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh Clase C); por lo tanto, DUTRINOL, se administrará con precaución en estos pacientes.

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

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

Interacciones entre medicamentos

Efecto de DUTRINOL y otros medicamentos

Medicamentos de sustrato de xantina-oxidasa-Azatiropina, Mercaptopurina, y Teofilina: El febuxostat es un inhibidor de XO. No se han realizado estudios de interacción medicamentosa de febuxostat con medicamentos que son metabolizados por XO (por ejemplo, teofilina, mercaptopurina, aziatropina). La inhibición de XO por febuxostat puede aumentar las concentraciones plasmáticas de estos medicamentos ocasionando toxicidad. DUTRINOL está contraindicado en pacientes que están siendo tratados con aziatropina, mercaptopurina o teofilina. La aziatropina y mercaptopurina se metabolizan a través de tres vías metabólicas importantes, una de las cuales está mediada por XO. Aunque los estudios de interacción de medicamentos de febuxostat con aziatropina y mercaptopurina no se han llevado a cabo, se ha informado que la administración conjunta de alopurinol (otro inhibidor de xantina oxidasa) con aziatropina o mercaptopurina ha aumentado de manera importante las concentraciones plasmáticas de estos últimos. Ya que febuxostat es un inhibidor de xantina-oxidasa, éste podría inhibir el metabolismo

IVAX Argentina S.A.
ROSANA COLONBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX Argentina S.A.
ALFREDO WEBER
Gerente General
Apoderado

TEVA
Miembro del Grupo Teva

mediado por XO de aziatropina y mercaptopurina ocasionando aumentos en las concentraciones plasmáticas de aziatropina o mercaptopurina que podrían resultar en toxicidad grave.

La teofilina es un sustrato de CYP1A2 y de XO. Aunque no se ha llevado a cabo un estudio de interacción de medicamentos de febuxostat con teofilina, se ha informado que la administración conjunta de teofilina con alopurinol, en dosis ≥ 600 mg por día, aumenta las concentraciones plasmáticas de teofilina. Ya que febuxostat es un inhibidor de XO y la teofilina es un fármaco de índice terapéutico bajo, DUTRINOL podría inhibir el metabolismo mediado por XO de teofilina ocasionando aumentos en las concentraciones de plasmáticas de la teofilina que podrían inducir a la toxicidad de teofilina grave.

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

Efecto de otros medicamentos sobre DUTRINOL

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

Estudios de interacción medicamentosa In Vivo

Colchicina: No es necesario un ajuste de dosis tanto para DUTRINOL como para la colchicina cuando los dos medicamentos se administran en forma conjunta. La administración de febuxostat (40 mg una vez por día) con colchicina (0,6 mg dos veces por día) resultó en un aumento del 12% en Cmax y 7% en AUC₂₄ de febuxostat. Además, la administración de colchicina (0,6 mg dos veces por día) con febuxostat (120 mg diariamente) resultó en un cambio de menos de 11% en la Cmax o el AUC de colchicina tanto para dosis a la mañana como para la de la noche. Estos cambios no se consideran clínicamente significativos.

Naproxeno: No es necesario un ajuste de dosis tanto para DUTRINOL como para naproxeno cuando los dos medicamentos se administran en forma conjunta. La administración de febuxostat (80 mg una vez por día) con naproxeno (500 mg dos veces por día) resultó en un aumento del 28% en la Cmax y un aumento del 40% en el AUC₂₄ de febuxostat. Estos aumentos no se consideran clínicamente significativos. Por otro lado, no se encontraron cambios importantes en la Cmax o el AUC de naproxeno (menos de 2%).

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

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

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

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

POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

Dosis recomendada

La dosis de inicio recomendada de DUTRINOL es de 40 mg una vez por día (medio comprimido). Para aquellos pacientes que no logran obtener un nivel de ácido úrico sérico de menos de 6 mg


IVAX Argentina S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACEUTICA
Presidente Técnica


IVAX Argentina S.A.
ALFREDO WEBER
Gerente General
Apoderado


Membro del Grupo Teva

por dL después de 2 semanas con 40 mg, se recomienda aumentar la dosis de DUTRINOL a 80mg (1 comprimido) una vez por día.

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

Poblaciones especiales

No es necesario un ajuste de dosis cuando se administra DUTRINOL en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada.

No es necesario un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada.

Nivel de ácido úrico

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

Ataques de gota:

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

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

CONTRAINDICACIONES

DUTRINOL está contraindicado en pacientes que están siendo tratados con aziatropina, mercaptopurina o teofilina.

ADVERTENCIAS**Ataque de gota**

Después de iniciar el tratamiento con febuxostat, se puede observar un aumento en los ataques de gota. Este aumento se debe a la reducción de los niveles de ácido úrico sérico debido a la movilización de urato de los depósitos en tejidos.

Para evitar los ataques de gota cuando se inicia el tratamiento con febuxostat se recomienda un tratamiento de profilaxis con un AINE o con colchicina.

Eventos cardiovasculares

Se ha observado una tasa mayor de eventos cardiovasculares (muertes cardiovasculares, infartos de miocardio no fatales, y accidentes cerebrovasculares no fatales) en pacientes tratados con febuxostat [0,74 por 100 P-Y (95% CI 0,36 -1,37) que con alopurinol [0,60 por 100 P-Y (95% CI 0,16 -1,53)] No se ha establecido una relación casual con febuxostat

Aumentos de enzimas hepáticas


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

PRECAUCIONES**Interacciones medicamentosas****Fármacos de sustrato de xantina-oxidasa**

Febuxostat es un inhibidor de XO. No se han realizado estudios de interacción medicamentosa de febuxostat con fármacos que son metabolizados por XO (por ejemplo, teofilina, mercaptopurina, aziatropina). La inhibición de XO por DUTRINOL puede elevar las concentraciones de plasma de



IVAX Argentina S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACEUTICA
Responsable Técnica



IVAX Argentina S.A.
ALFREDO WEBER
Gerente General
Apoderado



Miembro del Grupo Teva



estos fármacos ocasionando toxicidad. DUTRINOL está contraindicado en pacientes que están siendo tratados con aziatropina, mercaptopurina o teofilina.

Fármacos de quimioterapia citotóxica

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

Estudios de interacción medicamentosa *In Vivo*

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

Toxicología no clínica

Carcinogénesis, mutagénesis, alteraciones de la fertilidad.

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

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

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

Toxicología animal

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

Uso en poblaciones específicas

Embarazo

Embarazo Categoría C: No hay estudios adecuados con febuxostat en mujeres embarazadas, por lo que no se recomienda su empleo en esta condición. Se debería utilizar febuxostat durante el embarazo sólo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.

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

Madres Lactantes

Febuxostat se excreta en la leche de las ratas. Se desconoce si este fármaco se excreta en la leche humana. Debido a que muchas drogas se excretan en la leche humana, deberá ejercerse precaución cuando se administra DUTRINOL a una madre que amamanta.

Uso Pediátrico

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

Uso Geriátrico

No es necesario ajuste de dosis en pacientes ancianos. De la cantidad total de sujetos en estudios clínicos con febuxostat, el 18% tenía 65 años o más, mientras el 4 por ciento tenía 75 años o más. Comparando sujetos en diferentes grupos de edad, no se observaron diferencias importantes a nivel clínico en la seguridad o efectividad pero no se puede descartar una mayor sensibilidad de algunas personas más ancianas. La Cmax y AUC₂₄ de febuxostat después de dosis orales


 IVAX Argentina S.A.
 ROSANA COLOMBO
 FARMACEUTICA
 Directora Técnica


 IVAX Argentina S.A.
 ALFREDO WEBER
 Gerente General
 Apodado



Miembro del Grupo Teva

múltiples en pacientes geriátricos (≥ 65 años) fueron similares a las de pacientes más jóvenes (18 a 40 años).

Insuficiencia renal

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

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

Insuficiencia hepática

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

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

REACCIONES ADVERSAS

Experiencia de los ensayos clínicos

Reacciones adversas más comunes.

La Tabla 1 resume las reacciones adversas informadas durante los estudios clínicos realizados en pacientes con hiperuricemia y gota tratados con 40 mg u 80 mg de febuxostat, y que se presentaron con una tasa de por lo menos 1% en grupos de tratamiento con febuxostat y por lo menos 0,5% mayor que al del placebo.

Tabla 1: Reacciones adversas que tienen lugar en $\geq 1\%$ de los pacientes tratados con febuxostat y por lo menos 0,5% más que en pacientes observados que reciben placebo en estudios controlados

	Placebo	Febuxostat		Alopurinol*
		40mg por día	80mg por día	
Reacciones adversas	(N=134)	(N=757)	(N=1279)	(N=1277)
Anormalidades de la función hepática	0,7%	6,6%	4,6%	4,2%
Náuseas	0%	1,1%	1,3%	0,8%
Artralgia	0,7%	1,1%	0,7%	0,7%
Rash	0,7%	0,5%	1,6%	1,6%

* De los sujetos que recibieron alopurinol, 10 recibieron 100 mg, 145 recibieron 200 mg, y 1122 recibieron 300 mg, según el nivel de insuficiencia renal.

La reacción adversa más común que llevó a la suspensión del tratamiento fue anomalidades de la función hepática en 1,8% con febuxostat 40mg, 1,2% con febuxostat 80 mg, y en 0,9% de las personas tratadas con alopurinol.

Además de las reacciones adversas presentadas en la Tabla 1, se informaron mareos en más de 1% de personas tratadas con febuxostat aunque a una tasa no mayor al 0,5% que las de placebo.

Reacciones adversas menos comunes: En estudios de fase 2 y 3, las siguientes reacciones adversas tuvieron lugar en menos de 1% de los sujetos y en más de un sujeto tratado con dosis entre 40 mg y 240 mg de febuxostat.

Trastornos en el sistema linfático y de la sangre: anemia, púrpura trombocitopénica idiopática, leucocitosis/leucopenia, neutropenia, pancitopenia, esplenomegalia, trombocitopenia.

Trastornos cardíacos: angina de pecho, fibrilación auricular/aleteo, soplo cardíaco, ECG anormal, palpitaciones, bradicardia sinusal, taquicardia.

Trastornos del oído y laberinto: sordera, tinnitus, vértigo

Trastornos oculares: visión borrosa.

Trastornos gastrointestinales: distensión abdominal, dolor abdominal, constipación, boca seca, dispepsia, flatulencia, deposiciones frecuentes, gastritis, enfermedad de reflujo gastroesofágico,


 IVAX Argentina S.A.
 ROSANA COLOMBO
 FARMACÉUTICA
 Directora Técnica


 IVAX Argentina S.A.
 ALFREDO WEBER
 Gerente General
 Apoderado

TEVA
 Miembro del Grupo Teva

incomodidad gastrointestinal, dolor gingival, hematemesis, hiperclorhidria, hematoquesia, ulceración bucal, pancreatitis, úlcera péptica, vómitos.

Trastornos generales y del sitio de administración: astenia, dolor / molestia de pecho, edema, fatiga, sensación anormal, molestias motrices, síntomas similares a la gripe, masa, dolor, sed, contusión.

Trastornos hepatobiliares: colelitiasis/colelitis, esteatosis hepática, hepatitis, hepatomegalia.

Trastorno en el sistema inmune: hipersensibilidad.

Infecciones e infestaciones: herpes zoster.

Trastornos en el metabólicos: anorexia, descenso y aumento del apetito, deshidratación, diabetes mellitus, hipercolesterolemia, hiperglicemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipocalcemia, descenso y aumento de peso.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo: artritis, entumecimiento de las articulaciones, inflamación de las articulaciones, espasmos/rigidez/debilidad muscular, dolor o entumecimiento musculoesquelético, mialgia.

Trastornos del sistema nervioso: alteraciones del gusto, trastornos del equilibrio, accidentes cerebrovasculares, síndrome Guillain-Barré, dolor de cabeza, hemiparesia, hipoestesia, hiposmia, infarto lacunar, letargia, insuficiencia mental, migraña, parestesia, somnolencia, accidente isquémico transitorio, temblores.

Trastornos psiquiátricos: agitación, ansiedad, depresión, insomnio, irritabilidad, descenso en la libido, nerviosismo, ataque de pánico, cambio en la personalidad.

Trastornos renales y urinarios: hematuria, nefrolitiasis, polaquiuria, proteinuria, falla renal, insuficiencia renal, urgencia, incontinencia.

Cambios en el sistema reproductivo y en los pechos: dolor mamario, disfunción eréctil, ginecomastia.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales: bronquitis, tos, disnea, epistaxis, sequedad nasal, hipersecreción de senos paranasales, edema faríngeo, congestión del tracto respiratorio, estornudos, irritación en la garganta, infección en el tracto respiratorio superior.

Trastornos del tejido de la piel y subcutáneo: alopecia, angioedema, dermatitis, dermografismo, equimosis, eczema, cambios en el color de cabello, crecimiento anormal del cabello, hiperhidrosis, piel escamosa, Petequias, fotosensibilidad, prurito, púrpura, decoloración de la piel/pigmentación alterada, lesión en la piel, olor anormal en la piel, urticaria.

Trastornos vasculares: eritema, calores, hipertensión, hipotensión.

Parámetros de laboratorio: tiempo de tromboplastina parcial activado, creatina elevada, descenso del bicarbonato, sodio elevado, EEG anormal, glucosa elevada, colesterol elevado, triglicéridos elevados, amilasa elevada, potasio elevado, TSH elevada, disminución en el recuento de plaquetas, disminución en los hematocritos, disminución en la hemoglobina, MCV elevado, disminución del RBC, creatinina elevada, urea en sangre elevada, aumento de BUN/creatinina, creatina-fosfoquinasa (CPK) elevada, fosfatasa alcalina elevada, LDH elevado, PSA elevado, aumento y disminución de la diuresis, disminución del recuento linfocitario, disminución del recuento de neutrófilos, aumento/disminución de recuento de glóbulos blancos, prueba de coagulación anormal, lipoproteína de baja densidad (LDL) elevada, tiempo de protrombina prolongado, cilindros urinarios, orina con contenido de glóbulos blancos y proteínas positivo.


Seguridad cardiovascular

Los eventos y muertes cardiovasculares fueron adjudicados a uno de los puntos finales predefinidos del *Anti-Platelet Trialists' Collaborations* (APTC) (muerte cardiovascular, infarto de miocardio no fatal y accidente cerebrovascular no fatal) en los estudios complementarios controlados aleatorios a largo plazo. En los estudios controlados aleatorizados de fase 3, las incidencias de eventos adjudicados por APTC por cada 100 paciente/año de exposición fueron: Placebo 0 (95% CI 0,00-6,16), febuxostat 40mg 0 (95% CI 0,00-1,08), febuxostat 80 mg 1,09 (95% CI 0,44-2,24), y alopurinol 0,60 (95% CI 0,16-1,53).

En los estudios de extensión a largo plazo, las incidencias de eventos adjudicados por APTC fueron: febuxostat 80mg 0,97 (95% CI 0,57-1,56), y alopurinol 0,58 (95% CI 0,02-3,24).

En general, se observó una tasa mayor de eventos APTC con febuxostat que en pacientes tratados con alopurinol. No se ha establecido una relación casual con febuxostat. Controlar signos y síntomas de infarto de miocardio (IM) y accidentes cerebrovasculares.

SOBREDOSIFICACION


IVAX Argentina S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACEUTICA
Directora Técnica


IVAX Argentina S.A.
ALFREDO WEBER
Gerente General
Apostado

TEVA
Miembro del Grupo Teva

IVAX

6619



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

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano, o comunicarse con los centros de Toxicología: Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (01) 4982-6666/2247; Hospital Posadas (01) 46546648 / 4658-7777

PRESENTACION

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

MODO DE CONSERVACION

Conservar en su envase original a temperatura no mayor a 30°C.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°.....

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

Directora Técnica: Rosana B. Colombo (Farmacéutica)

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Fecha de la última revisión:.....


IVAX Argentina S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica


IVAX Argentina S.A.
ALFREDO WEBER
Gerente General
Apoderado

TEVA
Miembro del Grupo Teva



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

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente N°: 1-0047-0000-006294-10-7

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición N° 6619, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite N° 1.2.1. , por IVAX ARGENTINA S.A., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: DUTRINOL.

Nombre/s genérico/s: FEBUXOSTAT.

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: JUAN J. CASTELLI 6701, CIUDAD DE BUENOS AIRES.

5.

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

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: DUTRINOL .

Clasificación ATC: M04AA03 .

7



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

Indicación/es autorizada/s : INDICADO PARA EL TRATAMIENTO CRONICO DE HIPERURICEMIA EN PACIENTES CON GOTA. NO SE RECOMIENDA EL USO DE DUTRINOL PARA EL TRATAMIENTO DE LA HIPERURICEMIA ASINTOMÁTICO.

Concentración/es: 40.00 MG de FEBUXOSTAT.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual :

Genérico/s: FEBUXOSTAT 40.00 MG.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 4.50 MG, CROSCARMELOSA SODICA 4.50 MG, LAURIL SULFATO DE SODIO 5.60 MG, PVP K30 5.65 MG, POLIVINILPIRROLIDONA RETICULADA 5.75 MG, ALMIDON DE MAIZ 60.00 MG, AMARILLO DE QUINOLEINA L.A. 30% 0.18 MG, CELLACTOSE 80 99.00 MG, OPADRY II 85 F 28751 8.80 MG, LACA ALUMINICA AZUL BRILLANTE 30 POR CIENTO 0.02 MG.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER AL / PVC- PCTFE

Presentación: POR 15, 30, 60, 500 Y 1000 COMPRIMIDOS (LOS DOS ÚLTIMOS DE USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO).

Contenido por unidad de venta: POR 15, 30, 60, 500 Y 1000 COMPRIMIDOS (LOS DOS ÚLTIMOS DE USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO).

Período de vida Útil: 24 meses



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

Forma de conservación: TEMPERATURA HASTA 30°C. PROTEGER DE LA LUZ;
hasta: 30 °C..

Condición de expendio: BAJO RECETA.

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (2).

Nombre Comercial: DUTRINOL .

Clasificación ATC: M04AA03 .

Indicación/es autorizada/s : INDICADO PARA EL TRATAMIENTO CRONICO DE
HIPERURICEMIA EN PACIENTES CON GOTA. NO SE RECOMIENDA EL USO DE
DUTRINOL PARA EL TRATAMIENTO DE LA HIPERURICEMIA
ASINTOMÁTICO.

Concentración/es: 80.00 MG de FEBUXOSTAT.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual :

Genérico/s: FEBUXOSTAT 80.00 MG.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 9.00 MG, CROSCARMELOSA SODICA
9.00 MG, LAURIL SULFATO DE SODIO 11.20 MG, PVP K30 11.30 MG,
POLIVINILPIRROLIDONA RETICULADA 11.50 MG, ALMIDON DE MAIZ 120.00
MG, AMARILLO DE QUINOLEINA L.A. 30% 0.30 MG, CELLACTOSE 80 198.00
MG, OPADRY II 85 F 28751 17.57 MG, LACA ALUMINICA AZUL BRILLANTE 30
POR CIENTO 0.13 MG.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.



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

Envase/s Primario/s: BLISTER AL / PVC- PCTFE

Presentación: POR 15, 30, 60, 500 Y 1000 COMPRIMIDOS (LOS DOS ÚLTIMOS DE USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO).

Contenido por unidad de venta: POR 15, 30, 60, 500 Y 1000 COMPRIMIDOS (LOS DOS ÚLTIMOS DE USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO).

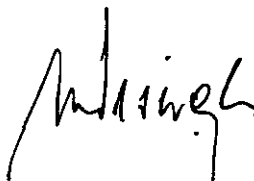
Período de vida Útil: 24 meses.

Forma de conservación: TEMPERATURA HASTA 30 °C. PROTEGER DE LA LUZ.;
hasta: 30 °C..

Condición de expendio: BAJO RECETA.

Se extiende a IVAX ARGENTINA S.A. el Certificado N° 55855, en la
Ciudad de Buenos Aires, a los _____ días del mes de 26 OCT 2010 de _____,
siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) N°: **6619**


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