



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

2010. "Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

DISPOSICIÓN Nº 5373

BUENOS AIRES, 16 SEP 2010

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-000777-10-8 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones GADOR 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. 3° del Decreto 150/92 (T.O. Decreto 177/93).

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

Que consta la evaluación técnica producida por el Instituto Nacional de Medicamentos, en la que informa que el producto estudiado reúne los requisitos técnicos que

[Firma]



2010. "Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

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

DISPOSICIÓN N°

5373

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 del Decreto 425/10.

Por ello;

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE



2010. "Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

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

DISPOSICIÓN N°

5373

MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1° - 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 FEBUXTATy nombre/s genérico/s FEBUXOSTAT, la que será elaborada en la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite N° 1.2.1 , por GADOR 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 2° - Autorízase 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 3° - 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 4° - En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO N° _____, con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTICULO 5° - Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los

[Handwritten signature]



2010. "Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

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

DISPOSICIÓN N°

5 3 7 3

finés de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

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

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

EXPEDIENTE N°:1-0047-0000-000777-10-8

DISPOSICIÓN

5 3 7 3

Orsingher
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*

2010. "Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS DE LA ESPECIALIDAD
MEDICINAL INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE

DISPOSICIÓN ANMAT N°: 5575

Nombre comercial: FEBUXTAT

Nombre/s genérico/s: FEBUXOSTAT

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: DARWIN 426, C.A.B.A.

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

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (1).

Nombre Comercial: FEBUXTAT 40.

Clasificación ATC: M04AA03.

Indicación/es autorizada/s: TRATAMIENTO CRONICO DE LA HIPERURICEMIA EN PACIENTES CON GOTA.

Concentración/es: 40 MG de FEBUXOSTAT.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual :

Genérico/s: FEBUXOSTAT 40 MG.

15
5
8



2010. "Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

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

Excipientes: CROSCARMELOSA SODICA 7.8 MG, LACTOSA MONOHIDRATO 130 MG, POVIDONA K 25 10.4 MG, SILICA COLOIDAL ANHIDRA 0.65 MG, CELULOSA MICROCRISTALINA PH 101 42.55 MG, CELULOSA MICROCRISTALINA PH 102 26 MG, ESTEARATO DE MAGNESIO VEGETAL 2.6 MG, OPADRY YS-7003-BLANCO 4.8825 MG, OXIDO DE HIERRO AMARILLO 0.1 MG, OPAGLOS GS-2-0700 0.1175 MG.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.

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

Presentación: 14, 15, 28, 30, 56, 60, 100, 500 y 1000 comprimidos recubiertos siendo los dos últimos para uso hospitalario exclusivo.

Contenido por unidad de venta: 14, 15, 28, 30, 56, 60, 100, 500 y 1000 comprimidos recubiertos siendo los dos últimos para uso hospitalario exclusivo.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: TEMPERATURA AMBIENTE, PROTEGER DE LA LUZ; desde: 15 °C. hasta: 30 °C.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (2).

Nombre Comercial: FEBUXTAT 80.

Clasificación ATC: M04AA03.

Indicación/es autorizada/s: TRATAMIENTO CRONICO DE LA HIPERURICEMIA EN



2010. "Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

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

PACIENTES CON GOTA.

Concentración/es: 80 MG de FEBUXOSTAT.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: FEBUXOSTAT 80 MG.

Excipientes: CROSCARMELOSA SODICA 15.6 MG, LACTOSA MONOHIDRATO 260 MG, OXIDO DE HIERRO AMARILLO 0.2 MG, POVIDONA K 25 20.8 MG, SILICA COLOIDAL ANHIDRA 1.3 MG, CELULOSA MICROCRISTALINA PH 101 85.1 MG, CELULOSA MICROCRISTALINA PH 102 52 MG, OPAGLOS GS-2-0700 0.035 MG, OPADRY YS-1-7003-BLANCO 9.765 MG, ESTEARATO DE MAGNESIO VEGETAL 5.2 MG.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL.

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

Presentación: 14, 15, 28, 30, 56, 60, 100, 500 y 1000 comprimidos recubiertos siendo los dos últimos para uso hospitalario exclusivo.

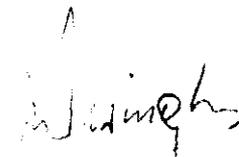
Contenido por unidad de venta: 14, 15, 28, 30, 56, 60, 100, 500 y 1000 comprimidos recubiertos siendo los dos últimos para uso hospitalario exclusivo.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: TEMPERATURA AMBIENTE, PROTEGER DE LA LUZ; desde: 15 °C. hasta: 30 °C.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

DISPOSICIÓN N°: 5 3 7 3


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

2010. "Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

ANEXO II

TEXTO DEL/LOS RÓTULO/S Y PROSPECTO/S AUTORIZADO/S
DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE

DISPOSICIÓN ANMAT N° 5373

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



5373

Proyecto de rotulo

F E B U X T A T 40
Febuxostat 40 mg
Comprimidos Recubiertos
Venta Bajo Receta

Industria Argentina

Contenido: 14 comprimidos recubiertos

Composición

Cada comprimido recubierto de Febuxtat 40 contiene:

| | |
|------------------------------|------------|
| FEBUXOSTAT | 40,000 mg |
| LACTOSA MONOHIDRATO | 130,000 mg |
| CELULOSA MICROCRISTAL.PH 101 | 42,550 mg |
| POVIDONA K-25 | 10,400 mg |
| CROSCARAMELOSA SÓDICA | 7,800 mg |
| CELULOSA MICROCRISTAL PH 102 | 26,000 mg |
| SILICA COLOIDAL ANHIDRA | 0,650 mg |
| MAGNESIO ESTEARATO VEGETAL | 2,600 mg |
| OPADRY Y S-1 7003 BLANCO | 4,8825 mg |
| ÓXIDO DE HIERRO AMARILLO | 0,1000 mg |
| OPAGLOS GS-2-0700 | 0,0175 mg |

Posología: según prescripción médica

Lote N°

Fecha de vencimiento:

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO:

Conservar en su envase original a temperatura entre 15 y 30 °C.

"MANTENER ESTE MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS"

GADOR S.A.

Darwin 429, C1414CUI Buenos Aires. Teléfono: 4858-9000.

Directora Técnica: Olga N. Greco, Farmacéutica

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°

Nota: igual rotulo llevaran las presentaciones conteniendo 15, 28,30, 56, 60, 100, 500 y 1000; siendo los dos últimos de uso hospitalario.

GADOR S.A.
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 5557

GADOR S.A.
ADELMO C. FERRARI
APODERADO
D.N.N. 4.694.686

5373



Proyecto de rotulo

F E B U X T A T 80
Febuxostat 80 mg
Comprimidos Recubiertos
Venta Bajo Receta

Industria Argentina

Contenido: 14 comprimidos recubiertos

Composicion

Cada comprimido recubierto de Febuxat 80 contiene:

| | |
|------------------------------|------------|
| FEBUXOSTAT | 80,000 mg |
| LACTOSA MONOHIDRATO | 260,000 mg |
| CELULOSA MICROCRISTAL.PH 101 | 85,100 mg |
| POVIDONA K-25 | 20,800 mg |
| CROSCAMELOSA SÓDICA | 15,600 mg |
| CELULOSA MICROCRISTAL.PH 102 | 52,000 mg |
| SILICA COLOIDAL ANHIDRA | 1,300 mg |
| MAGNESIO ESTEARATO VEGETAL | 5,200 mg |
| OPADRY Y S-1 7003 BLANCO | 9,7650 mg |
| ÓXIDO DE HIERRO AMARILLO | 0,2000 mg |
| OPAGLOS GS-2-0700 | 0,0350 mg |

Posología: según prescripción médica

Lote N°

Fecha de vencimiento:

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO:

Conservar en su envase original a temperatura entre 15 y 30 °C.

"MANTENER ESTE MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS"

GADOR S.A.

Darwin 429, C1414CUI Buenos Aires. Teléfono: 4858-9000.

Directora Técnica: Olga N. Greco, Farmacéutica

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°

Nota: igual rotulo llevaran las presentaciones conteniendo 15, 28,30,56, 60, 100, 500 y 1000; siendo los dos últimos de uso hospitalario.

GADOR S.A.
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 9357

GADOR S.A.
ADELMO F. ABENTAGAR
APODERADO
D.N.I.: 4.094.088

Proyecto de prospecto interior de envase.

5373



F E B U X T A T

Febuxostat 40 y 80 mg

Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta

Industria Argentina

COMPOSICION

Cada comprimido recubierto de FEBUXTAT 40 contiene:

| | |
|--------------------------------------|------------|
| FEBUXOSTAT | 40,000 mg |
| LACTOSA MONOHIDRATO | 130,000 mg |
| CELULOSA MICROCRISTALINA PH101 | 42,550 mg |
| POVIDONA K-25..... | 10,400 mg |
| CROSCARMELOSA SÓDICA..... | 7,800 mg |
| CELULOSA MICROCRISTALINA PH102 | 26,000 mg |
| SILICA COLOIDAL ANHIDRA | 0,650 mg |
| MAGNESIO ESTEARATO VEGETAL..... | 2,600 mg |
| OPADRY Y S-1 7003 BLANCO | 4,8825 mg |
| ÓXIDO DE HIERRO AMARILLO..... | 0,1000 mg |
| OPAGLOS GS-2-0700 | 0,0175 mg |

Cada comprimido recubierto de FEBUXTAT 80 contiene:

| | |
|--------------------------------------|------------|
| FEBUXOSTAT | 80,00 mg |
| LACTOSA MONOHIDRATO | 260,000 mg |
| CELULOSA MICROCRISTALINA PH101 | 85,100 mg |
| POVIDONA K-25..... | 20,800 mg |
| CROSCARMELOSA SÓDICA..... | 15,600 mg |

GADOR S.A.
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 9987

GADOR S.A.
ABELMO F. ABENIACAR
APODERADO
D.N.I.: 4.094.086



| | |
|--------------------------------------|-----------|
| CELULOSA MICROCRISTALINA PH102 | 52,000 mg |
| SILICA COLOIDAL ANHIDRA | 1,300 mg |
| MAGNESIO ESTEARATO VEGETAL..... | 5,200 mg |
| OPADRY Y S-1 7003 BLANCO | 9,7650 mg |
| ÓXIDO DE HIERRO AMARILLO..... | 0,2000 mg |
| OPAGLOS GS-2-0700 | 0,0350 mg |

ACCION TERAPEUTICA

Inhibidor de la xantina oxidasa.

INDICACIONES

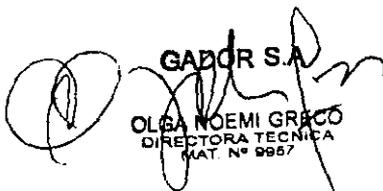
Tratamiento crónico de la hiperuricemia en pacientes con gota.

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 C₁₆H₁₆N₂O₃S.

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.

GADOR S.A.

 OLGA NOEMI GRECO
 DIRECTORA TECNICA
 (MAT. N° 9957)

G A D O R S. A.
 ADELMO F. ABEMACAR
 D.N. 



En sujetos sanos normales y en pacientes con gota, febuxostat no demostró alterar el intervalo QTc (repolarización cardiaca), 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 ± 0,6 mcg por ml y de 2,6 ± 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.


GADOP SA
OLGA NEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 9957


ADELMO F. ABENIACAR
APODERADO
D.N.I.: 4.094.086

5373



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).


GADOR S.A.
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TECNICA
MAT N° 9957

GADOR S.A.

ADELMO F. ABENIACAR
APODERADO
D.N.I.: 4.094.086



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.

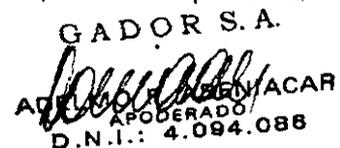
Farmacocinética en poblaciones especiales

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,


GADOR S.A.
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 9857

GADOR S.A.

APODERADO
D.N.I.: 4.094.088

5373



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.

GADOR S.A.
OLGA NOEMÍ GREGO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 9957

GADOR S.A.
ADELMO CABENIACAR
APODERADO
D.N.I.: 4.094.086

5373



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.

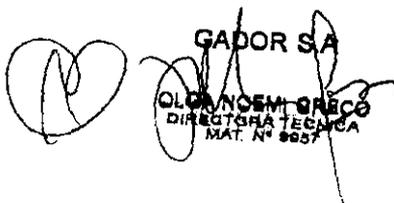
La administración de febuxostat puede realizarse independientemente del empleo de antiácidos o del horario de las comidas.

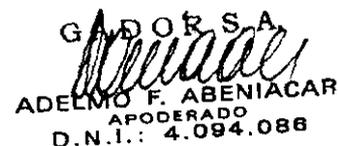
Poblaciones Especiales

No es necesario ajustar la dosis de febuxostat cuando se lo administre a pacientes con disfunción renal (leve a moderada) o hepática (leve a moderada).

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 provoca la movilización del urato de los depósitos tisulares. Por ello, se


GADOR SA
OLAF NÖEM GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 9657


GADOR SA
ADELMO F. ABENIACAR
APODERADO
D.N.I.: 4.094.088

5373



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, mercaptopurina o teofilina.

Hipersensibilidad a algunos de los componentes de FEBUXTAT®.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Exacerbación de la Gota

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

Eventos Cardiovasculares

Una mayor incidencia de eventos tromboembólicos cardiovasculares (accidentes cerebrovasculares no fatales, infartos miocárdicos no fatales y muertes por causas cardiovasculares), se registró en estudios controlados en pacientes tratados con febuxostat (0,74 por cada 100 pacientes-año [IC 95% 0,36 – 1,37]) en relación a aquellos tratados con allopurinol (0,60 por cada 100 pacientes-año [IC 95% 0,16 – 1,53]). No se ha establecido una relación causal con febuxostat. Controlar al paciente para detectar cualquier posible signo o síntoma de infarto de miocardio (IM) o accidente cerebrovascular (ACV).

Elevación de las Enzimas Hepáticas


GADOR S.A.
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT N° 9967


GADOR S.A.
ADELMO F. ABENIÁCAR
APODERADO
D.N.I.: 4.094.086

8373



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).

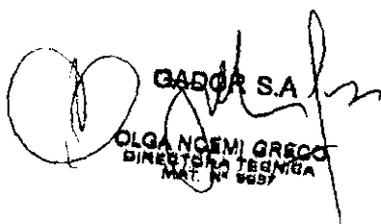
Carcinogenia, mutagenia y daño a la fertilidad

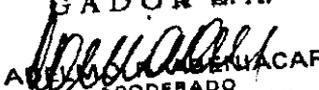
Carcinogenia: En estudios con animales, se observó una mayor incidencia de papiloma de células de transición y carcinoma vesical, con dosis muy superiores a la dosis máxima recomendada de 80 mg/día en seres humanos; 24 mg/kg en ratas macho y 18,75 mg/kg en ratonas. Las neoplasias vesicales fueron secundarias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


GADOR S.A.
OLGA NEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 9697

GADOR S.A.

APODERADO
D.N.I.: 4.094.086

5 5 7 5



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.

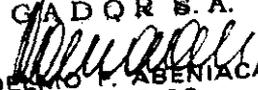
Lactancia

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.


GADOR S.A.
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 6867

GADOR S.A.

ADELMO F. ABENIACAR
APODERADO
D.N.I.: 4.094.088



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). Las 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

GADOR S.A.
OLGA NOEM GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT N° 988

GADOR S.A.
ADELDO E. ABENTACAR
APODERADO
D.N.I.: 4.094.086



No se recomienda el empleo de febuxostat en pacientes que presenten 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.

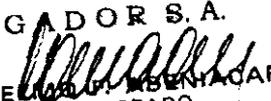
INTERACCIONES FARMACOLOGICAS

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.


GADOR S.A.
OLGA NEME GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 9457

GADOR S.A.

ADELINO BENEGAR
APODERADO
D.N.I.: 4.094.088



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

GADOR S.A.
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N.º 6987

GADOR S.A.
ADELDO J. ABENACAR
APODERADO
D.N.I.: 4.094.088

5 5 7 3



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

GADOR S.A.
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N.º 8987

GADOR S.A.
ADELMO F. ABENIACAR
APODERADO
D.N.I.: 4.094.088

5373



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

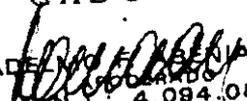
No se dispone de datos sobre la seguridad de febuxostat durante la quimioterapia citotóxica. No se llevaron a cabo estudios de interacciones farmacológicas de febuxostat con agentes antineoplásicos.

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%).


GADOR S.A.
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 19557

GADOR S.A.

ADELINA BENJACAR
U.N.I. 4.094.086



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.

GADOR S.A.

GADOR S.A.
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
M.A.T. N° 6667

ADELMO E. ABENIACAR
D.N. 1.103.554

5373



Musculoesqueléticos y tejido conjuntivo: dolor/ rigidez musculoesquelética, mialgia, espasmos/contracciones/tensión/debilidad musculares, 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

GADOR S.A.
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT 40 9957

GADOR S.A.
ADELINO E. RIVERA
FARMACAR
D.N.I.: 4.094.086

0373



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.

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.

GADOR S.A.
OLGA NOBIL ARECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 9967

GADOR S.A.
ADELMO F. ABENIGAR
APODERADO
D.N.I.: 4.094.086

5373



Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital 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.

PRESENTACION

Envases conteniendo 14, 15, 28, 30, 56, 60, 100, 500 y 1000 comprimidos recubiertos; siendo los dos últimos de uso hospitalario.

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO

Conservar a temperatura ambiente (entre 15 y 30°C).

INFORMACION PARA EL PACIENTE

FEBUXTAT® (Febuxostat) comprimidos recubiertos

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®?

FEBUXTAT® es un medicamento de venta bajo receta, que se emplea para reducir los niveles sanguíneos de ácido úrico en adultos con gota, y actúa mediante la inhibición de la xantina oxidasa.

GADOR SA
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TECNICA
MAT. N° 8887

GADOR SA
ADELMO F. ABENIACAR
APODERADO
D.N.I.: 4.094.086



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

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

- tiene problemas hepáticos o renales
- tiene antecedentes de enfermedad cardíaca o de accidente cerebrovascular
- está embarazada o planea quedar embarazada. No se sabe si febuxostat podría dañar a su bebé en gestación. Coméntele a su médico si está embarazada o proyectando quedar embarazada.
- 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 teofilina
- 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.
- 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.

GADOR S.A.

 OLGA NORMIS BRECO
 DIRECTORA TÉCNICA
 MAY 1987

GADOR S. A.

 ADELA F. ARENÁCAR
 D. M. FEBRU 1988

5373



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

¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de FEBUXTAT[®]?

Los efectos secundarios más comunes registrados con febuxostat incluyen:

- náuseas
- problemas hepáticos
- erupción
- exacerbaciones gotosas
- dolor articular

Se advertirá a los pacientes sobre los beneficios y riesgos potenciales de FEBUXTAT[®]. Sobre el potencial de FEBUXTAT[®] de exacerbar la gota, elevar las enzimas hepáticas y provocar eventos cardiovasculares adversos tras la iniciación del tratamiento. Para evitar las exacerbaciones gotosas, se deberá considerar la profilaxis concomitante con un agente AINE o colchicina. En estudios clínicos se registraron una pequeña cantidad de ataques cardíacos, accidentes cerebrovasculares y muertes relacionadas con el aparato cardiovascular. No se sabe con precisión si estos eventos fueron provocados por febuxostat. 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.

¿Cómo debo conservar FEBUXTAT[®]?

Conserve FEBUXTAT[®] a una temperatura de entre 15°-30° C.

"MANTENER ESTE MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS"

GADOR S.A.

Darwin 429 - C1414CUI - Buenos Aires - Teléfono: 4858-9000.

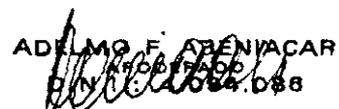
Directora Técnica: Olga N. Greco, Farmacéutica.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°:

Fecha de última revisión:


GADOR S.A.
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 9957

GADOR S.A.

ADOLFO F. BENYACAR
MAT. N° 1004.088



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

2010. "Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente Nº: 1-0047-0000-000777-10-8

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición Nº 5373, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite Nº 1.2.1. , por GADOR 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: FEBUXTAT

Nombre/s genérico/s: FEBUXOSTAT

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: DARWIN 426, C.A.B.A.

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

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (1).

Nombre Comercial: FEBUXTAT 40.

Clasificación ATC: M04AA03.

Indicación/es autorizada/s: TRATAMIENTO CRONICO DE LA HIPERURICEMIA EN PACIENTES CON GOTA.



2010. "Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

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

Concentración/es: 40 MG de FEBUXOSTAT.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual :

Genérico/s: FEBUXOSTAT 40 MG.

Excipientes: CROSCARMELOSA SODICA 7.8 MG, LACTOSA MONOHIDRATO 130 MG, POVIDONA K 25 10.4 MG, SILICA COLOIDAL ANHIDRA 0.65 MG, CELULOSA MICROCRISTALINA PH 101 42.55 MG, CELULOSA MICROCRISTALINA PH 102 26 MG, ESTEARATO DE MAGNESIO VEGETAL 2.6 MG, OPADRY YS-7003-BLANCO 4.8825 MG, OXIDO DE HIERRO AMARILLO 0.1 MG, OPAGLOS GS-2-0700 0.1175 MG.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.

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

Presentación: 14, 15, 28, 30, 56, 60, 100, 500 y 1000 comprimidos recubiertos siendo los dos últimos para uso hospitalario exclusivo.

Contenido por unidad de venta: 14, 15, 28, 30, 56, 60, 100, 500 y 1000 comprimidos recubiertos siendo los dos últimos para uso hospitalario exclusivo.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: TEMPERATURA AMBIENTE, PROTEGER DE LA LUZ; desde: 15 °C. hasta: 30 °C.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (2).



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

2010. "Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

Nombre Comercial: FEBUXTAT 80.

Clasificación ATC: M04AA03.

Indicación/es autorizada/s: TRATAMIENTO CRONICO DE LA HIPERURICEMIA EN PACIENTES CON GOTA.

Concentración/es: 80 MG de FEBUXOSTAT.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: FEBUXOSTAT 80 MG.

Excipientes: CROSCARMELOSA SODICA 15.6 MG, LACTOSA MONOHIDRATO 260 MG, OXIDO DE HIERRO AMARILLO 0.2 MG, POVIDONA K 25 20.8 MG, SILICA COLOIDAL ANHIDRA 1.3 MG, CELULOSA MICROCRISTALINA PH 101 85.1 MG, CELULOSA MICROCRISTALINA PH 102 52 MG, OPAGLOS GS-2-0700 0.035 MG, OPADRY YS-1-7003-BLANCO 9.765 MG, ESTEARATO DE MAGNESIO VEGETAL 5.2 MG.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL.

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

Presentación: 14, 15, 28, 30, 56, 60, 100, 500 y 1000 comprimidos recubiertos siendo los dos últimos para uso hospitalario exclusivo.

Contenido por unidad de venta: 14, 15, 28, 30, 56, 60, 100, 500 y 1000 comprimidos recubiertos siendo los dos últimos para uso hospitalario exclusivo.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: TEMPERATURA AMBIENTE, PROTEGER DE LA LUZ; desde:



2010. "Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

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

15 °C. hasta: 30 °C.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

Se extiende a GADOR S.A. el Certificado N° 55786, en la Ciudad de Buenos Aires, a los _____ días del mes de 16 SEP 2010 de _____, siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) N°: 5373

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