



"2012 - Año de Homenaje al Dr. D. MANUEL BELGRANO"

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

DISPOSICIÓN N° 5307

BUENOS AIRES, 06 SEP 2012

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-016476-11-1 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones MONTE VERDE 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.

5.
Que de la misma existe por lo menos un producto similar autorizado para su consumo público en el mercado interno de Estados Unidos, país integrante del Anexo I del Decreto 150/92 (t.o. Decreto 177/93).

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley

AP



“2012 - Año de Homenaje al Dr. D. MANUEL BELGRANO”

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

DISPOSICIÓN N° 5307

16.463 y los Decretos 9763/64, 1890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

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

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

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

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

Que los datos identificatorios característicos a ser transcritos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del

5

4



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

"2012 - Año de Homenaje al Dr. D. MANUEL BELGRANO"

DISPOSICIÓN N°

5307

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 los Decretos 1490/92 y 425/10.

Por ello;

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

DISPONE:

ARTICULO 1º- Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial FEBUDAN y 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 MONTE



"2012 - Año de Homenaje al Dr. D. MANUEL BELGRANO"

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

DISPOSICIÓN N° 5307

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

ARTICULO 4º - En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: "ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO N°...", con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

0.
ARTICULO 5º- Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

X ✓



"2012 - Año de Homenaje al Dr. D. MANUEL BELGRANO"

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

DISPOSICIÓN N° 5307

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 N°:1-0047-0000-016476-11-1

DISPOSICIÓN N°: **5307**

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



"2012 - Año de Homenaje al Dr. D. MANUEL BELGRANO"

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

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS DE LA ESPECIALIDAD
MEDICINAL INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE DISPOSICIÓN ANMAT Nº

5307

Nombre comercial: FEBUDAN.

Nombre/s genérico/s: FEBUXOSTAT.

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: 1) RUTA NACIONAL Nº 40 ENTRE CALLES 7 Y 8, VILLA
ABERASTAIN, POCITO, PROVINCIA DE SAN JUAN, ARGENTINA (MONTE VERDE
SA) - 2) ACONDICIONAMIENTO SECUNDARIO ALTERNATIVO: RUTA 8 KM
17.500, ZONA AMERICA, LOCAL 320, 323, 325A, 325B Y 326, MONTEVIDEO,
URUGUAY (ADIUM PHARMA SA).

S.

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

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: FEBUDAN.

Clasificación ATC: M04AA03.

R



"2012 - Año de Homenaje al Dr. D. MANUEL BELGRANO"

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

5 3 0 7

Indicación/es autorizada/s: TRATAMIENTO DE LA HIPERURICEMIA CRONICA EN PACIENTES GOTOSOS - NO ESTA RECOMENDADO PARA EL TRATAMIENTO DE LA HIPERURICEMIA ASINTOMÁTICA.

Concentración/es: 40 mg de FEBUXOSTAT.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: FEBUXOSTAT 40 mg.

Excipientes: LACA ALUMINICA AMARILLO DE QUINOLINA 0.575 mg, ESTEARATO DE MAGNESIO 2.6 mg, LACTOSA 102.3323 mg, TALCO 0.8 mg, DIOXIDO DE TITANIO 0.9 mg, POLIETILENGLICOL 1.6 mg, HIDROXIPROPILMETILCELULOSA 7.7 mg, CROSCARMELOSA SODICA 8 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA 101.4 mg, DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 2 mg, OXIDO DE HIERRO NEGRO 0.0152 mg, LACA ALUMINICA AZUL BRILLANTE 0.0775 mg.

Origen del producto: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO.

Vía/s de administración: ORAL.

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

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 10, 20, 30 Y 60 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 10, 20, 30 Y 60 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Período de vida útil: 24 MESES.



"2012 - Año de Homenaje al Dr. D. MANUEL BELGRANO"

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

5 3 0 7

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

Condición de expendio: BAJO RECETA.

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: FEBUDAN.

Clasificación ATC: M04AA03.

Indicación/es autorizada/s: TRATAMIENTO DE LA HIPERURICEMIA CRONICA EN PACIENTES GOTOSOS - NO ESTA RECOMENDADO PARA EL TRATAMIENTO DE LA HIPERURICEMIA ASINTOMÁTICA.

Concentración/es: 80 mg de FEBUXOSTAT.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: FEBUXOSTAT 80 mg.

Excipientes: LACA ALUMINICA AMARILLO DE QUINOLINA 1.15 mg, ESTEARATO DE MAGNESIO 5.2 mg, LACTOSA 204.6646 mg, TALCO 1.6 mg, DIOXIDO DE TITANIO 1.8 mg, POLIETILENGLICOL 3.2 mg, HIDROXIPROPILMETILCELULOSA 15.4 mg, CROSCARMELOSA SODICA 16 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA 202.8 mg, DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 4 mg, OXIDO DE HIERRO NEGRO 0.0304 mg, LACA ALUMINICA AZUL BRILLANTE 0.155 mg.

Origen del producto: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO.

Vía/s de administración: ORAL.



"2012 - Año de Homenaje al Dr. D. MANUEL BELGRANO"

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

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

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 10, 20, 30 Y 60 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 10, 20, 30 Y 60 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Período de vida útil: 24 MESES.

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

Condición de expendio: BAJO RECETA.

DISPOSICIÓN N°: **5307**

M
S


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



"2012 - Año de Homenaje al Dr. D. MANUEL BELGRANO"

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

ANEXO II

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

DISPOSICIÓN ANMAT Nº **5307**

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

5307



PROYECTO DE ROTULO

FEBUDAN
FEBUXOSTAT
Comprimidos Recubiertos 40 mg

INDUSTRIA ARGENTINA

VENTA BAJO RECETA

CONTENIDO: 10 comprimidos recubiertos

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA:

Cada comprimido recubierto de 40 mg contiene:

FEBUXOSTAT	40,0000 mg
Lactosa	102,3323 mg
Croscarmelosa sódica	8,0000 mg
Hidroxiopropilmetilcelulosa	7,7000 mg
Celulosa microcristalina	101,4000 mg
Dióxido de silicio coloidal	2,0000 mg
Estearato de magnesio	2,6000 mg
Poliétilenglicol	1,6000 mg
Talco	0,8000 mg
Dióxido de titanio (CI:77891)	0,9000 mg
Laca aluminica amarillo quinolina (CI:47005)	0,5750 mg
Laca aluminica azul brillante (CI:42090)	0,0775 mg
Oxido de hierro negro (CI:77499)	0,0152 mg

POSOLÓGIA:

Ver prospecto interno.

CONSERVACIÓN:

Almacenar a temperatura ambiente (15°C a 30°C).

VENCIMIENTO:

LOTE:

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD


CERTIFICADO NR.

LABORATORIO: MONTE VERDE S.A.

DOMICILIO: Ruta Nacional N° 40 entre 7 y 8, Villa Aberastain, Pocito, Prov. de San Juan, República Argentina.

DIRECTORA TÉCNICA: Dra. Marina Lorena Manzur, Farmacéutica.

NOTA: Igual texto se utilizará para las presentaciones de 20, 30 y 60 comprimidos recubiertos


MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ARLISAP
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 14143
C.N. 22.520.728


MONTE VERDE S.A.
GABRIELA MANZUR
APROBADA

5307



PROYECTO DE ROTULO

FEBUDAN
FEBUXOSTAT
Comprimidos Recubiertos 40 mg

INDUSTRIA ARGENTINA

VENTA BAJO RECETA

CONTENIDO: 10 comprimidos recubiertos

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA:

Cada comprimido recubierto de 40 mg contiene:

FEBUXOSTAT	40,0000 mg
Lactasa	102,3323 mg
Croscarmelosa sódica	8,0000 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa	7,7000 mg
Celulosa microcristalina	101,4000 mg
Dióxido de silicio coloidal	2,0000 mg
Estearato de magnesio	2,6000 mg
Poliethylenglicol	1,6000 mg
Talco	0,8000 mg
Dióxido de titanio (CI:77891)	0,9000 mg
Laca aluminica amarillo quinolina (CI:47005)	0,5750 mg
Laca aluminica azul brillante (CI:42090)	0,0775 mg
Oxido de hierro negro (CI:77499)	0,0152 mg

POSOLOGÍA:

Ver prospecto interno.

CONSERVACIÓN:

Almacenar a temperatura ambiente (15°C a 30°C).

VENCIMIENTO:

LOTE:

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD


CERTIFICADO NR.

LABORATORIO: MONTE VERDE S.A.

DOMICILIO: Ruta Nacional N° 40 entre 7 y 8, Villa Aberastain, Pocito, Prov. de San Juan, República Argentina.

DIRECTORA TÉCNICA: Dra. Marina Lorenza Manzur, Farmacéutica.

NOTA: Igual texto se utilizará para las presentaciones de 20, 30 y 60 comprimidos recubiertos


MONTE VERDE S.A.
BOPIN M. ADUSAP
Cg. Directora Técnica
M.M. N° 41943
R. 2/8/2013


MONTE VERDE S.A.
MINISTERIO DE SALUD
ARROZALSA

5307



PROYECTO DE ROTULO

FEBUDAN
FEBUXOSTAT
Comprimidos Recubiertos 40 mg

INDUSTRIA ARGENTINA

VENTA BAJO RECETA

CONTENIDO: 10 comprimidos recubiertos

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA:

Cada comprimido recubierto de 40 mg contiene:

FEBUXOSTAT	40,0000 mg
Lactosa	102,3323 mg
Croscarmelosa sódica	8,0000 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa	7,7000 mg
Celulosa microcristalina	101,4000 mg
Dióxido de silicio coloidal	2,0000 mg
Estearato de magnesio	2,6000 mg
Polietilenglicol	1,6000 mg
Talco	0,8000 mg
Dióxido de titanio (CI:77891)	0,9000 mg
Laca aluminica amarillo quinolina (CI:47005)	0,5750 mg
Laca aluminica azul brillante (CI:42090)	0,0775 mg
Oxido de hierro negro (CI:77499)	0,0152 mg

POSOLÓGIA:

Ver prospecto interno.

CONSERVACIÓN:

Almacenar a temperatura ambiente (15°C a 30°C).

VENCIMIENTO:

LOTE:

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD


CERTIFICADO NR.

LABORATORIO: MONTE VERDE S.A.

DOMICILIO: Ruta Nacional Nº 40 entre 7 y 8, Villa Aberastain, Pocito, Prov. de San Juan, República Argentina.

DIRECTORA TÉCNICA: Dra. Marina Lorena Manzur, Farmacéutica.

NOTA: Igual texto se utilizará para las presentaciones de 20, 30 y 60 comprimidos recubiertos


MONTE VERDE S.A.
SOPA M. ADUSAP
C/ Casapapa Teo 14
Mail SAN 34543
A. 22.6.2012


MONTE VERDE S.A.
SOPA M. ADUSAP
C/ Casapapa Teo 14
Mail SAN 34543
A. 22.6.2012

**PROYECTO DE ROTULO**

FEBUDAN
FEBUXOSTAT
Comprimidos Recubiertos 80 mg

INDUSTRIA ARGENTINA

VENTA BAJO RECETA

CONTENIDO: 10 comprimidos recubiertos

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA:

Cada comprimido recubierto de 80 mg contiene:

FEBUXOSTAT	80,0000 mg
Lactosa	204,6646 mg
Croscarmelosa sódica	16,0000 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa	15,4000 mg
Celulosa microcristalina	202,8000 mg
Dióxido de silicio coloidal	4,0000 mg
Estearato de magnesio	5,2000 mg
Polietilenglicol	3,2000 mg
Talco	1,6000 mg
Dióxido de titanio (CI:77891)	1,8000 mg
Laca aluminica amarillo quinolina (CI:47005)	1,1500 mg
Laca aluminica azul brillante (CI:42090)	0,1550 mg
Oxido de hierro negro (CI:77499)	0,0304 mg

POSOLOGÍA:

Ver prospecto interno.

CONSERVACIÓN:

Almacenar a temperatura ambiente (15°C a 30°C).

VENCIMIENTO:**LOTE:****MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.****ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD****CERTIFICADO NR.****LABORATORIO: MONTE VERDE S.A.****DOMICILIO:** Ruta Nacional N° 40 entre 7 y 8, Villa Aberastain, Pocito, Prov. de San Juan, República Argentina.**DIRECTORA TÉCNICA:** Dra. Marina Lorena Manzur, Farmacéutica.**NOTA:** Igual texto se utilizará para las presentaciones de 20, 30 y 60 comprimidos recubiertos


MONTE VERDE S.A.
BOLSA DE AGENCIAS
Co-Dirección Técnica
MOR MAC 94163
CUI 27529 779


MONTE VERDE S.A.
UNIDAD MEDICAL ARGENTINA S.A.
APODERADA

5307



PROYECTO DE ROTULO

**FEBUDAN
FEBUXOSTAT
Comprimidos Recubiertos 80 mg**

INDUSTRIA ARGENTINA

VENTA BAJO RECETA

CONTENIDO: 10 comprimidos recubiertos

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA:

Cada comprimido recubierto de 80 mg contiene:

FEBUXOSTAT	80,0000 mg
Lactosa	204,6646 mg
Croscarmelosa sódica	16,0000 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa	15,4000 mg
Celulosa microcristalina	202,8000 mg
Dióxido de silicio coloidal	4,0000 mg
Estearato de magnesio	5,2000 mg
Polietilenglicol	3,2000 mg
Talco	1,6000 mg
Dióxido de titanio (CI:77891)	1,8000 mg
Laca aluminica amarillo quinolina (CI:47005)	1,1500 mg
Laca aluminica azul brillante (CI:42090)	0,1350 mg
Oxido de hierro negro (CI:77499)	0,0304 mg

POSOLOGÍA:

Ver prospecto interno.

CONSERVACIÓN:

Almacenar a temperatura ambiente (15°C a 30°C).

VENCIMIENTO:

LOTE:

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD


CERTIFICADO NR.

LABORATORIO: MONTE VERDE S.A.

DOMICILIO: Ruta Nacional Nº 40 entre 7 y 8, Villa Aberastain, Pocito, Prov. de San Juan, República Argentina.

DIRECTORA TÉCNICA: Dra. Marina Lorena Manzur, Farmacéutica.

NOTA: Igual texto se utilizará para las presentaciones de 20, 30 y 60 comprimidos recubiertos


MONTE VERDE SA
SOFIA M. AGUIAR
C/ Directora Técnica
Móvil: 341 1512
R. 27. A. N. 21


MONTE VERDE SA
MONTAÑA BLANCA AVENIDA 700
MENDOZA

**PROYECTO DE ROTULO**

FEBUDAN
FEBUXOSTAT
Comprimidos Recubiertos 80 mg

INDUSTRIA ARGENTINA

VENTA BAJO RECETA

CONTENIDO: 10 comprimidos recubiertos

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA:

Cada comprimido recubierto de 80 mg contiene:

FEBUXOSTAT	80,0000 mg
Lactosa	204,6646 mg
Croscarmelosa sódica	16,0000 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa	15,4000 mg
Celulosa microcristalina	202,0000 mg
Dióxido de silicio coloidal	4,0000 mg
Estearato de magnesio	5,2000 mg
Polietilenglicol	3,2000 mg
Talco	1,6000 mg
Dióxido de titanio (CI:77891)	1,8000 mg
Laca aluminica amarillo quinolina (CI:47005)	1,1500 mg
Laca aluminica azul brillante (CI:42090)	0,1550 mg
Oxido de hierro negro (CI:77499)	0,0304 mg


POSOLÓGIA:

Ver prospecto interno.

CONSERVACIÓN:

Almacenar a temperatura ambiente (15°C a 30°C).

VENCIMIENTO:**LOTE:****MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.****ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD****CERTIFICADO NR.****LABORATORIO: MONTE VERDE S.A.****DOMICILIO:** Ruta Nacional N° 40 entre 7 y 8, Villa Aberastain, Pocho, Prov. de San Juan, República Argentina.**DIRECTORA TÉCNICA:** Dra. Marina Lorena Manzur, Farmacéutica.**NOTA:** Igual texto se utilizará para las presentaciones de 20, 30 y 60 comprimidos recubiertos


MONTE VERDE S.A.
SOPHA M. ABUSAF
Co-Directora Técnica
Mat. N° 14143
C.A. 22.831.026


MONTE VERDE S.A.
LABORATORIO DE FARMACIA
AV. BELLA AVENIDA 1700
BARRIO BELLA VISTA



PROYECTO DE PROSPECTO

**FEBUDAN
FEBUXOSTAT**
Comprimidos Recubiertos 40 mg - 80 mg

INDUSTRIA ARGENTINA

VENTA BAJO RECETA

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA:

Cada comprimido de 40 mg contiene:

FEBUXOSTAT	40,0000 mg
Lactosa	102,3323 mg
Croscarmelosa sódica	8,0000 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa	7,7000 mg
Celulosa microcristalina	101,4000 mg
Dióxido de silicio coloidal	2,0000 mg
Estearato de magnesio	2,6000 mg
Polietilenglicol	1,6000 mg
Talco	0,8000 mg
Dioxido de titanio (CI:77891)	0,9000 mg
Laca aluminica amarillo quinolina (CI:47005)	0,5750 mg
Laca aluminica azul brillante (CI:42090)	0,0775 mg
Oxido de hierro negro (CI:77499)	0,0152 mg

Cada comprimido de 80 mg contiene:

FEBUXOSTAT	80,0000 mg
Lactosa	204,6646 mg
Croscarmelosa sódica	16,0000 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa	15,4000 mg
Celulosa microcristalina	202,8000 mg
Dióxido de silicio coloidal	4,0000 mg
Estearato de magnesio	5,2000 mg
Polietilenglicol	3,2000 mg
Talco	1,6000 mg
Dioxido de titanio (CI:77891)	1,8000 mg
Laca aluminica amarillo quinolina (CI:47005)	1,1500 mg
Laca aluminica azul brillante (CI:42090)	0,1550 mg
Oxido de hierro negro (CI:77499)	0,0304 mg

ACCIÓN TERAPÉUTICA:


Antigotoso, inhibidor de la producción de ácido úrico.
Código ATC: M04AA03


INDICACIONES:

Tratamiento de la hiperuricemia crónica en pacientes gotosos.
No está recomendado para el tratamiento de la hiperuricemia asintomática.

ACCION FARMACOLOGICA:

Febuxostat es un inhibidor de la xantina oxidasa. 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.


MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAF
Co. Directora Técnica
MSE N° 14143
C.N. 25.521.10


MONTE VERDE S.A.
MARÍA A. VIDAL
MSE N° 14143
C.N. 25.521.10



FARMACOCINETICA:

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

Absorción: luego de la administración de dosis orales de febuxostat radiomarcado, la absorción es de por lo menos 49%; y las C_{max} se producen entre 1 y 1,5 horas, siendo la misma de aproximadamente $1,6 \pm 0,6 \mu\text{g/ml}$ y de $2,6 \pm 1,7 \mu\text{g/ml}$, luego de dosis orales múltiples de 40 mg y 80 mg una vez al día, respectivamente. La biodisponibilidad absoluta de febuxostat no ha sido estudiada.

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, febuxostat puede tomarse sin tener en cuenta el horario de las comidas.

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

Por lo tanto, febuxostat puede tomarse independientemente del empleo de antiácidos.

Distribución: el volumen de distribución medio aparente en estado de equilibrio dinámico (V_d/F) 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 por las enzimas UGT (uridina difosfato glucuronosiltransferasa), incluyendo UGT1A1, UGT1A3, UGT1A9 y UGT2B7, y por oxidación por las enzimas del citocromo P450 (CYP), incluyendo 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 de febuxostat (~35% de la dosis) y los metabolitos oxidativos, 67M-1 (~10% de la dosis), 67M-2 (~11% de la dosis) y 67M-4, un metabolito secundario del 67M-1 (~14% de la dosis).


Eliminación: se elimina por vía hepática y renal. Luego de una dosis oral de 80 mg (marcado con C^{14}), 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.

POSOLÓGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN:

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.


MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. AOUF
C/3 División Técnica
Mail No. 14143
Av. 27 de Mayo


MONTE VERDE S.A.
MARÍA INÉS AGUIRRE
APODOCADA



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/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 de las comidas o del empleo de antiácidos.

Poblaciones Especiales:

No es necesario ajustar la dosis de febuxostat cuando se lo administre a pacientes con disfunción renal leve a moderada. La dosis inicial recomendada es de 40 mg una vez al día. En aquellos pacientes que no se logren obtener 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 es necesario ajustar la dosis de febuxostat cuando se lo administre a pacientes con disfunción hepática leve a moderada.

Niveles de ácido úrico:

El testeo de los niveles séricos de ácido úrico para alcanzar un meta a menos de 6 mg/dl pueden comenzar a realizarse luego de 2 semanas de iniciado el tratamiento.

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 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 conocida a algunos de los componentes.

ADVERTENCIAS:

Exacerbación de la Gota

Después de iniciado el tratamiento, con frecuencia se registra un incremento de las crisis gotosas. Este aumento se debe a la reducción de los niveles séricos de ácido úrico que resulta en la movilización de urato de los depósitos tisulares.

Con el fin de prevenir ataques de gota cuando se inicia la terapia con febuxostat se recomienda utilizar un tratamiento profiláctico concurrente con un AINE o colchicina.


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. Se debe controlar al paciente para detectar cualquier posible signo o síntoma de infarto de miocardio (IM) o accidente cerebrovascular (ACV).

Elevación de las Enzimas Hepáticas

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

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


 MONTE VERDE S.A.
 SOLEDAD M. ADUSAP
 C.O. Comercio Exterior
 Mail P.O. 12143
 Tel: 22479771


 MONTE VERDE S.A.
 CARRERA 14 SUR, AV. 451/1 AU
 APOCADA



PRECAUCIONES:

Carcinogénesis, mutagénesis y alteraciones de la fertilidad

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 ratones hembras). Las neoplasias vesicales fueron secundarias a la formación de cálculos renales y vesicales.

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* de 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 hármster chino con y sin activación metabólica *in vitro*.

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

Toxicología en Animales

Estudios de toxicidad con animales revelaron formación de cálculos renales por depósito de cristales de xantina. Fue observado en un estudio de 12 meses en perros con dosis de 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 dosis de 48 mg/kg (aproximadamente 35 veces la exposición plasmática de seres humanos con 80 mg por día).

Embarazo:

Categoría C de la FDA

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/kg administradas durante la organogénesis en 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 periodo 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 periodo de lactancia.

Uso en pediatría

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

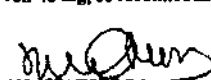
Uso en geriatría

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).

Pacientes con insuficiencia renal:

No es necesario ajustar la dosis de febuxostat en pacientes con disfunción renal leve o moderada (Clcr 30-89 ml por min).

La dosis inicial recomendada de febuxostat es de 40 mg una vez al día. Para aquellos pacientes que no logren niveles de uricemia inferiores a 6 mg/dl al cabo de 2 semanas de tratamiento con 40 mg, se recomienda la administración de 80 mg de febuxostat.


MONTE VERDE S.A.
SOLSA N. ABUSAP
C/O COMERCIO S.A.
MEX. S.A. 24142
A. 2004/09


MONTE VERDE S.A.
LUGAR LA BARRA, PUNTA
APOYECALTA



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

Pacientes con insuficiencia hepática:

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (Child-Pugh clase A o B). No se han realizado estudios en pacientes con insuficiencia hepática severa (Child-Pugh clase C), por lo tanto, se debe tener precaución en estos pacientes.

Hiperuricemia Secundaria

No se recomienda el empleo de febuxostat en pacientes que presenten un índice de formación de uratos significativamente elevado (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, sumeatar lo suficiente como para permitir la deposición en el tracto urinario.

Interacciones farmacológicas:

Agentes que son sustratos de la xantina oxidasa (XO):

Febuxostat es un inhibidor de la XO. Basado en un estudio de interacciones farmacológicas en sujetos sanos, febuxostat alteró el metabolismo de la teofilina (un sustrato de la XO) en los seres humanos. Por lo tanto, se debe tener precaución cuando se administre febuxostat con teofilina.

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

Agentes Antineoplásicos:

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

Estudios de interacción in vivo:

Con base en estudios de interacción farmacológica en sujetos sanos, febuxostat no tiene interacciones clínicamente significativas con colchicina, naproxeno, indometacina, hidroclorotiazida, warfarina o desipramina. Por lo tanto, febuxostat puede utilizarse junto con estos medicamentos.

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%), rash (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%).

Los mareos, fueron informados también en más del 1% de los sujetos tratados con febuxostat, aunque no con 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:

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


MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUL
Co-Directora Técnica
Mód. 407 14143
TEL: 27521174


MONTE VERDE S.A.
JAIME LA CRUZ, ACTUANTE
ARQ. 2002/0024



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

Oído y laberinto: sordera, tinnitus, vértigo.

Oculares: visión borrosa.

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

Generales y del sitio de administración: astenia, dolor/molestias pectorales, edema, fatiga, sensación anormal, trastornos de la marcha, síntomas pseudogripales, bulto, dolor, sed.

Hepatobiliares: colestiasis/colestitis, esteatosis hepática, hepatitis, hepatomegalia.

Sistema Inmunológico: hipersensibilidad.

Infecciones: herpes zóster.

Complicaciones de procedimientos médicos: contusión

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

Musculoesqueléticas y tejido conectivo: artritis, rigidez articular, inflamación articular, espasmos/contracciones/tensión/debilidad musculares dolor/ rigidez musculoesquelética, mialgia.

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

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

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

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

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

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

Vasculares: rubefacción, sofocos, hipertensión, hipotensión.

Parámetros de laboratorio: tiempo de tromboplastina parcial activado prolongado, creatina aumentada, bicarbonato disminuido, sodio elevado, EEG anormal, aumento de la glucosa, triglicéridos elevados, aumento de la amilasa, potasio aumentado, TSH aumentada, colesterol elevado, recuento plaquetario disminuido, hematocrito disminuido, hemoglobina disminuida, volumen globular medio elevado, recuento de glóbulos rojos disminuido, aumento de la uremia, creatinina elevada, relación BUN/creatinina, aumento de la creatinina, fosfatasas alcalina elevada, aumento de la LDH, antígeno prostático específico elevado, diuresis elevada/reducida, disminución de los linfocitos, disminución de los neutrófilos, leucocitos elevados/disminuidos, anomalías en las pruebas de coagulación, lipoproteínas de baja densidad (LDL) aumentadas, 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. Se debe controlar al paciente para detectar cualquier posible signo o síntoma de IAM o ACV.

Experiencia posterior a la comercialización:

Durante el uso después de la aprobación de febuxostat han sido identificadas reacciones adversas. Dado que estas reacciones son reportadas voluntariamente por una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de manera fiable su frecuencia o establecer una relación causal.

Trastornos del sistema inmunológico: anafilaxis, reacciones anafilácticas.


MONTE VERDE S.A.
 SOFIA M. ABDU
 C/ Dirección Técnica
 Mail: M.V. 14343
 T. 779.21.776


MONTE VERDE S.A.
 MONTE LA BELLA, MONTE LA BELLA
 ARGENTINA

5307



Musculoesqueléticas y del tejido conectivo: rabdomiólisis.

Trastornos neuropsiquiátricos: comportamiento psicótico como pensamientos agresivos.

Trastornos renales y urinarios: nefritis.

Piel y tejido subcutáneo: rash generalizado, síndrome de Stevens Johnson, reacciones de hipersensibilidad en la piel.

SOBREDOSIFICACION:

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

ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN, CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGÍA:

HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIERREZ
TELÉFONO: (011) 4962-6666/2247

HOSPITAL A. POSADAS
TELÉFONO: (011) 4654-6648/4658-7777

CENTRO DE ASISTENCIA TOXICOLÓGICA DE LA PLATA
TELÉFONO: (0221) 451-5555

CONSERVACIÓN:

Almacenar a temperatura ambiente (15°C a 30°C).

PRESENTACIÓN:

Envases conteniendo 10, 20, 30 y 60 comprimidos recubiertos de 40 mg.
Envases conteniendo 10, 20, 30 y 60 comprimidos recubiertos de 80 mg.

Fecha de última revisión:

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.


ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD

CERTIFICADO N°

LABORATORIO: MONTE VERDE S.A.

DOMICILIO: Ruta Nacional N° 40 entre 7 y 8, Villa Aberastain, Pocito, Prov. San Juan.

DIRECTORA TÉCNICA: Dra. Marina Lorena Manzur, Farmacéutica.


MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ADULBAP
Co. Directora Técnica
MSE N° 14143
SU 22 A. N. 176


MONTE VERDE S.A.
MARINA LORENA MANZUR
APROBADA



PROYECTO DE PROSPECTO

**FEBUDAN
FEBUXOSTAT**
Comprimidos Recubiertos 40 mg - 80 mg

INDUSTRIA ARGENTINA

VENTA BAJO RECETA

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA:

Cada comprimido de 40 mg contiene:

FEBUXOSTAT	40,0000 mg
Lactosa	102,3323 mg
Croscarmelosa sódica	8,0000 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa	7,7000 mg
Celulosa microcristalina	101,4000 mg
Dióxido de silicio coloidal	2,0000 mg
Estearato de magnesio	2,6000 mg
Polietilenglicol	1,6000 mg
Talco	0,8000 mg
Dióxido de titanio (CI:77891)	0,9000 mg
Laca aluminica amarillo quinolina (CI:47005)	0,5750 mg
Laca aluminica azul brillante (CI:42090)	0,0775 mg
Oxido de hierro negro (CI:77499)	0,0152 mg

Cada comprimido de 80 mg contiene:

FEBUXOSTAT	80,0000 mg
Lactosa	204,6646 mg
Croscarmelosa sódica	16,0000 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa	15,4000 mg
Celulosa microcristalina	202,8000 mg
Dióxido de silicio coloidal	4,0000 mg
Estearato de magnesio	5,2000 mg
Polietilenglicol	3,2000 mg
Talco	1,6000 mg
Dióxido de titanio (CI:77891)	1,8000 mg
Laca aluminica amarillo quinolina (CI:47005)	1,1500 mg
Laca aluminica azul brillante (CI:42090)	0,1550 mg
Oxido de hierro negro (CI:77499)	0,0304 mg

ACCIÓN TERAPÉUTICA:


Antigotoso, inhibidor de la producción de ácido úrico.
Código ATC: M04AA03

INDICACIONES:

Tratamiento de la hiperuricemia crónica en pacientes gotosos.
No está recomendado para el tratamiento de la hiperuricemia asintomática.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA:

Febuxostat es un inhibidor de la xantina oxidasa. 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.


MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAF
C/Coordinadora Técnica
Mail No. 24143
A. 22.5.2014


MONTE VERDE S.A.
L. MONTE A. REAL ARGENTINA S.A.
ARROZAL



FARMACOCINETICA:

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

Absorción: luego de la administración de dosis orales de febuxostat radiomarcado, la absorción es de por lo menos 49%; y las C_{max} se producen entre 1 y 1,5 horas, siendo la misma de aproximadamente $1,6 \pm 0,6 \mu\text{g/ml}$ y de $2,6 \pm 1,7 \mu\text{g/ml}$, luego de dosis orales múltiples de 40 mg y 80 mg una vez al día, respectivamente. La biodisponibilidad absoluta de febuxostat no ha sido estudiada.

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, febuxostat puede tomarse sin tener en cuenta el horario de las comidas.

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

Por lo tanto, febuxostat puede tomarse independientemente del empleo de antiácidos.

Distribución: el volumen de distribución medio aparente en estado de equilibrio dinámico (V_d/F) 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 por las enzimas UGT (uridina difosfato glucuronosiltransferasa), incluyendo UGT1A1, UGT1A3, UGT1A9 y UGT2B7, y por oxidación por las enzimas del citocromo P450 (CYP), incluyendo 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 de febuxostat (~35% de la dosis) y los metabolitos oxidativos, 67M-1 (~10% de la dosis), 67M-2 (~11% de la dosis) y 67M-4, un metabolito secundario del 67M-1 (~14% de la dosis).

Eliminación: se elimina por vía hepática y renal. Luego de una dosis oral de 80 mg (marcado con C^{14}), 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 1/2 fue de aproximadamente 5 a 8 horas.

POSOLÓGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN:

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.


MONTE VERDE S.A.
SOPIN M. ARCAF
C/2 Camerón Teco Ca
MIL 142 11142
UR. 9100 000


MONTE VERDE S.A.
URUBA A MARAL ALBERTO AU
ARROZALZA



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/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 de las comidas o del empleo de antiácidos.

Poblaciones Especiales:

No es necesario ajustar la dosis de febuxostat cuando se lo administre a pacientes con disfunción renal leve a moderada. La dosis inicial recomendada es de 40 mg una vez al día. En aquellos pacientes que no se logren obtener 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 es necesario ajustar la dosis de febuxostat cuando se lo administre a pacientes con disfunción hepática leve a moderada.

Niveles de ácido úrico:

El testeo de los niveles séricos de ácido úrico para alcanzar un meta a menos de 6 mg/dl pueden comenzar a realizarse luego de 2 semanas de iniciado el tratamiento.

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 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 conocida a algunos de los componentes.

ADVERTENCIAS:

Exacerbación de la Gota

Después de iniciado el tratamiento, con frecuencia se registra un incremento de las crisis gotosas. Este aumento se debe a la reducción de los niveles séricos de ácido úrico que resulta en la movilización de urato de los depósitos tisulares.

Con el fin de prevenir ataques de gota cuando se inicia la terapia con febuxostat se recomienda utilizar un tratamiento profiláctico concurrente con un AINE o colchicina.


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. Se debe controlar al paciente para detectar cualquier posible signo o síntoma de infarto de miocardio (IM) o accidente cerebrovascular (ACV).

Elevación de las Enzimas Hepáticas

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

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


 MONTE VERDE S.A.
 SOFIA M. AGUILAR
 C/ Directora Técnica
 Mex. Soc. 34143
 Tel. 55 53 67 00


 MONTE VERDE S.A.
 HUMBERTO HUANQUI
 APROBADA

**PRECAUCIONES:*****Carcinogénesis, mutagénesis y alteraciones de la fertilidad***

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 ratones hembras). Las neoplasias vesicales fueron secundarias a la formación de cálculos renales y vesicales.

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* de 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*.

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

Toxicología en Animales

Estudios de toxicidad con animales revelaron formación de cálculos renales por depósito de cristales de xantina. Fue observado en un estudio de 12 meses en perros con dosis de 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 dosis de 48 mg/kg (aproximadamente 35 veces la exposición plasmática de seres humanos con 80 mg por día).

Embarazo:

Categoría C de la FDA

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 teratógeno en dosis orales de hasta 48 mg/kg administradas durante la organogénesis en 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.

Uso en pediatría

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

Uso 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).

Pacientes con insuficiencia renal:

No es necesario ajustar la dosis de febuxostat en pacientes con disfunción renal leve o moderada (Clcr 30-89 ml por min).

La dosis inicial recomendada de febuxostat es de 40 mg una vez al día. Para aquellos pacientes que no logren niveles de uricemia inferiores a 6 mg/dl al cabo de 2 semanas de tratamiento con 40 mg, se recomienda la administración de 80 mg de febuxostat.


MONTE VERDE S.A.
 SOFIA M. ABUSAF
 C.O. Directora Técnica
 Montevideo, Uruguay
 Tel: 22 53 12 54
 Fax: 22 53 12 54


MONTE VERDE S.A.
 MARÍA J. MIAL
 APOCOTACA



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

Pacientes con insuficiencia hepática:

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (Child-Pugh clase A o B). No se han realizado estudios en pacientes con insuficiencia hepática severa (Child-Pugh clase C), por lo tanto, se debe tener precaución en estos pacientes.

Hiperuricemia Secundaria

No se recomienda el empleo de febuxostat en pacientes que presenten un índice de formación de uratos significativamente elevado (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 farmacológicas:

Agentes que son sustratos de la xantina oxidasa (XO):

Febuxostat es un inhibidor de la XO. Basado en un estudio de interacciones farmacológicas en sujetos sanos, febuxostat alteró el metabolismo de la teofilina (un sustrato de la XO) en los seres humanos. Por lo tanto, se debe tener precaución cuando se administre febuxostat con teofilina.

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

Agentes Antineoplásicos:

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

Estudios de interacción in vivo:

Con base en estudios de interacción farmacológica en sujetos sanos, febuxostat no tiene interacciones clínicamente significativas con colebicina, naproxeno, indometacina, hidroclorotiazida, warfarina o desipramina. Por lo tanto, febuxostat puede utilizarse junto con estos medicamentos.

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 una 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%), rash (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%).

Los mareos, fueron informados también en más del 1% de los sujetos tratados con febuxostat, aunque no con 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:

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


MONTE VERDE S.A.
 SOFIA M. ACOSTA
 C.O. Ciudad Teófilo
 M.S. No. 12143
 T. 7559 121


MONTE VERDE S.A.
 HUMBERTO M. ACOSTA
 ABOGADO



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

Oído y laberinto: sordera, tinnitus, vértigo.

Oculares: visión borrosa.

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

Generales y del sitio de administración: astenia, dolor/molestias pectorales, edema, fatiga, sensación anormal, trastornos de la marcha, síntomas pseudogripales, bulto, dolor, sed.

Hepatobiliares: coliclitiasis/colelstitis, esteatosis hepática, hepatitis, hepatomegalia.

Sistema Inmunológico: hipersensibilidad.

Infecciones: herpes zóster.

Complicaciones de procedimientos médicos: contusión

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

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

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

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

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

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

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

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

Vasculares: rubefacción, sofocos, hipertensión, hipotensión.

Parámetros de laboratorio: tiempo de tromboplastina parcial activado prolongado, creatina aumentada, bicarbonato disminuido, sodio elevado, EEG anormal, aumento de la glucosa, triglicéridos elevados, aumento de la amilasa, potasio aumentado, TSH aumentada, colesterol elevado, recuento plaquetario disminuido, hematócrito disminuido, hemoglobina disminuida, volumen globular medio elevado, recuento de glóbulos rojos disminuido, aumento de la uremia, creatinina elevada, relación BUN/creatinina, aumento de la creatinina, fosfatasa alcalina elevada, aumento de la LDH, antígeno prostático específico elevado, diuresis elevada/reducida, disminución de los linfocitos, disminución de los neutrófilos, leucocitos elevados/disminuidos, anomalías en las pruebas de coagulación, lipoproteínas de baja densidad (LDL) aumentadas, 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. Se debe controlar al paciente para detectar cualquier posible signo o síntoma de IAM o ACV.

Experiencia posterior a la comercialización:

Durante el uso después de la aprobación de febuxostat han sido identificadas reacciones adversas. Dado que estas reacciones son reportadas voluntariamente por una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de manera fiable su frecuencia o establecer una relación causal.

Trastornos del sistema inmunológico: anafilaxis, reacciones anafilácticas.


MONTI VERDE SA
SOFIA M. ABUSAB
C/O. Comercio Técnico CA
Mó. No. 44143
C.A. 27-82-726


MONTI VERDE SA
LABORATORIO FARMACÉUTICO
AUTORIZADA



Musculoesqueléticas y del tejido conectivo: rabdomiólisis.

Trastornos psiquiátricos: comportamiento psicótico como pensamientos agresivos.

Trastornos renales y urinarios: nefritis.

Piel y tejido subcutáneo: rash generalizado, síndrome de Stevens Johnson, reacciones de hipersensibilidad en la piel.

SOBREDOSIFICACION:

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

ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN, CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGÍA:

HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIERREZ
TELEFONO: (011) 4963-6666/2247

HOSPITAL A. POSADAS
TELEFONO: (011) 4654-6648/4658-7777

CENTRO DE ASISTENCIA TOXICOLÓGICA DE LA PLATA
TELEFONO: (0221) 451-5555

CONSERVACIÓN:

Almacenar a temperatura ambiente (15°C a 30°C).

PRESENTACIÓN:

Envases conteniendo 10, 20, 30 y 60 comprimidos recubiertos de 40 mg.
Envases conteniendo 10, 20, 30 y 60 comprimidos recubiertos de 80 mg.

Fecha de última revisión:

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.


ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD

CERTIFICADO N°

LABORATORIO: MONTE VERDE S.A.

DOMICILIO: Ruta Nacional N° 40 entre 7 y 8, Villa Aberastain, Pocito, Prov. San Juan.

DIRECTORA TÉCNICA: Dra. Marina Lorena Manzur, Farmacéutica.


MONTE VERDE S.A.
SOPHIA M. AGLIAR
C/ Comercio Tacuabó
San Juan 34743
Tel: 22 530 476


MONTE VERDE S.A.
LINDA M. MANZUR / TU
APOCERAZA



PROYECTO DE PROSPECTO

**FEBUDAN
FEBUXOSTAT**
Comprimidos Recubiertos 40 mg - 80 mg

INDUSTRIA ARGENTINA

VENTA BAJO RECETA

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA:

Cada comprimido de 40 mg contiene:

FEBUXOSTAT	40,0000 mg
Lactosa	102,3323 mg
Croscarmelosa sódica	8,0000 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa	7,7000 mg
Celulosa microcristalina	101,4000 mg
Dióxido de silicio coloidal	2,0000 mg
Estearato de magnesio	2,6000 mg
Polietilenglicol	1,6000 mg
Talco	0,8000 mg
Dioxido de titanio (CI:77891)	0,9000 mg
Laca aluminica amarillo quinolina (CI:47005)	0,5750 mg
Laca aluminica azul brillante (CI:42090)	0,0775 mg
Oxido de hierro negro (CI:77499)	0,0152 mg

Cada comprimido de 80 mg contiene:

FEBUXOSTAT	80,0000 mg
Lactosa	204,6646 mg
Croscarmelosa sódica	16,0000 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa	15,4000 mg
Celulosa microcristalina	202,8000 mg
Dióxido de silicio coloidal	4,0000 mg
Estearato de magnesio	5,2000 mg
Polietilenglicol	3,2000 mg
Talco	1,6000 mg
Dioxido de titanio (CI:77891)	1,8000 mg
Laca aluminica amarillo quinolina (CI:47005)	1,1500 mg
Laca aluminica azul brillante (CI:42090)	0,1550 mg
Oxido de hierro negro (CI:77499)	0,0304 mg

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Antigotoso, inhibidor de la producción de ácido úrico.
Código ATC: M04AA03

INDICACIONES:

Tratamiento de la hiperuricemia crónica en pacientes gotosos.
No está recomendado para el tratamiento de la hiperuricemia asintomática.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA:

Febuxostat es un inhibidor de la xantina oxidasa. 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.

Monte Verde
MONTE VERDE S.A.
BOLSA N. AGUAS
C/ División Trazos
Mat. Nac. 24143
DIN 22.520 1/0

Monte Verde
MONTE VERDE S.A.
GUBERNA. N. N. ARGENTINA
APROBADA

5307



FARMACOCINETICA:

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

Absorción: luego de la administración de dosis orales de febuxostat radiomarcado, la absorción es de por lo menos 49%; y las C_{max} se producen entre 1 y 1,5 horas, siendo la misma de aproximadamente $1,6 \pm 0,6 \mu\text{g/ml}$ y de $2,6 \pm 1,7 \mu\text{g/ml}$, luego de dosis orales múltiples de 40 mg y 80 mg una vez al día, respectivamente. La biodisponibilidad absoluta de febuxostat no ha sido estudiada.

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, febuxostat puede tomarse sin tener en cuenta el horario de las comidas.

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

Por lo tanto, febuxostat puede tomarse independientemente del empleo de antiácidos.

Distribución: el volumen de distribución medio aparente en estado de equilibrio dinámico (V_d/F) 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 por las enzimas UGT (uridina difosfato glucuronosiltransferasa), incluyendo UGT1A1, UGT1A3, UGT1A9 y UGT2B7, y por oxidación por las enzimas del citocromo P450 (CYP), incluyendo 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 de febuxostat (~35% de la dosis) y los metabolitos oxidativos, 67M-1 (~10% de la dosis), 67M-2 (~11% de la dosis) y 67M-4, un metabolito secundario del 67M-1 (~14% de la dosis).


Eliminación: se elimina por vía hepática y renal. Luego de una dosis oral de 80 mg (marcado con C^{14}), 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.

POSOLÓGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN:

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.


 MONTE VERDE S.A.
 SOFIA M. AGUILAR
 C/ Olayo 14143
 Tel: 22 878 124
 D.N. 72 878 124


 MONTE VERDE S.A.
 GABRIELA MURAL ARCE
 ABOGADA



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/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 de las comidas o del empleo de antiácidos.

Poblaciones Especiales:

No es necesario ajustar la dosis de febuxostat cuando se lo administre a pacientes con disfunción renal leve a moderada. La dosis inicial recomendada es de 40 mg una vez al día. En aquellos pacientes que no se logren obtener 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 es necesario ajustar la dosis de febuxostat cuando se lo administre a pacientes con disfunción hepática leve a moderada.

Niveles de ácido úrico:

El testeo de los niveles séricos de ácido úrico para alcanzar un meta a menos de 6 mg/dl pueden comenzar a realizarse luego de 2 semanas de iniciado el tratamiento.

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 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 conocida a algunos de los componentes.

ADVERTENCIAS:

Exacerbación de la Gota

Después de iniciado el tratamiento, con frecuencia se registra un incremento de las crisis gotosas. Este aumento se debe a la reducción de los niveles séricos de ácido úrico que resulta en la movilización de urato de los depósitos tisulares.

Con el fin de prevenir ataques de gota cuando se inicia la terapia con febuxostat se recomienda utilizar un tratamiento profiláctico concurrente con un AINE o colchicina.

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. Se debe controlar al paciente para detectar cualquier posible signo o síntoma de infarto de miocardio (IM) o accidente cerebrovascular (ACV).

Elevación de las Enzimas Hepáticas

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

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


MONTE VERDE S.A.
 BOYA DE ADELAR
 Ca. Dirección Pte. 05
 9400 Nro. 14143
 (51) 22539138


MONTE VERDE S.A.
 URUGUAYA SUAVES AROMAS S/AS
 APOCERADA



PRECAUCIONES:

Carcinogénesis, mutagénesis y alteraciones de la fertilidad

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 ratones hembras). Las neoplasias vesicales fueron secundarias a la formación de cálculos renales y vesicales.

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* de 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*.

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

Toxicología en Animales

Estudios de toxicidad con animales revelaron formación de cálculos renales por depósito de cristales de xantina. Fue observado en un estudio de 12 meses en perros con dosis de 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 dosis de 48 mg/kg (aproximadamente 35 veces la exposición plasmática de seres humanos con 80 mg por día).

Embarazo:

Categoría C de la FDA

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/kg administradas durante la organogénesis en 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.

Uso en pediatría

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


Uso 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_{0-24} 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).

Pacientes con insuficiencia renal:

No es necesario ajustar la dosis de febuxostat en pacientes con disfunción renal leve o moderada (Clcr 30-89 ml por min).

La dosis inicial recomendada de febuxostat es de 40 mg una vez al día. Para aquellos pacientes que no logren niveles de uricemia inferiores a 6 mg/dl al cabo de 2 semanas de tratamiento con 40 mg, se recomienda la administración de 80 mg de febuxostat.


 MONTE VERDE S.A.
 SOFIA M. ABUBAKAR
 Co-Directora Técnica
 Mail: M.V. 14143
 Tel: 27 620 120


 MONTE VERDE S.A.
 LABORATORIO DE FARMACIA Y QUÍMICA
 APODOCANA



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

Pacientes con insuficiencia hepática:

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (Child-Pugh clase A o B). No se han realizado estudios en pacientes con insuficiencia hepática severa (Child-Pugh clase C), por lo tanto, se debe tener precaución en estos pacientes.

Hiperuricemia Secundaria

No se recomienda el empleo de febuxostat en pacientes que presenten un índice de formación de uratos significativamente elevado (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 farmacológicas:

Agentes que son sustratos de la xantina oxidasa (XO):

Febuxostat es un inhibidor de la XO. Basado en un estudio de interacciones farmacológicas en sujetos sanos, febuxostat alteró el metabolismo de la teofilina (un sustrato de la XO) en los seres humanos. Por lo tanto, se debe tener precaución cuando se administre febuxostat con teofilina.

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

Agentes Antineoplásicos:

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

Estudios de interacción *in vivo*:

Con base en estudios de interacción farmacológica en sujetos sanos, febuxostat no tiene interacciones clínicamente significativas con colchicina, naproxeno, indometacina, hidroclorotiazida, warfarina o desipramina. Por lo tanto, febuxostat puede utilizarse junto con estos medicamentos.

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%), rash (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%).

Los mareos, fueron informados también en más del 1% de los sujetos tratados con febuxostat, aunque no con 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:

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

Suelem
 MONTA VIEDE S.A.
 SOPA M. AGUIRRE
 Co. Desarrollo Tecnológico
 Mex. Soc. 14143
 Tel 22 570 770

LA
 MONTA VIEDE S.A.
 LUBRIFICANTES, ADHESIVOS Y
 APLICACIONES



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

Oído y laberinto: sordera, tinnitus, vértigo.

Oculares: visión borrosa.

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

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

Hepatobiliares: colestiasis/colestitis, esteatosis hepática, hepatitis, hepatomegalia.

Sistema Inmunológico: hipersensibilidad.

Infecciones: herpes zóster.

Complicaciones de procedimientos médicos: contusión

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

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

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

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

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

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

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

Piel y tejido celular subcutáneo: alopecia, angioedema, dermatitis, dermatofitosis, eczema, cambios en el color del cabello, crecimiento anormal del cabello, hiperhidrosis, descamación de la piel, petequias, fotosensibilidad, prurito, púrpura, decoloración/alteración en la pigmentación de la piel, lesión cutánea, alor anormal de la piel, urticaria.

Vasculares: rubefacción, sofocos, hipertensión, hipotensión.

Parámetros de laboratorio: tiempo de tromboplastina parcial activado prolongado, creatina aumentada, bicarbonato disminuido, sodio elevado, EEG anormal, aumento de la glucosa, triglicéridos elevados, aumento de la amilasa, potasio aumentado, TSH aumentada, colesterol elevado, recuento plaquetario disminuido, hematocrito disminuido, hemoglobina disminuida, volumen globular medio elevado, recuento de glóbulos rojos disminuido, aumento de la uremia, creatinina elevada, relación BUN/creatinina, aumento de la creatinina, fosfatasa alcalina elevada, aumento de la LDH, antígeno prostático específico elevado, diuresis elevada/reducida, disminución de los linfocitos, disminución de los neutrófilos, leucocitos elevados/disminuidos, anomalías en las pruebas de coagulación, lipoproteínas de baja densidad (LDL) aumentadas, 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. Se debe controlar al paciente para detectar cualquier posible signo o síntoma de IAM o ACV.

Experiencia posterior a la comercialización:

Durante el uso después de la aprobación de febuxostat han sido identificadas reacciones adversas. Dado que estas reacciones son reportadas voluntariamente por una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de manera fiable su frecuencia o establecer una relación causal.

Trastornos del sistema inmunológico: anafilaxia, reacciones anafilácticas.


MONTE VENDE S.A.
 SOPHIA V. ABUSAF
 Co-Directora Técnica
 Mail: mva@mv.com.uy
 Tel: 22 529 170


MONTE VENDE S.A.
 MÓNICA V. ABUSAF
 DIRECTORA



Musculoesqueléticas y del tejido conectivo: rabdomiólisis.

Trastornos psiquiátricos: comportamiento psicótico como pensamientos agresivos.

Trastornos renales y urinarios: nefritis.

Piel y tejido subcutáneo: rash generalizado, síndrome de Stevens Johnson, reacciones de hipersensibilidad en la piel.

SOBREDOSIFICACION:

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

ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN, CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGÍA:

HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIERREZ
TELEFONO: (011) 4962-6666/2247

HOSPITAL A. POSADAS
TELEFONO: (011) 4654-6648/4658-7777

CENTRO DE ASISTENCIA TOXICOLÓGICA DE LA PLATA
TELEFONO: (0221) 451-5555

CONSERVACIÓN:

Almacenar a temperatura ambiente (15°C a 30°C).

PRESENTACIÓN:

Envases conteniendo 10, 20, 30 y 60 comprimidos recubiertos de 40 mg.
Envases conteniendo 10, 20, 30 y 60 comprimidos recubiertos de 80 mg.

Fecha de última revisión:

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.


ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD

CERTIFICADO N°

LABORATORIO: MONTE VERDE S.A.

DOMICILIO: Ruta Nacional N° 40 entre 7 y 8, Villa Aberastain, Pocito, Prov. San Juan.

DIRECTORA TÉCNICA: Dra. Marina Lorena Manzur, Farmacéutica.


MONTE VERDE S.A.
SONIA M. ABUSAP
Co-ordinadora Técnica
Mail: mva@mv.com.ar
Tel: 0222 426 170


MONTE VERDE S.A.
INDUSTRIA QUÍMICA ARGENTINA
AFOSORADA



“2012 - Año de Homenaje al Dr. D. MANUEL BELGRANO”

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

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente Nº: 1-0047-0000-016476-11-1

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición Nº 5307, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite Nº 1.2.1., por MONTE VERDE 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: FEBUDAN.

Nombre/s genérico/s: FEBUXOSTAT.

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: 1) RUTA NACIONAL Nº 40 ENTRE CALLES 7 Y 8, VILLA ABERASTAIN, POCITO, PROVINCIA DE SAN JUAN, ARGENTINA (MONTE VERDE SA) - 2) ACONDICIONAMIENTO SECUNDARIO ALTERNATIVO: RUTA 8 KM 17.500, ZONA AMERICA, LOCAL 320, 323, 325A, 325B Y 326, MONTEVIDEO, URUGUAY (ADIUM PHARMA SA).

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



"2012 - Año de Homenaje al Dr. D. MANUEL BELGRANO"

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

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: FEBUDAN.

Clasificación ATC: M04AA03.

Indicación/es autorizada/s: TRATAMIENTO DE LA HIPERURICEMIA CRONICA EN PACIENTES GOTOSOS - NO ESTA RECOMENDADO PARA EL TRATAMIENTO DE LA HIPERURICEMIA ASINTOMÁTICA.

Concentración/es: 40 mg de FEBUXOSTAT.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: FEBUXOSTAT 40 mg.

Excipientes: LACA ALUMINICA AMARILLO DE QUINOLINA 0.575 mg, ESTEARATO DE MAGNESIO 2.6 mg, LACTOSA 102.3323 mg, TALCO 0.8 mg, DIOXIDO DE TITANIO 0.9 mg, POLIETILENGLICOL 1.6 mg, HIDROXIPROPILMETILCELULOSA 7.7 mg, CROSCARMELOSA SODICA 8 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA 101.4 mg, DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 2 mg, OXIDO DE HIERRO NEGRO 0.0152 mg, LACA ALUMINICA AZUL BRILLANTE 0.0775 mg.

Origen del producto: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO.

Vía/s de administración: ORAL.

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

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 10, 20, 30 Y 60 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.



"2012 - Año de Homenaje al Dr. D. MANUEL BELGRANO"

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

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 10, 20, 30 Y 60
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Período de vida útil: 24 MESES.

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

Condición de expendio: BAJO RECETA.

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: FEBUDAN.

Clasificación ATC: M04AA03.

Indicación/es autorizada/s: TRATAMIENTO DE LA HIPERURICEMIA CRONICA EN
PACIENTES GOTOSOS - NO ESTA RECOMENDADO PARA EL TRATAMIENTO DE LA
HIPERURICEMIA ASINTOMÁTICA.

Concentración/es: 80 mg de FEBUXOSTAT.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: FEBUXOSTAT 80 mg.

Excipientes: LACA ALUMINICA AMARILLO DE QUINOLINA 1.15 mg, ESTEARATO
DE MAGNESIO 5.2 mg, LACTOSA 204.6646 mg, TALCO 1.6 mg, DIOXIDO DE
TITANIO 1.8 mg, POLIETILENGLICOL 3.2 mg, HIDROXIPROPILMETILCELULOSA
15.4 mg, CROSCARMELOSA SODICA 16 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA



"2012 - Año de Homenaje al Dr. D. MANUEL BELGRANO"

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

202.8 mg, DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 4 mg, OXIDO DE HIERRO NEGRO
0.0304 mg, LACA ALUMINICA AZUL BRILLANTE 0.155 mg.

Origen del producto: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO.

Vía/s de administración: ORAL.

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

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 10, 20, 30 Y 60 COMPRIMIDOS
RECUBIERTOS.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 10, 20, 30 Y 60
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

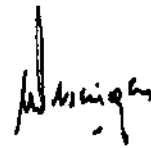
Período de vida útil: 24 MESES.

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

Condición de expendio: BAJO RECETA.

Se extiende a MONTE VERDE S.A. el Certificado N° **56842**, en la
Ciudad de Buenos Aires, a los _____ días del mes de 06 SEP 2012 de
_____, siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa en el
mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) N°: **5307**


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