



**República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional**  
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

**Disposición**

**Número:** DI-2024-4303-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES  
Domingo 12 de Mayo de 2024

**Referencia:** 1-0047-2000-000285-23-2

---

VISTO el Expediente N° 1-0047-2000-000285-23-2 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA; y

**CONSIDERANDO:**

Que por las referidas actuaciones la firma GADOR SA solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de una nueva especialidad medicinal que será elaborada en la República Argentina.

Que de la mencionada especialidad medicinal existe un producto similar registrado en la República Argentina.

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas en la Ley 16.463 y en los Decretos Nros. 9.763/64 y 150/92 (t.o. 1993) y sus normas complementarias.

Que la solicitud efectuada encuadra en el Artículo 3° del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993).

Que el INSTITUTO NACIONAL DE MEDICAMENTOS (INAME) emitió los informes técnicos pertinentes en los que constan los Datos Identificatorios Característicos aprobados por cada una de las referidas áreas para la especialidad medicinal cuya inscripción se solicita, los que se encuentran transcritos en el certificado que obra en el Anexo de la presente disposición.

Que asimismo, de acuerdo con lo informado, el/los establecimiento/s que realizará/n la elaboración y el control de calidad de la especialidad medicinal en cuestión demuestran aptitud a esos efectos.

Que se aprobaron los proyectos de rótulos y prospectos y el Plan de Gestión de Riesgo correspondientes.

Que la DIRECCIÓN DE ASUNTOS JURÍDICOS ha tomado la intervención de su competencia.

Que por lo expuesto corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal solicitada.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por el Decreto Nro. 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello,

LA ADMINISTRADORA NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE  
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- Autorízase a la firma GADOR SA la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de la ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de la especialidad medicinal de nombre comercial BURICAS y nombre/s genérico/s FEDRATINIB , la que será elaborada en la República Argentina de acuerdo con los datos identificatorios característicos incluidos en el Certificado de Inscripción, según lo solicitado por la firma GADOR SA.

ARTÍCULO 2º.-Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s que obran en los documentos denominados: INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE\_VERSION01.PDF - 22/05/2023 15:31:27, PROYECTO DE PROSPECTO\_VERSION01.PDF - 22/05/2023 15:31:27, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO\_VERSION01.PDF - 22/05/2023 15:31:27, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO\_VERSION01.PDF - 22/05/2023 15:31:27 .

ARTÍCULO 3º.- 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.

ARTÍCULO 4º.- Con carácter previo a la comercialización de la especialidad medicinal cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración 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.

ARTÍCULO 5º.- Establécese que la firma GADOR SA deberá cumplir con el Plan de Gestión de Riesgo (PGR) que obra en el documento denominado PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO\_VERSION01.PDF / 0 - 09/02/2024 20:33:27 aprobado.

ARTÍCULO 6º.- En caso de incumplimiento de la obligación prevista en el artículo precedente, esta Administración Nacional podrá suspender la comercialización del producto autorizado por la presente disposición cuando consideraciones de salud pública así lo ameriten.

ARTÍCULO 7º.- La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 1º de la presente disposición será de cinco (5) años contados a partir de la fecha impresa en él.

ARTÍCULO 8º.- Regístrese. Inscríbase el nuevo producto en el Registro de Especialidades Medicinales. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición, los proyectos de rótulos y prospectos y el Plan de Gestión de Riesgo (PGR) aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo

correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000285-23-2

rl

Digitally signed by BISIO Nelida Agustina  
Date: 2024.05.12 20:00:12 ART  
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Nelida Agustina Bisio  
Administradora Nacional  
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología  
Médica

## **PROYECTO DE INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE**

**BURICAS®**

**FEDRATINIB 100 mg**

**Cápsulas duras**

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

Vía de administración: Oral

### **COMPOSICIÓN**

Cada cápsula dura de BURICAS® contiene:

Fedratinib (como diclorhidrato monohidrato 117,30 mg)	100,000 mg
Celulosa microcristalina silicificada	179,700 mg
Estearil fumarato de sodio	3,0000 mg
Gelatina*	93,5880 mg
Dióxido de titanio*	2,1806 mg
Colorante FD&C Azul N°1*	0,0004 mg
Colorante FD&C Rojo 40*	0,2310 mg

*\*Componentes de la cápsula N°0 naranja/blanco*

Sírvase leer esta información antes de comenzar a tomar el medicamento, aun cuando simplemente haya repetido la receta (o antes de empezar a usarlo y cada vez que renueve su receta). Puede haber información nueva (o alguna información puede haber cambiado). Recuerde que su médico le recetó este medicamento sólo a usted. No lo administre (o recomiende) a ninguna otra persona.

Esta información no reemplaza el hablar con su médico acerca de su enfermedad o el tratamiento.

Este medicamento debe ser indicado por su médico y prescripto bajo una receta médica.

### **1-¿Cuál es la información más importante que debo saber sobre BURICAS®?**

**Informe a su médico inmediatamente si nota alguno de los siguientes síntomas, que podrían ser signo de una enfermedad grave del cerebro llamada encefalopatía (incluida la encefalopatía de Wernicke):**

- Confusión, pérdida de memoria o dificultades para pensar,
- Pérdida del equilibrio o problemas para caminar,
- Problemas oculares como visión doble, visión borrosa, pérdida de la visión o movimientos oculares aleatorios.

Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

## 2-¿Qué es BURICAS® y para qué se utiliza?

BURICAS® contiene el principio activo fedratinib. Es un tipo de medicamento conocido como “inhibidores de la proteína cinasa”.

BURICAS® se utiliza para tratar a pacientes adultos con hipertrofia del bazo o síntomas relacionados con la mielofibrosis, una forma poco frecuente de cáncer de la sangre.

## 3-¿Qué es lo que debo saber antes de tomar BURICAS® y durante el tratamiento?

*¿Quiénes no deben tomar BURICAS®?*

**No tome BURICAS® si:**

- es alérgico a fedratinib o a alguno de los demás componentes de este medicamento.
- está embarazada o cree que podría estar embarazada.

*¿Qué debo informar a mi médico antes de tomar BURICAS®?*

Informe a su médico antes de tomar BURICAS® si:

- Está embarazada o planea quedarse embarazada.
- Está amantando a su bebé.
- Tiene una afección del cerebro llamada encefalopatía, incluida la encefalopatía de Wernicke.

Esta última también puede aparecer durante el tratamiento, consulte con su médico si tiene alguno de los siguientes signos o síntomas

- Confusión, pérdida de memoria, o dificultad para pensar; pérdida del equilibrio o problemas para caminar.
- Problemas oculares como movimiento ocular aleatorio, visión doble, visión borrosa y pérdida de la visión.

Pueden ser signos de una afección cerebral llamada encefalopatía, incluida la encefalopatía de Wernicke, que puede provocar la muerte.

Póngase en contacto con su médico inmediatamente si sufre alguno de estos signos o síntomas.

### Consulte a su médico durante su tratamiento

• si tiene sensación de mucho cansancio, falta de aliento, piel pálida o latido cardíaco rápido:

pueden ser signos de un recuento bajo de glóbulos rojos.

• si tiene hemorragias o hematomas inusuales en la piel, más de lo habitual después de que le extraigan sangre, o sangrado de las encías: pueden ser signos de un número bajo de plaquetas.

• si tiene frecuentes infecciones o reaparición de infecciones, que pueden ser signo de un número bajo de glóbulos blancos.

• si tiene náuseas, vómitos o diarrea.

• si tiene o ha tenido alguna vez problemas de riñón.

• si tiene o ha tenido alguna vez problemas de hígado.

• si tiene o ha tenido alguna vez problemas de páncreas.

Se ha observado lo siguiente con otro tipo de medicamento similar utilizado para el tratamiento de la artritis reumatoide: problemas de corazón, coágulos de sangre y cáncer. Consulte con su médico antes o durante el tratamiento si:

- es mayor de 65 años. Los pacientes de 65 años o más pueden tener un mayor riesgo de presentar problemas de corazón, incluido ataque al corazón, y algunos tipos de cáncer
- tiene o ha tenido problemas de corazón
- tiene o ha tenido cáncer
- es fumador o ha fumado en el pasado
- ha tenido anteriormente coágulos de sangre en las venas de las piernas (trombosis venosa profunda) o los pulmones (embolia pulmonar)
- si de repente le falta el aire o tiene dificultad para respirar, dolor de pecho o dolor en la parte superior de la espalda, hinchazón de piernas o brazos, dolor o dolor a la palpación en las piernas, enrojecimiento o cambio de color en las piernas o brazos, ya que pueden ser signos de coágulos de sangre en las venas
- observa nuevos crecimientos en la piel o cambios en los existentes. Su médico puede recomendarle que se someta a revisiones periódicas de la piel mientras esté tomando Buricas® .

#### Análisis de sangre

Antes y durante el tratamiento, se le realizarán análisis de sangre para comprobar los niveles de células sanguíneas (glóbulos rojos, glóbulos blancos y plaquetas), los niveles de vitamina B1 y el funcionamiento del hígado y el páncreas. En función de los resultados de los análisis de sangre, su médico puede ajustar la dosis o interrumpir el tratamiento.

#### Niños y adolescentes

BURICAS® no se debe utilizar en niños o jóvenes menores de 18 años porque este medicamento no se ha estudiado en este grupo de edad.

#### *¿Puedo tomar BURICAS® con otros medicamentos?*

Informe a su médico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento de venta bajo receta, de venta libre o suplemento a base de hierbas. BURICAS® puede afectar al funcionamiento de algunos medicamentos. Además, algunos medicamentos pueden afectar al funcionamiento de BURICAS®.

Los siguientes medicamentos puede aumentar el riesgo de efectos adversos con BURICAS®.

- Ketoconazol, fluconazol (utilizados para tratar las infecciones por hongos);
- Fluvoxamina (utilizada tratar la depresión);
- Ritonavir (utilizado para tratar las infecciones por VIH/SIDA).

Los medicamentos siguientes pueden reducir la efectividad de BURICAS®:

- Rifampicina (utilizada para tratar la tuberculosis (TB) y otras infecciones);
- Fenitoína (utilizada para tratar la epilepsia y controlar los ataques o las convulsiones);
- Efavirenz (utilizado para tratar las infecciones por VIH/sida).

BURICAS® puede afectar a otros medicamentos:

- Midazolam (utilizado para ayudarlo a dormir o aliviar la ansiedad);
- Omeprazol (utilizado para tratar los problemas de estómago);
- Metoprolol (utilizado para tratar la angina de pecho o la presión arterial alta);
- Metformina (utilizado para reducir los niveles de azúcar en sangre);
- También simvastatina, S-mefenitoína y dextrometorfano.

Su médico decidirá si es necesario modificar la dosis.

Además, informe a su médico si se ha operado recientemente o va a someterse a una operación o procedimiento, porque BURICAS® puede interactuar con algunos de sedantes.

#### *Embarazo y lactancia*

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento. No tome BURICAS® durante el embarazo. Si puede quedar embarazada, debe usar un método anticonceptivo eficaz mientras tome estas cápsulas y evitar el embarazo durante al menos un mes después de la última dosis. No amamante mientras tome BURICAS® y durante al menos un mes después de la última dosis ya que se desconoce si este medicamento pasa a la leche materna.

#### *Conducción y uso de máquinas*

Si se siente mareado, no conduzca ni utilice máquinas hasta que desaparezcan estos efectos secundarios.

#### *BURICAS® y excipientes*

Este medicamento contiene menos de 23 mg de sodio (1 mmol) por dosis; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

### **4-¿Cómo debo tomar BURICAS®?**

La vía de administración de este producto es oral.

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

La dosis recomendada es de 400 mg (cuatro cápsulas de 100 mg) por vía oral una vez al día.

Se le realizarán análisis de sangre antes y mientras tome este medicamento para controlar su progreso. Si experimenta determinados efectos secundarios mientras toma BURICAS® (ver Posibles Efectos Adversos), el médico puede reducir la dosis o pausar o interrumpir el tratamiento.

#### *Cómo tomar estas cápsulas*

- trague las cápsulas enteras, preferiblemente con agua.
  - no rompa, abra ni mastique las cápsulas.
  - las cápsulas pueden tomarse con o sin alimentos, pero es preferible tomarlas con alimentos para evitar las ganas de vomitar (vómitos).
- Debe continuar tomando BURICAS® durante el tiempo que le indique el médico. Este es un tratamiento a largo plazo.

#### *¿Qué debo hacer en caso de sobredosis?*

Si accidentalmente toma demasiadas cápsulas de BURICAS® o una dosis más alta de lo que debería, póngase en contacto con su médico de inmediato o con un centro de intoxicaciones.

*“Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:*

**HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIÉRREZ: (011) 4962-6666/2247**

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

***Optativamente otros Centros de Intoxicaciones”.***

*¿Qué debo hacer si dejo de tomar una dosis?*

Si se olvida de una dosis o vomita después de tomar una cápsula, sáltese la dosis omitida y tome la siguiente dosis prevista a la hora habitual el día siguiente. No tome una dosis doble para compensar las cápsulas olvidadas o vomitadas.

*Si interrumpe el tratamiento con BURICAS®*

No deje de tomar BURICAS® mientras no se lo indique el médico.

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

## **5-¿Cuáles son los efectos adversos que puede tener BURICAS®?**

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

**Informe a su médico inmediatamente si nota alguno de los siguientes síntomas, que podrían ser signo de una enfermedad grave del cerebro llamada encefalopatía (incluida la encefalopatía de Wernicke):**

- Confusión, pérdida de memoria o dificultades para pensar,
- Pérdida del equilibrio o problemas para caminar,
- Problemas oculares como visión doble, visión borrosa, pérdida de la visión o movimientos oculares aleatorios.

Consulte a su médico si experimenta cualquier otro efecto adverso. Estos pueden incluir:

**Efectos adversos muy frecuentes** (pueden afectar a más de 1 persona de cada 10)

- Niveles bajos de glóbulos rojos, que pueden provocar cansancio, falta de aliento, piel pálida o latidos cardíacos acelerados (*anemia*).
- Reducción de las plaquetas de la sangre, que puede hacerle sangrar o sufrir hematomas con facilidad (*trombocitopenia*).
- Reducción de los glóbulos blancos (*neutropenia*), a veces con fiebre. Un nivel bajo de glóbulos blancos puede reducir la capacidad de combatir las infecciones.
- Ganas de vomitar (*náuseas*) y vomitar (*vómitos*).
- Diarrea.
- Estreñimiento.
- Hemorragia.
- Infección urinaria.
- Dolor de cabeza.
- Espasmos musculares.
- Cansancio (*fatiga*) o debilidad (*astenia*).
- Alteraciones en los resultados de los análisis de sangre (*aumento de la alanina aminotransferasa, aumento de la aspartato aminotransferasa, aumento de la creatinina en sangre, aumento de los niveles de amilasa y lipasa*). Pueden ser signos de problemas de hígado, riñón o páncreas.

**Efectos adversos frecuentes** (pueden afectar hasta a 1 de cada 10 personas)

- Mareo.
- Aumento de la presión arterial (*hipertensión*).
- Indigestión (*dispepsia*).
- Dolor óseo.
- Dolor en las extremidades, las manos o los pies (*dolor de las extremidades*).
- Aumento de peso.
- Dolor al orinar.

Estos pueden no ser todos los efectos adversos de BURICAS® para mayor información consulte a su médico.

## **Comunicación de efectos adversos**

Si experimenta cualquier tipo de efecto no deseado, consulte a su médico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarse al Departamento de Farmacovigilancia GADOR S.A, teléfono 0800-220-2273 o a [farmacovigilancia@gador.com](mailto:farmacovigilancia@gador.com).

“Ante cualquier inconveniente con el producto usted puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:

<https://www.argentina.gob.ar/anmat/farmacovigilancia/notificanos/pacientes> o llamar a ANMAT responde al 0800-333-1234”

Mediante la comunicación de efectos no deseados usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

*Siguiendo pautas internacionales, el producto BURICAS se encuentra adherido a un Plan de Gestión de Riesgo (PGR) aprobado por la ANMAT.*

*PGR: Conjunto de actividades e intervenciones en Farmacovigilancia diseñadas para identificar, caracterizar, prevenir o minimizar riesgos relacionados a productos medicinales, y la evaluación de la efectividad de esas intervenciones.*

### **Recordatorio**

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

### **6-¿Como debo conservar BURICAS®?**

Mantener en su envase original a temperatura ambiente hasta 30°C.

Este medicamento no requiere ninguna temperatura especial de conservación. Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

**Este folleto resume la información más importante de BURICAS®, para mayor información y ante cualquier duda CONSULTE CON SU MÉDICO.**

**No utilice este medicamento si el envase está dañado.**

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

**PRESENTACION:** Envase conteniendo 120 cápsulas duras (10 blísters conteniendo 12 cápsulas cada uno).

**Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica.**

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

**Gador S.A.**

Darwin 429 - C1414CUI - C.A.B.A. Tel: 4858-9000

Elaborado en: Ruta 8, Km 60, Calle 10, Parque Industrial Pilar, Pcia. de Bs. As.,  
Argentina

D.T.: Jorge N. Naquit, Farmacéutico y Lic. En Ciencias Farmacéuticas.

E.M.A.M.S. Certificado N°

Fecha de última revisión: \_\_/\_\_\_\_



HILAL Rosana Maria  
CUIL 27213100233



BISIO Nelida  
Agustina  
CUIL 27117706090

## **PROYECTO DE PROSPECTO**

**BURICAS®**

**FEDRATINIB 100 mg**

**Cápsulas duras**

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

Vía de administración: Oral

### **COMPOSICIÓN**

Cada cápsula dura de BURICAS® contiene:

Fedratinib (como diclorhidrato monohidrato 117,30 mg)	100,000 mg
Celulosa microcristalina silicificada	179,700 mg
Estearil fumarato de sodio	3,0000 mg
Gelatina*	93,5880 mg
Dióxido de titanio*	2,1806 mg
Colorante FD&C Azul N°1*	0,0004 mg
Colorante FD&C Rojo 40*	0,2310 mg

*\*Componentes de la cápsula N°0 naranja/blanco*

### **ACCIÓN TERAPÉUTICA**

Fármacos antineoplásicos, inhibidores de la proteína cinasa. Código ATC: L01EJ02

### **INDICACIONES TERAPÉUTICAS**

BURICAS® está indicado para el tratamiento de la esplenomegalia o los síntomas relacionados con la enfermedad en pacientes adultos con mielofibrosis primaria, mielofibrosis posterior a policitemia vera o mielofibrosis posterior a trombocitemia esencial que no han recibido inhibidores de la cinasa asociada a Janus (JAK) previamente o han recibido tratamiento con ruxolitinib.

### **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

#### **Mecanismo de acción**

BURICAS® contiene fedratinib que es un inhibidor de la cinasa con actividad contra la cinasa Janus 2 (JAK2) y la tirosina cinasa 3 similar a FMS (FLT3) de tipo natural y con mutaciones activas. El fedratinib es un inhibidor selectivo de la JAK2 con una mayor actividad inhibidora

sobre la JAK2 que sobre los miembros de la familia JAK1, JAK3 y TYK2. Fedratinib redujo la fosforilación mediada por JAK2 de las proteínas transductoras de señal y activadoras de la transcripción (STAT3/5) e inhibió la proliferación de células malignas in vitro e in vivo.

### Efectos farmacodinámicos

El fedratinib inhibe la fosforilación de la proteína transductora de señal y activadora de la transcripción (STAT)3 inducida por citocinas en sangre completa de los pacientes con mielofibrosis. La inhibición máxima de la fosforilación de STAT3 provocada por la administración de una dosis única de 300, 400 o 500 mg de fedratinib se dio aproximadamente 2 horas después de la administración de la dosis, y los valores volvieron a ser próximos a los basales a las 24 horas. El día 15 del ciclo 1 después de la administración de 300, 400 o 500 mg de fedratinib diarios se lograron niveles de inhibición similares en estado de equilibrio dinámico FC.

### **Propiedades Farmacocinéticas**

#### Absorción

El uso de fedratinib a una dosis de entre 300 mg y 500 mg una vez al día (de 0,75 a 1,25 veces la dosis recomendada de 400 mg) se traduce en un aumento proporcional a la dosis de la media geométrica de la  $C_{max}$  de fedratinib y el área bajo la curva de la concentración plasmática frente al tiempo a lo largo del intervalo de administración ( $AUC_{tau}$ ). Los niveles medios en equilibrio dinámico se alcanzaron en el plazo de 15 días de administración diaria. Los cocientes de acumulación media son similares en los pacientes adultos con MF primaria, MF posterior a PV o MF posterior a ET, que son de 3 a 4 veces mayores.

A la dosis de 400 mg una vez al día, la media geométrica (coeficiente de variación, %CV) la  $C_{max,ed}$  de fedratinib es de 1804 ng/ml (49 %) y el  $AUC_{tau,ed}$ , de 26870 ng.h/ml (43 %) en los pacientes con mielofibrosis.

Tras la administración oral de 400 mg una vez al día, fedratinib se absorbe rápidamente y alcanza la  $C_{max}$  en equilibrio dinámico en el plazo de 3 horas (intervalo: de 2 a 4 horas). Según un estudio de equilibrio de masas en seres humanos, se estima que la absorción oral de fedratinib será del 63-77 % aproximadamente.

Una comida baja en grasas y calorías (total de 162 calorías: 6 % de grasas, 78 % de hidratos de carbono y 16 % de proteínas) o con un alto contenido en grasas y calorías (total de 815 calorías: 52 % de grasas, 33 % de hidratos de carbono y 15 % de proteínas) incrementó el  $AUC_{inf}$  hasta el 24 % y la  $C_{max}$  hasta el 14 % de una dosis única de 500 mg de fedratinib. Por lo tanto, fedratinib se puede tomar con o sin comida, ya que no se ha observado ningún efecto clínicamente relevante en la farmacocinética de fedratinib con alimentos. La administración con una comida con un alto contenido en grasas puede reducir la incidencia de náuseas y vómitos; por lo tanto, se recomienda tomar fedratinib con alimentos.

#### Distribución

La media del volumen aparente de distribución de fedratinib en equilibrio dinámico es de 1770 l en pacientes con mielofibrosis a la dosis de 400 mg una vez al día, lo que permite suponer una amplia distribución tisular. La unión de fedratinib a proteínas plasmáticas humanas es del 95 % aproximadamente, sobre todo a la glucoproteína ácida  $\alpha 1$ .

#### Biotransformación

Fedratinib se metaboliza mediante múltiples CYP in vitro, con una contribución predominante del CYP3A4 y una menor aportación del CYP2C19 y las FMO.

Fedratinib fue la entidad predominante (aproximadamente el 80 % de la radioactividad plasmática) en la circulación sistémica tras la administración oral de fedratinib radiomarcado. Ninguno de los metabolitos aporta más del 10 % del total de la exposición relacionada con la sustancia original en el plasma.

### Eliminación

Tras una única dosis oral de fedratinib radiomarcado, la eliminación se produjo sobre todo a través del metabolismo, ya que aproximadamente el 77 % de la radioactividad se excretó en las heces y solo en torno al 5 % se excretó en la orina. La sustancia original inalterada fue el componente principal de las excreciones, con una media aproximada del 23 % y el 3 % de la dosis en las heces y la orina respectivamente.

La farmacocinética de fedratinib se caracteriza por una disposición bifásica con una semivida efectiva de 41 horas, una semivida terminal de aproximadamente 114 horas y un aclaramiento aparente (CL/F) (%CV) de 13 l/h (51 %) en los pacientes con mielofibrosis.

### Poblaciones especiales

#### Edad, peso corporal, sexo y raza

En un análisis farmacocinético poblacional de los datos acumulados de 452 pacientes, no se observó ningún efecto clínicamente relevante en la farmacocinética de fedratinib en relación con la edad (el análisis incluyó 170 pacientes de 65-74 años, 54 de 75-84 años y 4 de +85 años), el peso corporal (de 40 a 135 kg), el sexo (el análisis incluyó 249 hombres y 203 mujeres) y la raza (el análisis incluyó 399 blancos, 7 negros, 44 asiáticos y 2 de otras).

#### Insuficiencia renal

Tras una dosis única de 300 mg de fedratinib, el AUC<sub>inf</sub> de fedratinib aumentó en 1,5 veces en los sujetos con insuficiencia renal moderada (AcCr de 30 ml/min a 59 ml/min según C-G) y en 1,9 veces en los sujetos con insuficiencia renal grave (AcCr de 15 ml/min a 29 ml/min según C-G), en comparación con la de los sujetos con función renal normal (AcCr  $\geq$ 90 ml/min según C-G).

En un análisis farmacocinético poblacional de los datos acumulados de 452 pacientes, no se observó ningún efecto clínicamente relevante en la farmacocinética de fedratinib en relación con la insuficiencia renal leve (definida como  $60 \leq$ AcCr <90 ml/min).

#### Insuficiencia hepática

La seguridad y farmacocinética de una dosis única 300 mg de fedratinib se evaluaron en un estudio en sujetos con función hepática normal e insuficiencia hepática leve (clase A de Child-Pugh). No se observó ningún efecto clínicamente relevante en la farmacocinética de fedratinib en los sujetos con insuficiencia hepática leve en comparación con los sujetos con función hepática normal.

En un análisis farmacocinético poblacional de los datos acumulados de 452 pacientes, no se observó ningún efecto clínicamente relevante en la farmacocinética de fedratinib en relación con la insuficiencia leve (definida como un valor de bilirrubina total  $\leq$ LSN y AST >LSN o de bilirrubina total de 1 a 1,5 veces el LSN y cualquier aumento de la AST; n = 115) o moderada (definida como bilirrubina total de >1,5 a 3 veces el LSN y cualquier valor de la AST; n = 17).

La farmacocinética de fedratinib no se ha evaluado en pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh).

## **POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

Los pacientes que están en tratamiento con ruxolitinib, antes de iniciar el tratamiento con BURICAS® deben reducir gradualmente y suspender ruxolitinib de acuerdo con el prospecto de ruxolitinib.

Es necesario obtener pruebas basales de los niveles de tiamina (vitamina B1), hemograma completo, panel hepático, amilasa/lipasa, nitrógeno ureico en sangre (BUN) y creatinina antes de iniciar el tratamiento con BURICAS® periódicamente durante el tratamiento y cuando esté indicado clínicamente. El tratamiento con BURICAS® no se debe iniciar en pacientes con deficiencia de tiamina, hasta que se hayan corregido los niveles de tiamina. No se recomienda iniciar el tratamiento con BURICAS® en pacientes con un recuento de plaquetas basal inferior a  $50 \times 10^9/l$  y un recuento absoluto de neutrófilos (RAN) inferior a  $1,0 \times 10^9/l$ .

Se recomienda utilizar antieméticos profilácticos según la práctica local durante las primeras 8 semanas de tratamiento y continuarlos después cuando esté indicado clínicamente. La administración de BURICAS® con una comida con un alto contenido en grasas puede reducir la incidencia de náuseas y vómitos.

La dosis recomendada de BURICAS® es de 400 mg una vez al día.

El tratamiento puede continuar mientras los pacientes obtengan beneficio clínico. Se debe considerar modificar la dosis en caso de toxicidad hematológica y no hematológica (tabla 1). BURICAS® se debe suspender en los pacientes que no puedan tolerar una dosis de 200 mg al día.

Si se omite una dosis, la siguiente dosis se debe tomar el día siguiente. No se deben tomar cápsulas adicionales para compensar la dosis olvidada.

### **Modificaciones de la dosis**

Las modificaciones de la dosis para tratar la toxicidad hematológica, la toxicidad no hematológica y la encefalopatía de Wernicke (EW) se muestran en la tabla 1.

#### ***Tratamiento de la dosis de los niveles de tiamina***

Antes de iniciar el tratamiento y durante el mismo, es necesario reponer los niveles de tiamina cuando estén bajos. Durante el tratamiento, los niveles de tiamina se deben evaluar periódicamente (p. ej., mensualmente durante los 3 primeros meses y cada 3 meses en adelante) y cuando esté indicado clínicamente.

#### ***Modificaciones de la dosis con el uso concomitante de inhibidores potentes del CYP3A4***

Si no es posible evitar el uso concomitante de inhibidores potentes del CYP3A4, la dosis de BURICAS® se debe reducir a 200 mg. Es necesario realizar un control cuidadoso (p. ej., al menos cada semana) de la seguridad de los pacientes.

En los casos en que se suspenda la coadministración con un inhibidor potente del CYP3A4, la dosis de BURICAS® se debe aumentar a 300 mg una vez al día durante las primeras dos semanas después de la suspensión del inhibidor del CYP3A4 y, a continuación, 400 mg una

vez al día, según la tolerancia. Se deberán realizar otros ajustes adicionales cuando sea necesario, en función del control de la seguridad y eficacia de BURICAS®.

### **Nuevo incremento de la dosis**

Si la reacción adversa debida a BURICAS® que llevó a reducir la dosis se controla con un tratamiento eficaz y la toxicidad se resuelve durante al menos 28 días, es posible aumentar el nivel de dosis a un nivel de dosis superior cada mes hasta el nivel de dosis original. No se recomienda volver a incrementar la dosis si la reducción se debió a toxicidad no hematológica de Grado 4, elevación de la alanina aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST) o bilirrubina total de Grado  $\geq 3$  o recurrencia de toxicidad hematológica de Grado 4.

**Tabla 1: Reducciones de la dosis por toxicidad hematológica y no hematológica surgida durante el tratamiento y para el tratamiento de la encefalopatía de Wernicke**

<b>Toxicidad hematológica</b>	<b>Reducción de la dosis</b>
Trombocitopenia de Grado 3 con hemorragia activa (recuento de plaquetas $<50 \times 10^9/l$ ) o trombocitopenia de Grado 4 (recuento de plaquetas $<25 \times 10^9/l$ )	Interrumpir la dosis de BURICAS® hasta la resolución a Grado $\leq 2$ (recuento de plaquetas $<75 \times 10^9/l$ ) o al valor basal. Reiniciar la dosis a 100 mg diarios por debajo de la última dosis administrada.
Neutropenia de Grado 4 (recuento absoluto de neutrófilos [RAN]: $<0,5 \times 10^9/l$ )	Interrumpir la dosis de BURICAS® hasta la resolución a Grado $\leq 2$ (RAN $<1,5 \times 10^9/l$ ) o al valor basal. Reiniciar la dosis a 100 mg diarios por debajo de la última dosis administrada. Pueden usarse factores de crecimiento de granulocitos a criterio del médico (Ver sección Advertencias y precauciones)
Anemia de Grado 3 y superior, transfusión indicada (nivel de hemoglobina $<8,0$ g/dl)	Interrumpir la dosis de BURICAS® hasta la resolución a Grado $\leq 2$ (nivel de hemoglobina $<10,0$ g/dl) o al valor basal. Reiniciar la dosis a 100 mg diarios por debajo de la última dosis administrada.
Recurrencia de toxicidad hematológica de Grado 4	Suspender BURICAS® a criterio del médico
<b>Toxicidad no hematológica</b>	<b>Reducción de la dosis</b>
Náuseas, vómitos o diarrea de Grado $\geq 3$ que no responden a las medidas sintomáticas en el plazo de 48 horas	Interrumpir la dosis de BURICAS® hasta la resolución a Grado $\leq 1$ o al valor basal. Reiniciar la dosis a 100 mg diarios por debajo de la última dosis administrada

<p>ALT/AST de Grado <math>\geq 3</math> (de <math>&gt;5,0</math> a <math>20,0</math> x límite superior de la normalidad [LSN]) o bilirrubina (de <math>&gt;3,0</math> a <math>10,0</math> LSN)</p>	<p>Interrumpir la dosis de BURICAS<sup>®</sup> hasta la resolución a Grado <math>\leq 1</math> (AST/ALT (<math>&gt;LSN-3,0</math> x LSN) o bilirrubina (<math>&gt;LSN-1,5</math> x LSN)) o al valor basal. Reiniciar la dosis a 100 mg diarios por debajo de la última dosis administrada. Vigilar la ALT, AST y bilirrubina (total y directa) cada 2 semanas durante al menos 3 meses después de la reducción de la dosis. En caso de recurrencia de una elevación de Grado 3 o superior, suspender el tratamiento con BURICAS<sup>®</sup>.</p>
<p>Amilasa/lipasa de Grado <math>\geq 3</math> (de <math>&gt;2,0</math> a <math>5,0</math> x LSN)</p>	<p>Interrumpir la dosis de BURICAS<sup>®</sup> hasta la resolución a Grado 1 (<math>&gt;LSN-1,5</math> x LSN) o al valor basal. Reiniciar la dosis a 100 mg diarios por debajo de la última dosis administrada. Vigilar la amilasa/lipasa cada 2 semanas durante al menos 3 meses después de la reducción de la dosis. En caso de recurrencia de una elevación de Grado 3 o superior, suspender el tratamiento con BURICAS<sup>®</sup>.</p>
<p>Otra toxicidad no hematológica de Grado <math>\geq 3</math></p>	<p>Interrumpir la dosis de BURICAS<sup>®</sup> hasta la resolución a Grado <math>\leq 1</math> o al valor basal. Reiniciar la dosis a 100 mg diarios por debajo de la última dosis administrada</p>
<p><b>Tratamiento de los niveles de tiamina y la encefalopatía de Wernicke</b></p>	<p><b>Reducción de la dosis</b></p>
<p>Para los niveles de tiamina inferiores al intervalo normal (de 74 a 222 nmol/l)* pero <math>\geq 30</math> nmol/l sin signos o síntomas de EW</p>	<p>Interrumpir el tratamiento con BURICAS<sup>®</sup> Administrar 100 mg de tiamina oral todos los días hasta que los niveles de tiamina vuelvan al intervalo normal*. Considerar el reinicio del tratamiento con BURICAS<sup>®</sup> cuando los niveles de tiamina se sitúen dentro del intervalo normal*.</p>
<p>Para niveles de tiamina <math>&lt;30</math> nmol/l sin signos o síntomas de EW</p>	<p>Interrumpir el tratamiento con BURICAS<sup>®</sup> Iniciar un tratamiento con tiamina parenteral a dosis terapéuticas hasta que los niveles de tiamina vuelvan al intervalo normal*. Considerar el reinicio del tratamiento con BURICAS<sup>®</sup> cuando los niveles de tiamina se sitúen dentro del intervalo normal*.</p>

En caso de signos o síntomas de EW, independientemente de los niveles de tiamina	Suspender el tratamiento con BURICAS® y administrar de manera inmediata tiamina parenteral a dosis terapéuticas.
--	--

\*El intervalo normal de tiamina puede variar dependiendo de los métodos utilizados por el laboratorio

### **Poblaciones especiales**

#### **Insuficiencia renal**

En los pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina [AcCr] de 15 ml/min a 29 ml/min según Cockcroft-Gault [C-G]), la dosis se debe reducir a 200 mg. No se recomienda modificar la dosis inicial en los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (AcCr de 30 ml/min a 89 ml/min según C-G). Dado el posible aumento de la exposición, los pacientes con insuficiencia renal moderada preexistente pueden necesitar controles de la seguridad al menos cada semana y, en caso necesario, modificaciones de la dosis basadas en las reacciones adversas.

#### **Insuficiencia hepática**

No se ha evaluado la farmacocinética de BURICAS® en pacientes con insuficiencia hepática grave. Debe evitarse el uso de BURICAS® en pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh o bilirrubina total >3 veces el LSN y cualquier aumento de la AST). No es necesario modificar la dosis inicial en los pacientes con disfunción hepática leve o moderada.

#### **Pacientes de edad avanzada**

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes de edad avanzada (>65 años de edad).

#### **Población pediátrica**

No se ha establecido la seguridad y eficacia de BURICAS® en niños o adolescentes de hasta 18 años. No se dispone de datos.

### **Forma de administración**

BURICAS® es para administración por vía oral.

Las cápsulas no se deben abrir, romper ni masticar. Deben tragarse enteras, preferiblemente con agua, y se pueden tomar con o sin alimentos. La administración con una comida con un alto contenido en grasas puede reducir la incidencia de náuseas y vómitos; por lo tanto, se recomienda la toma con alimentos.

### **CONTRAINDICACIONES**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Embarazo.

### **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**

#### **Encefalopatía, incluida la encefalopatía de Wernicke**

Se han notificado casos de encefalopatía grave y mortal, entre ellos de encefalopatía de Wernicke, en pacientes que tomaban fedratinib. La encefalopatía de Wernicke es una emergencia neurológica provocada por la deficiencia de tiamina (vitamina B1). Los signos y síntomas de encefalopatía de Wernicke pueden ser ataxia, alteraciones del estado mental y oftalmoplejía (p. ej., nistagmo, diplopía). Toda alteración del estado mental, confusión o deterioro de la memoria debe hacer sospechar la presencia de una posible encefalopatía, como puede ser la encefalopatía de Wernicke, y dar lugar a una evaluación completa que

incluya una exploración neurológica, la evaluación de los niveles de tiamina y pruebas de imagen.

Es necesario evaluar los niveles de tiamina y el estado nutricional de los pacientes antes de iniciar el tratamiento con BURICAS® de manera periódica durante el tratamiento (p. ej., mensualmente durante los primeros 3 meses y cada 3 meses en adelante) y cuando esté indicado clínicamente. No se debe iniciar el tratamiento con BURICAS® en pacientes con deficiencia de tiamina. Antes de iniciar el tratamiento y durante el mismo, se deben reponer los niveles de tiamina cuando estén bajos. En caso de sospecha de encefalopatía, se debe suspender inmediatamente el tratamiento con BURICAS® e iniciar un tratamiento con tiamina parenteral a la vez que se evalúan todas las causas posibles. Debe hacerse un seguimiento de los pacientes hasta que los síntomas se hayan resuelto o hayan mejorado y se hayan normalizado los niveles de tiamina.

#### Anemia, trombocitopenia y neutropenia

El tratamiento con BURICAS® puede causar anemia, trombocitopenia y neutropenia. Deben obtenerse hemogramas completos en el momento basal, de manera periódica durante el tratamiento y cuando esté indicado clínicamente (ver sección Posología y forma de administración y sección Reacciones Adversas) No se ha estudiado BURICAS® en pacientes con un recuento de plaquetas basal  $<50 \times 10^9/l$  y un RAN  $<1,0 \times 10^9/l$ .

#### Anemia

Por lo general, la anemia se da durante los primeros 3 meses de tratamiento. Los pacientes con un nivel de hemoglobina inferior a 10,0 g/dl en el inicio del tratamiento son más propensos a experimentar anemia de Grado 3 o superior durante el tratamiento y deben ser objeto de un control cuidadoso (p. ej., una vez por semana durante el primer mes hasta que mejoren los niveles de hemoglobina). Los pacientes que experimenten anemia pueden necesitar transfusiones de sangre. Hay que considerar una reducción de la dosis en los pacientes que experimenten anemia, especialmente en quienes necesiten transfusiones de eritrocitos.

#### Trombocitopenia

Por lo general, la trombocitopenia se da durante los primeros 3 meses de tratamiento. Los pacientes con recuento de plaquetas bajo ( $<100 \times 10^9/l$ ) al inicio del tratamiento tienen más probabilidades de experimentar trombocitopenia de Grado 3 o superior durante el tratamiento y deben ser objeto de un control cuidadoso (p. ej., una vez por semana durante el primer mes hasta que mejore el recuento de plaquetas). En líneas generales, la trombocitopenia es reversible y normalmente se maneja con un tratamiento sintomático como interrupciones de la dosis, reducción de la dosis y/o transfusiones de plaquetas en caso necesario. Los pacientes deben ser conscientes del elevado riesgo de hemorragia asociado a la trombocitopenia.

#### Neutropenia

Por lo general, la neutropenia fue reversible y se manejó con una interrupción temporal de fedratinib.

#### Acontecimientos gastrointestinales

Las náuseas, vómitos y diarrea son algunas de las reacciones adversas más frecuentes en los pacientes tratados con fedratinib. La mayoría de las reacciones adversas son de Grado 1 o 2 y se suelen dar en las primeras 2 semanas de tratamiento. Se debe considerar la

posibilidad de administrar un tratamiento adecuado con antieméticos profilácticos (p. ej., antagonistas de los receptores de la 5-HT3) durante el tratamiento con BURICAS®. La diarrea se debe tratar inmediatamente con antidiarreicos en la primera aparición de los síntomas. En los casos de náuseas, vómitos o diarrea de Grado 3 o superior que no respondan a las medidas sintomáticas en el plazo de 48 horas, es necesario interrumpir la dosis de BURICAS® hasta la resolución a Grado 1 o inferior o al estado basal. La dosis debe reiniciarse a 100 mg diarios menos que la última dosis administrada. Los niveles de tiamina se deben controlar y reponer en caso necesario.

#### Toxicidad hepática

Se han notificado elevaciones de los niveles de ALT y AST con el tratamiento con fedratinib, así como un caso de insuficiencia hepática. Es necesario controlar la función hepática de los pacientes en el momento basal, al menos una vez al mes durante los primeros 3 meses, de manera periódica durante el tratamiento y cuando esté indicado clínicamente. Después de la observación de toxicidad, hay que realizar controles a los pacientes al menos cada 2 semanas hasta la resolución. Por lo general, las elevaciones de la ALT y la AST fueron reversibles con modificaciones de la dosis o la suspensión permanente del tratamiento.

#### Niveles elevados de amilasa/lipasa

Se han notificado elevaciones de la amilasa y/o la lipasa con el tratamiento con fedratinib, así como un caso de pancreatitis. Es necesario controlar la amilasa y lipasa de los pacientes en el momento basal, al menos una vez al mes durante los primeros 3 meses, de manera periódica durante el tratamiento y cuando esté indicado clínicamente. Después de la observación de toxicidad, hay que realizar controles a los pacientes al menos cada 2 semanas hasta la resolución. En caso de amilasa y/o lipasa de Grado 3 o superior, se recomienda modificar la dosis.

#### Niveles elevados de creatinina

Se han notificado elevaciones de la creatinina con el tratamiento con fedratinib (ver sección Reacciones Adversas). Es necesario controlar los niveles de creatinina de los pacientes en el momento basal, al menos una vez al mes durante los primeros 3 meses, de manera periódica durante el tratamiento y cuando esté indicado clínicamente. En caso de insuficiencia renal grave (AcCr de 15 ml/min a 29 ml/min según C-G), se recomienda modificar la dosis.

#### Eventos adversos cardiovasculares mayores (MACE)

En un amplio estudio aleatorizado y controlado con tratamiento activo de tofacitinib (otro inhibidor de la JAK) en pacientes con artritis reumatoide de 50 años o más con al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional, se observó con tofacitinib en comparación con los inhibidores del TNF, una mayor tasa de eventos adversos cardiovasculares mayores (MACE), definidos como muerte cardiovascular, infarto de miocardio (IM) no mortal y accidente cerebrovascular no mortal.

Se han notificado acontecimientos MACE en pacientes que recibían Fedratinib.

Antes de iniciar o continuar el tratamiento con Fedratinib, se deben tener en cuenta los beneficios y los riesgos para el paciente individual, especialmente en pacientes de 65 años o más, pacientes que fuman actualmente o han fumado durante mucho tiempo en el pasado y pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular aterosclerótica u otros factores de riesgo cardiovasculares.

## Trombosis

En un amplio estudio aleatorizado y controlado con tratamiento activo de tofacitinib (otro inhibidor de la JAK) en pacientes con artritis reumatoide de 50 años o más con al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional, se observó con tofacitinib en comparación con los inhibidores del TNF, una mayor tasa de acontecimientos tromboembólicos venosos (TEV) dependiente de la dosis, incluidas trombosis venosa profunda (TVP) y embolia pulmonar (EP).

Se han notificado acontecimientos de trombosis venosa profunda (TVP) y embolia pulmonar (EP) en pacientes que recibían Fedratinib.

Antes de iniciar o continuar el tratamiento con Fedratinib, se deben tener en cuenta los beneficios y los riesgos para el paciente individual, especialmente en pacientes con factores de riesgo cardiovasculares (ver también “Eventos adversos cardiovasculares mayores [MACE]”). En pacientes con factores de riesgo de TEV conocidos que no sean factores de riesgo cardiovascular o de neoplasia maligna, Fedratinib se debe utilizar con precaución. Los factores de riesgo de TEV que no son factores de riesgo cardiovascular o de neoplasia maligna incluyen TEV previa, pacientes sometidos a cirugía mayor, inmovilización, uso de anticonceptivos hormonales combinados o terapia hormonal sustitutiva y trastorno hereditario de la coagulación. Se debe volver a evaluar a los pacientes con regularidad durante el tratamiento con Fedratinib para valorar los cambios en el riesgo de TEV. Se debe evaluar inmediatamente a los pacientes con signos y síntomas de TEV y suspender en pacientes con sospecha de TEV, independientemente de la dosis.

## Neoplasias malignas secundarias

En un amplio estudio aleatorizado y controlado con tratamiento activo de tofacitinib (otro inhibidor de la JAK) en pacientes con artritis reumatoide de 50 años o más con al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional, se observó con tofacitinib en comparación con los inhibidores del TNF, una mayor tasa de neoplasias malignas, en particular cáncer de pulmón, linfoma y cáncer de piel no melanoma (CPNM).

Se ha notificado linfoma y otras neoplasias malignas en pacientes que recibían inhibidores de la JAK, incluido Fedratinib.

Antes de iniciar o continuar el tratamiento con Fedratinib, se deben tener en cuenta los beneficios y los riesgos para el paciente individual, especialmente en pacientes de 65 años o más y en pacientes que fuman actualmente o han fumado durante mucho tiempo en el pasado.

## **Interacciones medicamentosas**

La administración concomitante de fedratinib con inhibidores potentes del CYP3A4 aumenta la exposición a fedratinib. Una mayor exposición a fedratinib puede aumentar el riesgo de reacciones adversas. En lugar de inhibidores potentes del CYP3A4, se debe considerar el uso de tratamientos alternativos que no provoquen una inhibición fuerte de la actividad del CYP3A4. Si no es posible reemplazar los inhibidores potentes del CYP3A4, es necesario reducir la dosis de fedratinib cuando se administra con inhibidores potentes del CYP3A4, (p. ej., ketoconazol, ritonavir). Es necesario realizar un control cuidadoso (p. ej., al menos cada semana) de la seguridad de los pacientes. La coadministración prolongada de un inhibidor moderado del CYP3A4 puede requerir un control cuidadoso de la seguridad y, si es necesario, modificaciones de la dosis en función de las reacciones adversas.

Los fármacos que inhiben el CYP3A4 y el CYP2C19 al mismo tiempo (p. ej., fluconazol, fluvoxamina) o la combinación de inhibidores de CYP3A4 y CYP2C19 pueden aumentar la exposición a fedratinib y se deben evitar en los pacientes que reciben fedratinib.

Los fármacos que provocan una inducción potente o moderada del CYP3A4 (p. ej., fenitoína, rifampicina, efavirenz) pueden disminuir la exposición a fedratinib y deben evitarse en los pacientes que reciben fedratinib.

Si fedratinib se debe coadministrar con un sustrato de CYP3A4 (p. ej., midazolam, simvastatina), CYP2C19 (p. ej., omeprazol, S-mefenitoína) o CYP2D6 (p. ej., metoprolol, dextrometorfano), se deben efectuar modificaciones de la dosis de los medicamentos coadministrados cuando sea necesario, con un control cuidadoso de la seguridad y la eficacia.

Si fedratinib se debe coadministrar con fármacos que son excretados renalmente a través del transportador de cationes orgánicos (OCT)2 y de la proteína de extrusión de multifármacos y toxinas (MATE)1/2-K (p. ej., metformina), se debe tener precaución y se deben efectuar modificaciones de la dosis cuando sea necesario.

No se ha estudiado el uso concomitante de factores de crecimiento hematopoyético con fedratinib. No se conoce la seguridad y la eficacia de estas coadministraciones.

#### Efectos de otros medicamentos en fedratinib

Fedratinib se metaboliza mediante múltiples CYPs in vitro, con una contribución predominante del CYP3A4 y una menor aportación del CYP2C19, y monooxigenasas que contienen flavina (FMOs).

#### *Inhibidores potentes y moderados del CYP3A4*

La coadministración de ketoconazol (inhibidor potente del CYP3A4: 200 mg dos veces al día) con una dosis única de fedratinib (300 mg) aumentó el área bajo la curva de la concentración plasmática frente al tiempo desde el momento cero hasta el infinito ( $AUC_{inf}$ ) de fedratinib aproximadamente 3 veces.

Con base en las simulaciones farmacocinéticas basadas en la fisiología (FCBF), se prevé que la coadministración de inhibidores moderados del CYP3A4, eritromicina (500 mg tres veces al día) o diltiazem (120 mg dos veces al día) con fedratinib 400 mg una vez al día aumente el AUC de fedratinib en equilibrio dinámico en 1,2 y 1,1 veces, respectivamente. No se pueden descartar reacciones adversas tras la coadministración prolongada de un inhibidor moderado del CYP3A4.

#### *Inhibición simultánea del CYP3A4 y el CYP2C19*

No se ha estudiado el efecto de la administración concomitante de un inhibidor dual o combinado del CYP3A4 y el CYP2C19 en la farmacocinética de fedratinib. Las simulaciones PBPK indican que la administración concomitante de un inhibidor dual del CYP3A4 y el CYP2C19 con una dosis única de fedratinib puede aumentar el  $AUC_{inf}$  de fedratinib 4 veces aproximadamente y que la situación podría cambiar con la administración de varias dosis de fedratinib debido a la compleja interacción de la autoinhibición y autoinducción de enzimas CYP. Los fármacos que inhiben el CYP3A4 y el CYP2C19 simultáneamente (p. ej., fluconazol, fluvoxamina) o una combinación de inhibidores de CYP3A4 y CYP2C19 pueden aumentar la exposición a fedratinib y se deben evitar en los pacientes que reciben fedratinib.

#### *Inductores potentes y moderados del CYP3A4*

La coadministración de rifampicina (inductor potente del CYP3A4: 600 mg una vez al día) o efavirenz (inductor moderado del CYP3A4: 600 mg una vez al día) con una única dosis de fedratinib (500 mg) disminuye el AUC<sub>inf</sub> de fedratinib aproximadamente en un 80 % o un 50 %, respectivamente.

#### *Inhibidores de la bomba de protones*

La coadministración de pantoprazol (inhibidor de la bomba de protones: 40 mg al día) con una dosis única de fedratinib (500 mg) aumentó el AUC<sub>inf</sub> de fedratinib en un grado clínicamente insignificante (por 1,15). Por lo tanto, no se prevé que un aumento del pH gástrico tenga un impacto clínicamente significativo en la exposición a fedratinib y no se necesita ningún ajuste de dosis para la administración concomitante de fedratinib con fármacos que aumentan el pH gástrico.

#### Efectos de fedratinib en otros medicamentos

##### *Efectos en enzimas: sustratos del CYP3A4, el CYP2C19 o el CYP2D6*

La administración concomitante de fedratinib con el sustrato del CYP3A4 midazolam (2 mg), el sustrato del CYP2C19 omeprazol (20 mg) y el sustrato del CYP2D6 metoprolol (100 mg) multiplica el AUC<sub>inf</sub> del midazolam, el omeprazol y el metoprolol por 3,8, 2,8 y 1,8 y las concentraciones máximas (C<sub>máx</sub>) por 1,8, 1,1 y 1,6 respectivamente. Por lo tanto, se deben realizar modificaciones de las dosis de medicamentos que son sustratos del CYP3A4, CYP2C19 o CYP2D6 cuando sea necesario y con un estricto control de la seguridad y la eficacia.

##### *Efectos en los transportadores*

En estudios in vitro, fedratinib inhibe la glucoproteína-P (gp-P), la proteína de resistencia del cáncer de mama (BCRP), MATE1, MATE2-K, el polipéptido transportador de aniones orgánicos (OATP)1B1, OATP1B3 y OCT2. La coadministración de una dosis única de fedratinib (600 mg) con una dosis única de digoxina (sustrato de gp-P: 0,25 mg), rosuvastatina (sustrato de OATP1B1/1B3 y 9 sustrato de BCRP: 10 mg), y metformina (sustrato de OCT2 y MATE1/2-K: 1000 mg) no tuvo ningún efecto clínicamente relevante en el AUC<sub>inf</sub> de digoxina, rosuvastatina y metformina. El aclaramiento renal de metformina disminuyó en un 36% en presencia de fedratinib. El efecto farmacodinámico hipoglucemiante de metformina en presencia de fedratinib parece reducido, siendo el AUC<sub>0-3h</sub> de la glucosa un 17% más alto. Se debe tener precaución y se deben efectuar modificaciones de la dosis cuando sea necesario con los fármacos que son excretados renalmente a través de OCT2 y MATE1/2- K.

#### Factores de crecimiento hematopoyético

No se ha estudiado el uso concomitante de factores de crecimiento hematopoyético y fedratinib. Se desconoce si la inhibición de JAK por fedratinib reduce la eficacia de los factores de crecimiento hematopoyético o si los factores de crecimiento hematopoyético afectan a la eficacia de fedratinib.

### **Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de la fertilidad**

#### Datos preclínicos de seguridad

Fedratinib se ha evaluado en estudios farmacológicos de seguridad, estudios de toxicidad de dosis repetidas, estudios de genotoxicidad y estudios de toxicidad reproductiva, así como en un estudio de carcinogenicidad. Fedratinib no fue genotóxico ni cancerígeno en el modelo de ratón transgénico Tg.rasH2 de 6 meses. Los estudios preclínicos han puesto de

manifiesto que, a dosis clínicamente relevantes, fedratinib no inhibe el transporte de la tiamina en el tubo gastrointestinal ni el cerebro.

En estudios de toxicidad de dosis repetidas de hasta 9 meses de duración en ratones, ratas y perros, las principales reacciones adversas observadas fueron hipoplasia de la médula ósea; hipertrofia, necrosis y proliferación de las vías biliares; atrofia/depleción linfóide; degeneración/necrosis de los túbulos renales; inflamación del tubo gastrointestinal; degeneración/necrosis del músculo esquelético y cardíaco; infiltración histiocítica del pulmón; y evidencias de inmunosupresión como neumonía y/o abscesos. Las exposiciones plasmáticas máximas alcanzadas en los estudios toxicológicos de dosis repetidas estuvieron asociadas a una toxicidad significativa, que incluyó mortalidad, y fueron inferiores a las exposiciones plasmáticas toleradas en los pacientes a la dosis más alta recomendada de 400 mg, lo que permite suponer que los seres humanos son menos sensibles que las especies preclínicas a los efectos adversos de fedratinib. No se alcanzaron exposiciones clínicamente relevantes en las especies utilizadas en los estudios de toxicidad, por lo que estos estudios tienen un valor limitado en cuanto a la generación de datos de seguridad clínicamente relevantes sobre fedratinib.

#### *Fertilidad y desarrollo embrionario inicial*

Fedratinib no tuvo ningún efecto en los parámetros de los ciclos estrales, el rendimiento del acoplamiento, la fertilidad, el embarazo o los parámetros reproductivos masculinos o femeninos en ratas. La exposición (AUC) fue aproximadamente de 0,10 a 0,13 veces la exposición clínica a la dosis recomendada de 400 mg una vez al día. En un estudio de toxicidad de dosis repetidas, a exposiciones de aproximadamente equivalentes a la exposición clínica humana, fedratinib provocó aspermia, oligospermia y degeneración de los túbulos seminíferos en perros macho.

#### *Desarrollo embrionario fetal*

La administración de fedratinib a ratas durante la organogénesis (de 6 a 17 días de gestación) se asoció a efectos adversos embrionarios, entre ellos pérdida post implantación, menor peso corporal fetal y variaciones esqueléticas. Estos efectos se produjeron en ratas a aproximadamente 0,1 veces la exposición clínica en el ser humano a la dosis diaria recomendada de 400 mg/día. En conejos, fedratinib no produjo toxicidad para el desarrollo al nivel de dosis más alto probado (exposición aproximadamente 0,08 veces la exposición humana a la dosis diaria recomendada).

### **Fertilidad, embarazo y lactancia**

#### Mujeres con capacidad de gestación/anticoncepción

Es necesario indicar a las mujeres con capacidad de gestación que eviten quedarse embarazadas mientras reciben BURICAS® y que deben utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento y hasta al menos 1 mes después de la última dosis.

#### Embarazo

No hay datos relativos al uso de fedratinib en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad para la reproducción; la exposición en estos estudios fue inferior a la exposición humana a la dosis recomendada. Sobre la base de su mecanismo de acción, BURICAS® puede provocar daño fetal. BURICAS® pertenece a una clase de fármacos, los inhibidores de la JAK, que en ratas y conejos han demostrado ser causa de mortalidad embrionaria y teratogenicidad a exposiciones clínicamente relevantes. BURICAS® está contraindicado durante el embarazo. Las mujeres con capacidad de gestación deben

utilizar métodos anticonceptivos durante el tratamiento y durante al menos 1 mes después de la última dosis. Si BURICAS® se utiliza durante el embarazo o la paciente se queda embarazada mientras toma este medicamento, es necesario informar a la paciente del posible riesgo para el feto.

### Lactancia

Se desconoce si fedratinib/metabolitos se excretan en la leche materna. No se puede excluir el riesgo en lactantes.

Las mujeres no deben amamantar durante el tratamiento con BURICAS® y hasta al menos 1 mes después de la última dosis de BURICAS®

### Fertilidad

No hay datos humanos sobre el efecto de fedratinib en la fertilidad. No hay datos sobre los efectos en la fertilidad en animales a niveles de exposición clínicamente relevantes.

### **Empleo en pacientes de edad avanzada**

La experiencia en el grupo de edad de 75 años y más es limitada. En los estudios clínicos, el 13,8 % (28/203) de los pacientes tratados con fedratinib tenían 75 años de edad o más y las reacciones adversas graves y causantes de la suspensión del tratamiento fueron más frecuentes. No es necesario ajustar la dosis en pacientes de edad avanzada (> 65 años).

### **Empleo en pediatría**

No se ha establecido la seguridad y eficacia de fedratinib en niños o adolescentes de hasta 18 años.

**Empleo en pacientes con insuficiencia renal y hepática:** ver sección Posología.

### **Excipientes**

Las cápsulas contienen menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

### **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinarias**

La influencia de BURICAS® sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es insignificante. Los pacientes que experimentan mareos después de tomar BURICAS® deben abstenerse de conducir o utilizar máquinas.

## **REACCIONES ADVERSAS**

### Resumen del perfil de seguridad

La información de la seguridad global de fedratinib se evaluó en los 608 pacientes que recibieron dosis continuas de fedratinib en los estudios clínicos de fase I, II y III.

### Mielofibrosis primaria o secundaria

En los estudios clínicos de pacientes con mielofibrosis (MF) primaria, mielofibrosis posterior a policitemia vera (MF post-PV) o mielofibrosis posterior a trombocitemia esencial (MF post-TE) tratados con fedratinib 400 mg (N = 203), que incluían pacientes con exposición previa a ruxolitinib (N = 97; JAKARTA2), la mediana de la exposición se situó en 35,6 semanas (intervalo de 0,7 a 114,6 semanas) y la mediana del número de ciclos (1 ciclo = 28 días) iniciados fue de 9 ciclos.

El 63 % de los 203 pacientes estuvieron expuestos durante 6 meses o más y el 38 %, durante 12 meses o más.

En los 203 pacientes con MF tratados con una dosis de 400 mg de fedratinib en los estudios clínicos, las reacciones adversas no hematológicas más frecuentes fueron diarrea (67,5 %), náuseas (61,6 %) y vómitos (44,8 %). Las reacciones adversas hematológicas más frecuentes fueron anemia (99,0 %) y trombocitopenia (68.5 %) según los valores analíticos (tabla 2). Las reacciones adversas graves más frecuentes en los pacientes con MF que recibieron 400 mg fueron anemia (2,5 % según los acontecimientos adversos notificados y no los valores analíticos) y diarrea (1,5 %). El 24 % de los pacientes que recibieron 400 mg de fedratinib suspendieron el tratamiento de forma permanente debido a acontecimientos adversos, independientemente de su causalidad.

#### Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas en los estudios clínicos durante todo el tratamiento (tabla 2) se dan según la clasificación de órganos del sistema MedDRA. Dentro de cada clasificación de órganos del sistema, las reacciones adversas aparecen clasificadas por frecuencia, con las reacciones más frecuentes en primer lugar. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1\ 000$  a  $< 1/100$ ); raras (de  $\geq 1/10\ 000$  a  $< 1/1\ 000$ ); muy raras ( $< 1/10\ 000$ ); y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

**Tabla 2: Todas las reacciones adversas por sistema de clasificación de órganos y término preferido**

Sistema de clasificación de órganos	Reacción adversa	Todos los grados frecuencia
<b>Infecciones e infestaciones</b>	Infección urinaria	Muy frecuentes
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>	Anemia <sup>a</sup>	Muy frecuentes
	Trombocitopenia <sup>a</sup>	Muy frecuentes
	Neutropenia <sup>a</sup>	Muy frecuentes
	Hemorragia <sup>b</sup>	Muy frecuentes
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>	Lipasa elevada <sup>a</sup>	Muy frecuentes
	Amilasa elevada <sup>a</sup>	Muy frecuentes
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	Cefalea	Muy frecuentes
	Encefalopatía de Wernicke	Frecuentes
	Mareo	Frecuentes
<b>Trastornos vasculares</b>	Hipertensión	Frecuentes
<b>Trastornos</b>	Diarrea	Muy frecuentes

Sistema de clasificación de órganos	Reacción adversa	Todos los grados frecuencia
<b>gastrointestinales</b>	Vómitos	Muy frecuentes
	Náuseas	Muy frecuentes
	Estreñimiento	Muy frecuentes
	Dispepsia	Frecuentes
<b>Trastornos hepatobiliares</b>	Alanina aminotransferasa elevada <sup>a</sup>	Muy frecuentes
	Aspartato aminotransferasa elevada <sup>a</sup>	Muy frecuentes
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>	Dolor óseo	Frecuentes
	Espasmos musculares	Muy frecuentes
	Dolor en las extremidades	Frecuentes
<b>Trastornos renales y urinarios</b>	Creatinina en sangre elevada <sup>a</sup>	Muy frecuentes
	Disuria	Frecuentes
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	Fatiga/ Astenia	Muy frecuentes
<b>Exploraciones complementarias</b>	Aumento de peso	Frecuentes

MedDRA = Diccionario médico de actividades reguladoras

SMQ = consulta normalizada MedDRA (grupo de varios términos preferidos de MedDRA que engloban un concepto médico).

<sup>b</sup> La hemorragia incluye cualquier tipo asociado a trombocitopenia que requiera una intervención clínica. La hemorragia se evalúa utilizando los términos de hemorragia de la SMQ de MedDRA (concepto amplio).

## Descripción de algunas reacciones adversas

### Encefalopatía, incluida la encefalopatía de Wernicke

Se notificaron casos graves de encefalopatía, incluido un caso de encefalopatía de Wernicke confirmada, en el 1,3 % (8/608) de los pacientes tratados con fedratinib en los estudios clínicos; 7 pacientes estaban tomando fedratinib a 500 mg diarios antes de la aparición de los signos neurológicos y presentaban factores de riesgo como malnutrición, acontecimientos adversos gastrointestinales y otros factores de riesgo que pueden causar deficiencia de tiamina. En un paciente tratado con fedratinib a 400 mg se determinó que presentaba encefalopatía hepática. La mayoría de los acontecimientos se resolvieron con algunos síntomas neurológicos residuales, entre ellos pérdida de memoria, deterioro cognitivo y mareos, con la excepción de un caso mortal (1/608; 0,16 %). Se trató de un paciente con cáncer de cabeza y cuello, metástasis cerebral, dificultad para comer y pérdida de peso que recibió fedratinib a 500 mg en un estudio para otra indicación.

### Toxicidad gastrointestinal

Las náuseas, los vómitos y la diarrea son algunas de las reacciones adversas más frecuentes en los pacientes tratados con fedratinib. De los pacientes con MF tratados con 400 mg de fedratinib, experimentaron diarrea el 68 % de los pacientes, náuseas el 62 % de los pacientes y vómitos el 45 % de los pacientes. Sufrieron diarrea, náuseas y vómitos de Grado 3 el 5 %, 0,5 % y 2 % de los pacientes respectivamente. La mediana del tiempo

hasta la aparición de náuseas, vómitos, y diarrea de cualquier Grado fue de 2 días, y el 75 % de los casos se produjeron en el plazo de 3 semanas desde el inicio del tratamiento. Se notificaron interrupciones y reducciones de la dosis debido a toxicidad gastrointestinal en el 11 % y 9 % de los pacientes respectivamente. El 4 % de los pacientes suspendieron el tratamiento con 400 mg de fedratinib de forma permanente debido a toxicidad gastrointestinal.

### Anemia

De los pacientes con mielofibrosis primaria o secundaria tratados con 400 mg de fedratinib, el 52 % experimentaron anemia de Grado 3. La mediana del tiempo hasta la primera aparición de un acontecimiento de anemia de Grado 3 fue de aproximadamente 60 días, y el 75 % de los casos se produjeron en el plazo de 4 meses desde el inicio del tratamiento. El 58 % de los pacientes tratados con 400 mg de fedratinib recibieron transfusiones de eritrocitos y el 1,5 % de los pacientes suspendieron el tratamiento con 400 mg de fedratinib de forma permanente debido a anemia

### Trombocitopenia

De los pacientes con mielofibrosis primaria o secundaria tratados con 400 mg de fedratinib, el 14 % y el 9 % experimentaron trombocitopenia de Grado 3 y de Grado 4 respectivamente. La mediana del tiempo hasta la primera aparición de un acontecimiento de trombocitopenia de Grado 3 o 4 fue de aproximadamente 70 días, y el 75 % de los casos se produjeron en el plazo de 7 meses desde el inicio del tratamiento. El 9 % de los pacientes tratados con 400 mg de fedratinib recibieron transfusiones de plaquetas. El 11 % de los pacientes experimentaron hemorragia (asociada a trombocitopenia) que requirió intervención clínica. El 3 % de los pacientes suspendieron el tratamiento de forma permanente debido a trombocitopenia.

### Neutropenia

El 3,5 % de los pacientes experimentaron neutropenia de Grado 4 y el 0,5 % notificaron interrupción de la dosis debido a neutropenia.

### Toxicidad hepática

El 52 % y el 59 % de los pacientes tratados con 400 mg de fedratinib experimentaron elevaciones de los niveles de ALT y AST (todos los Grados) respectivamente, el 3 % y el 2 % fue de Grado 3 o 4 respectivamente. La mediana de tiempo hasta la aparición de elevación de la aminotransferasa de cualquier Grado fue de aproximadamente 1 mes, y el 75 % de los casos se produjeron en el plazo de 3 meses desde el inicio del tratamiento.

### Niveles elevados de amilasa/lipasa

El 24 % y el 40 % de los pacientes con MF tratados con fedratinib experimentaron elevaciones de la amilasa y/o la lipasa (todos los Grados) respectivamente. La mayoría de estos acontecimientos fueron de Grado 1 o 2, y el 2,5 % y 12 % fueron de Grado 3/4 respectivamente. La mediana de tiempo hasta la aparición de elevación de la amilasa o lipasa de cualquier Grado fue de 16 días, y el 75 % de los casos se produjeron en el plazo de 3 meses desde el inicio del tratamiento. El 1,0 % de los pacientes que recibieron 400 mg de fedratinib suspendieron el tratamiento de forma permanente debido a elevaciones de la amilasa y/o la lipasa.

### Niveles elevados de creatinina

El 74 % de los pacientes con MF que tomaron 400 mg de fedratinib experimentaron elevaciones de los niveles de creatinina (todos los Grados). Por lo general, estas elevaciones fueron acontecimientos de Grado 1 o 2 asintomáticos, y en el 3 % de los pacientes se observaron elevaciones de Grado 3. La mediana de tiempo hasta la aparición de elevación de la creatinina de cualquier Grado fue de 27 días, y el 75 % de los casos se produjeron en el plazo de 3 meses desde el inicio del tratamiento. El 1 % y 0,5 % de los pacientes notificaron interrupciones y reducciones de la dosis debido a elevación de la creatinina respectivamente. El 1,5 % de los pacientes tratados con 400 mg de fedratinib suspendieron el tratamiento de forma permanente debido a elevación de la creatinina.

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar la sospecha de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Nacional de Farmacovigilancia al siguiente link: <https://www.argentina.gob.ar/anmat/farmacovigilancia/notificanos/eventosadversos> y/o al Departamento de Farmacovigilancia de GADOR S.A. vía email a [farmacovigilancia@gador.com](mailto:farmacovigilancia@gador.com) o telefónicamente al 0800-220-2273.

Siguiendo pautas internacionales, BURICAS® se encuentran adherido al Plan de Gestión de Riesgos (PGR).

PGR: Conjunto de actividades e intervenciones en Farmacovigilancia diseñadas para identificar, caracterizar, prevenir o minimizar riesgos relacionados a productos medicinales, y la evaluación de la efectividad de esas intervenciones

#### **SOBREDOSIS**

La experiencia con sobredosis de fedratinib es limitada. Durante los estudios clínicos con fedratinib en pacientes con mielofibrosis, las dosis se incrementaron hasta 600 mg al día y hubo 1 sobredosis accidental de 800 mg. En las dosis superiores a 400 mg, la toxicidad gastrointestinal, la fatiga y los mareos, así como la anemia y la trombocitopenia, tuvieron tendencia a darse con más frecuencia. En los datos agrupados de los estudios clínicos, la encefalopatía, incluida la encefalopatía de Wernicke, estuvo asociada a las dosis de 500 mg. En caso de sobredosis, no se debe administrar más BURICAS® y es necesario realizar un control clínico a la persona y tomar las medidas sintomáticas que estén indicadas clínicamente.

*“Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:*

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

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

***Optativamente otros centros de Intoxicaciones”.***

#### **PRESENTACIONES**

Envase conteniendo 120 cápsulas duras (10 blísters conteniendo 12 cápsulas cada uno).in

#### **CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO**

Mantener en su envase original a temperatura ambiente hasta 30°C.

**Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica.**

## "MANTENER TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS"

### **Gador S.A.**

Darwin 429 - C1414CUI - C.A.B.A. Tel: 4858-9000

Elaborado en: Ruta 8, Km 60, Calle 10, Parque Industrial Pilar, Pcia. de Bs. As., Argentina

D.T.: Jorge N. Naquit, Farmacéutico y Lic. En Ciencias Farmacéuticas.

E.M.A.M.S. Certificado N°

Fecha de última revisión: \_\_/\_\_\_\_



HILAL Rosana Maria  
CUIL 27213100233



BISIO Nelida  
Agustina  
CUIL 27117706090

**PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO**

**BURICAS®**  
**FEDRATINIB 100 mg**  
**Cápsulas duras**

**GADOR S.A.**

**Lote N°:**

**Vencimiento:**



**HILAL Rosana Maria**  
**CUIL 27213100233**



**BISIO Nelida**  
**Agustina**  
**CUIL 27117706090**

## **PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO**

### **BURICAS® FEDRATINIB 100 mg Cápsulas duras**

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

#### **COMPOSICIÓN**

Cada cápsula dura de BURICAS® contiene:

Fedratinib (como Fedratinib diclorhidrato monohidrato 117,300 mg) .....100 mg

Excipientes: Celulosa microcristalina silicificada, Estearil fumarato de Sodio, Gelatina\*, Dióxido de titanio\*, Colorante FD&C azul N°1\*, Colorante FD&C rojo N°40\*.

\*componentes de la Cápsula N° 0 Naranja/Blanca

**PRESENTACION:** Envase conteniendo 120 cápsulas duras (10 blísters conteniendo 12 cápsulas cada uno)

**POSOLOGIA:** Según prescripción médica.

**VÍA DE ADMINISTRACIÓN:** Oral

**CONSERVACIÓN:** Mantener en su envase original a temperatura ambiente hasta 30°C.

**Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica.**

**MANTENER TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

**LOTE:**

**VENCIMIENTO:**

**GADOR S.A.**

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

Elaborado en Ruta 8, Km 60, Calle 10, Parque Industrial Pilar, Pcia. de Bs. As., Argentina.

D.T.: Jorge N. Naquit, Farmacéutico y Lic. En Ciencias Farmacéuticas.

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



HILAL Rosana Maria  
CUIL 27213100233



BISIO Nelida  
Agustina  
CUIL 27117706090

Buenos Aires, 15 DE MAYO DE 2024.-

**DISPOSICIÓN N° 4303**

**ANEXO**

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO  
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)**

**CERTIFICADO N° 60140**

La Administradora Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

**1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO**

Razón Social: GADOR SA

Nº de Legajo de la empresa: 6073

**2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL**

Nombre comercial: BURICAS

Nombre Genérico (IFA/s): FEDRATINIB

Concentración: 100 mg

Forma farmacéutica: CAPSULA DURA

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

**Productos Médicos**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

**INAME**  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671  
(C1087AAI), CABA

**Sede Central**  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA

porcentual

<b>Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)</b>
FEDRATINIB 100 mg COMO FEDRATINIB DICLORHIDRATO MONOHIDRATO 117,3 mg

<b>Excipiente (s)</b>
DIOXIDO DE TITANIO 2,1806 mg CAPSULA DURA COLORANTE ROJO F.D.Y C. N° 40 0,231 mg CAPSULA DURA COLORANTE FD Y C AZUL NRO1 0,0004 mg CAPSULA DURA ESTEARIL FUMARATO DE SODIO 3 mg POLVO CELULOSA MICROCRISTALINA SILICIFICADA 179,7 mg POLVO GELATINA 93,588 mg CAPSULA DURA

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: BLISTER ALU/PVC CRISTAL-PCTFE (ACLAR)

Contenido por envase primario: BLISTER CONTENIENDO 120 CAPSULAS DURAS

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: ENVASE CONTENIENDO 120 CAPSULAS DURAS (10 BLISTERS CONTENIENDO 12 CAPSULAS CADA UNO)

Presentaciones: 120

Período de vida útil: 24 MESES

Conservación a temperatura ambiente: Hasta 30° C

Otras condiciones de conservación: No corresponde

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación, desde: No corresponde Hasta: No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Código ATC: L01EJ02

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

**Productos Médicos**  
 Av. Belgrano 1480  
 (C1093AAP), CABA

**INAME**  
 Av. Caseros 2161  
 (C1264AAD), CABA

**INAL**  
 Estados Unidos 25  
 (C1101AAA), CABA

**Sede Alsina**  
 Alsina 665/671  
 (C1087AAI), CABA

**Sede Central**  
 Av. de Mayo 869  
 (C1084AAD), CABA

Acción terapéutica: Fármacos antineoplásicos, inhibidores de la proteína cinasa.

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: BURICAS® está indicado para el tratamiento de la esplenomegalia o los síntomas relacionados con la enfermedad en pacientes adultos con mielofibrosis primaria, mielofibrosis posterior a policitemia vera o mielofibrosis posterior a trombocitemia esencial que no han recibido inhibidores de la cinasa asociada a Janus (JAK) previamente o han recibido tratamiento con ruxolitinib.

### 3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

#### Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

##### a)Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
GADOR S.A.	DI-2023-6520-APN-ANMAT#MS	RUTA 8, KM 60, CALLE 10, FRACCIÓN III, PARCELA 6A, PARQUE INDUSTRIAL PILAR	PILAR - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

##### b)Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
GADOR S.A.	DI-2023-6520-APN-ANMAT#MS	RUTA 8, KM 60, CALLE 10, FRACCIÓN III, PARCELA 6A, PARQUE INDUSTRIAL PILAR	PILAR - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

##### c)Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
GADOR S.A.	DI-2023-6520-APN-ANMAT#MS	RUTA 8, KM 60, CALLE 10, FRACCIÓN III, PARCELA 6A, PARQUE INDUSTRIAL PILAR	PILAR - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

**Productos Médicos**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

**INAME**  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671  
(C1087AAI), CABA

**Sede Central**  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA

El presente Certificado tendrá una validez de 5 años a partir de la fecha del mismo.

Expediente Nº: 1-0047-2000-000285-23-2



BISIO Nelida  
Agustina  
CUIL 27117706090

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

**Productos Médicos**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

**INAME**  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671  
(C1087AAI), CABA

**Sede Central**  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA