

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Febuxostat Mylan 80 mg comprimidos recubiertos con película EFG.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 80 mg de febuxostat.

Excipiente con efecto conocido

Cada comprimido contiene 236,0 mg de lactosa

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos recubiertos con película.

Comprimidos amarillos, con forma de cápsula, de aproximadamente 16 × 7 mm, lleva grabado una m en una cara y FX3 en la otra.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de la hiperuricemia crónica en situaciones en las que ya se ha producido depósito de urato (incluyendo los antecedentes o la presencia de tofos y/o artritis gotosa). Febuxostat Mylan está indicado en adultos.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

La dosis oral recomendada de Febuxostat Mylan es de 80 mg una vez al día, con independencia de las comidas. Si el ácido úrico en suero es >6 mg/dl (357 µmol/l) después de 2-4 semanas, puede considerarse la administración de Febuxostat Mylan 120 mg una vez al día.

Febuxostat Mylan actúa con la rapidez suficiente para que el ácido úrico en suero pueda volver a analizarse después de 2 semanas. El objetivo terapéutico es reducir el ácido úrico en suero y mantenerlo por debajo de 6 mg/dl (357 µmol/l).

Se recomienda una profilaxis de las crisis gotosas de 6 meses como mínimo (ver sección 4.4).

Pacientes de edad avanzada

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes de edad avanzada (ver sección 5.2).

Insuficiencia renal

No se han evaluado completamente la eficacia y la seguridad en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min, ver sección 5.2).

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada.

Insuficiencia hepática

No se ha estudiado la eficacia y la seguridad de febuxostat en pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child Pugh).

La dosis recomendada en pacientes con insuficiencia hepática leve es de 80 mg. La información disponible en pacientes con insuficiencia hepática moderada es limitada.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Febuxostat Mylan en niños de edad inferior a 18 años. No se dispone de datos.

Forma de administración

Vía oral.

Febuxostat Mylan se debe tragar y se puede tomar con o sin alimentos.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1 (ver sección 4.8).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Enfermedades cardiovasculares

No se recomienda el tratamiento con febuxostat en pacientes con enfermedad cardíaca isquémica o insuficiencia cardíaca congestiva.

Se observó una incidencia numéricamente mayor de eventos cardiovasculares APTC (con variables definidas según la Anti-Platelet Trialists' Collaboration (APTC), que fueron muerte cardiovascular, infarto de miocardio no fatal, accidente vascular cerebral no fatal) notificados por el investigador en el grupo de tratamiento completo con febuxostat en comparación con el grupo del alopurinol en los ensayos APEX y FACT (1,3 frente a 0,3 eventos por 100 pacientes-año (PYs)) pero no fue así en el ensayo CONFIRMS (Para más detalle de las características de los estudios ver sección 5.1). La incidencia de eventos cardiovasculares APTC notificados por el investigador en los ensayos combinados de fase 3 (APEX, FACT y CONFIRMS) fue 0,7 frente a 0,6 eventos por 100 pacientes por año. En la extensión de los ensayos a largo plazo las incidencias de eventos APTC notificadas por el investigador fueron 1,2 y 0,6 eventos por 100 pacientes por año para febuxostat y alopurinol, respectivamente. No se hallaron diferencias estadísticamente significativas ni se estableció relación causal alguna con febuxostat. Los factores de riesgo identificados entre estos pacientes fueron un historial médico de enfermedad aterosclerótica y/o infarto de miocardio, o de insuficiencia cardíaca congestiva.

Alergia/ Hipersensibilidad al medicamento

En la experiencia post-comercialización se han notificado raros casos de reacciones alérgicas/ de hipersensibilidad graves, incluyendo Síndrome de Stevens-Johnson potencialmente fatal, Necrolisis epidérmica tóxica y reacciones anafilácticas agudas/ shock. En la mayoría de los casos, estas reacciones ocurrieron durante el primer mes de tratamiento con febuxostat. En algunos, pero no en todos estos pacientes, se notificó alteración de la función renal y/o hipersensibilidad previa a alopurinol. En algunos casos, estas reacciones de hipersensibilidad graves, incluyendo hipersensibilidad a medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos (síndrome de DRESS) se asociaron a fiebre, alteraciones hematológicas, de la función renal o hepática.

Se debe advertir a los pacientes acerca de los signos y síntomas y controlar estrechamente la aparición de síntomas de reacciones alérgicas/ de hipersensibilidad (ver sección 4.8). El tratamiento con febuxostat se debe interrumpir inmediatamente si aparecen reacciones alérgicas/ de hipersensibilidad graves, incluyendo el Síndrome de Stevens-Johnson, ya que una retirada temprana del medicamento está asociada a un mejor pronóstico. Si el paciente ha desarrollado reacciones alérgicas/ de hipersensibilidad incluyendo síndrome de Stevens-Johnson y reacciones anafilácticas agudas/ shock, no se debe reiniciar en ningún momento el tratamiento con febuxostat.

Crisis agudas de gota (exacerbación de la gota)

En caso de crisis aguda de gota, el tratamiento con febuxostat no debe iniciarse hasta que dicha crisis se haya resuelto por completo. Pueden producirse crisis gotosas al inicio del tratamiento debido al cambio de la concentración de ácido úrico en suero, lo que provoca la movilización del urato de los depósitos tisulares (ver secciones 4.8 y 5.1). Se recomienda administrar al inicio del tratamiento con febuxostat una profilaxis contra las exacerbaciones de al menos 6 meses con un AINE o con colchicina (ver sección 4.2).

Si se produce una crisis gotosa durante el tratamiento con febuxostat, éste no debe interrumpirse. La crisis se tratará al mismo tiempo, del modo más adecuado para el paciente. El tratamiento continuo con febuxostat reduce la frecuencia y la intensidad de las crisis de gota.

Depósito de xantina

En pacientes en los que la producción de urato está muy incrementada (por ejemplo, tumor maligno y su tratamiento, síndrome de Lesch-Nyhan), la concentración absoluta de xantina en la orina podría, en casos raros, aumentar lo suficiente para que se produjesen depósitos en las vías urinarias. No se recomienda el tratamiento con febuxostat en estas poblaciones debido a la falta de experiencia.

Mercaptopurina/azatioprina

No se recomienda administrar febuxostat a pacientes tratados de forma concomitante con mercaptopurina/azatioprina, ya que la inhibición de la xantina oxidasa por febuxostat puede provocar un aumento de las concentraciones plasmáticas de mercaptopurina/azatioprina que pueden dar lugar a toxicidad grave. No se han realizado estudios de interacción en humanos.

Si no se puede evitar la combinación, se recomienda reducir la dosis de mercaptopurina o azatioprina. Con base en modelos y análisis de simulación de datos de un estudio preclínico en ratas, cuando se administran conjuntamente con febuxostat, la dosis de mercaptopurina/azatioprina se debe reducir al 20% o menos de la dosis previamente prescrita para evitar posibles efectos hematológicos (ver las secciones 4.5 y 5.3).

Se debe realizar un control estricto de los pacientes y, posteriormente, realizar un ajuste de la dosis de mercaptopurina/azatioprina con base en la evaluación de la respuesta terapéutica y la aparición de efectos tóxicos eventuales.

Receptores de trasplantes de órganos

Dado que no hay experiencia en receptores de trasplantes de órganos, el uso de febuxostat no está recomendado en este tipo de pacientes (ver sección 5.1).

Teofilina

La administración conjunta de una dosis única de febuxostat 80 mg y teofilina 400 mg en sujetos sanos no mostró ninguna interacción farmacocinética (ver sección 4.5).

Febuxostat 80 mg se puede utilizar en pacientes tratados de forma concomitante con teofilina sin riesgo de que aumente la concentración plasmática de teofilina. No hay datos disponibles para la dosis de febuxostat 120 mg.

Trastornos hepáticos

En ensayos clínicos combinados de fase 3 se observaron anomalías leves en las pruebas de la función hepática en los pacientes tratados con febuxostat (5,0%). Se recomienda hacer pruebas de la función hepática antes de iniciar el tratamiento con febuxostat, y repetir las periódicamente a partir de entonces según el criterio clínico (ver sección 5.1).

Trastornos tiroideos

En la extensión a largo plazo de los estudios abiertos se han observado valores elevados de hormona estimulante de la tiroides (TSH) ($>5,5 \mu\text{IU/ml}$) en pacientes sometidos a tratamiento prolongado con febuxostat (5,5%). Febuxostat debe administrarse con precaución a los pacientes con alteración de la función tiroidea (ver sección 5.1).

Lactosa

Los comprimidos de febuxostat contienen lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Mercaptopurina/azatioprina

Dado el mecanismo de acción de febuxostat sobre la inhibición de la XO, no se recomienda su uso concomitante. La inhibición de la XO por febuxostat puede ocasionar un aumento de las concentraciones plasmáticas de estos medicamentos, dando lugar a toxicidad. No se han realizado estudios en humanos de interacciones farmacológicas de febuxostat con medicamentos (excepto teofilina) que se metabolizan por la XO.

Los modelos y análisis de simulación de datos de un estudio preclínico en ratas, indican que, en caso de administración concomitante con febuxostat, la dosis de mercaptopurina/azatioprina se debe reducir al 20% o menos de la dosis previamente prescrita (ver las secciones 4.4 y 5.3).

No se han realizado estudios de interacciones farmacológicas de febuxostat con otros quimioterápicos citotóxicos. Por tanto, no hay datos disponibles sobre la seguridad de febuxostat durante el tratamiento con otros citotóxicos.

Rosiglitazona/sustratos CYP2C8

Febuxostat demostró ser un inhibidor débil de CYP2C8 in vitro. En un estudio en sujetos sanos, la administración conjunta una vez al día de febuxostat 120 mg con una dosis única oral de rosiglitazona 4 mg, no tuvo ningún efecto en la farmacocinética de rosiglitazona ni de su metabolito N-desmetil rosiglitazona, lo que demuestra que febuxostat no es un inhibidor de la enzima CYP2C8 in vivo. Por este motivo, no es de esperar que la administración conjunta de febuxostat con rosiglitazona u otros sustratos CYP2C8 requiera ningún ajuste de la dosis de estos medicamentos.

Teofilina

Se ha realizado un estudio de interacción con febuxostat en sujetos sanos para evaluar si la inhibición de la XO puede provocar un incremento de la concentración de teofilina circulante como se ha notificado con otros inhibidores de la XO. Los resultados del estudio mostraron que la administración conjunta una vez al día de febuxostat 80 mg con una dosis única de teofilina 400 mg no tiene ningún efecto sobre la farmacocinética o seguridad de teofilina. Por tanto, no se requiere tener especial precaución cuando febuxostat 80 mg y teofilina se administran de forma concomitante. No hay datos disponibles para la dosis de febuxostat 120 mg.

Naproxeno y otros inhibidores de la glucuronidación

El metabolismo del febuxostat depende de las enzimas uridina difosfato glucuroniltransferasa (UGT). Los medicamentos que inhiben la glucuronidación, como los AINE o el probenecid, podrían teóricamente afectar la eliminación del febuxostat. En sujetos sanos, el uso concomitante de febuxostat y naproxeno 250 mg 2 veces al día se ha asociado con un aumento de la exposición al febuxostat ($C_{\text{máx}}$ 28%, AUC

41% y $t_{1/2}$ 26%). En ensayos clínicos, el uso de naproxeno u otros AINE/inhibidores de la COX-2 no se ha relacionado con ningún aumento clínicamente significativo de las reacciones adversas.

Febuxostat puede administrarse junto con naproxeno sin necesidad de ajustar la dosis de ninguno de los dos principios activos.

Inductores de la glucuronidación

Los inductores potentes de las enzimas UGT podrían incrementar el metabolismo y reducir la eficacia de febuxostat. Por tanto, se recomienda controlar la concentración de ácido úrico en suero 1 ó 2 semanas después de iniciar el tratamiento con un inductor potente de la glucuronidación. Y a la inversa, la interrupción del tratamiento con un inductor podría elevar la concentración plasmática de febuxostat.

Colchicina, indometacina, hidroclorotiazida, warfarina

Febuxostat puede administrarse junto con colchicina o indometacina sin necesidad de ajustar la dosis de ninguno de los principios activos.

Tampoco es necesario ajustar la dosis de febuxostat cuando se administra con hidroclorotiazida.

Asimismo, no es necesario ajustar la dosis de warfarina cuando se administra con febuxostat. La administración de febuxostat (80 mg ó 120 mg una vez al día) con warfarina no tuvo ningún efecto sobre la farmacocinética de ésta en sujetos sanos. El INR y la actividad del Factor VII tampoco se vieron afectados por la administración conjunta con febuxostat.

Desipramina y sustratos de la CYP2D6

Se ha demostrado que febuxostat es un inhibidor débil de la CYP2D6 *in vitro*. En un ensayo con sujetos sanos, la administración de 120 mg de febuxostat al día provocaron un incremento medio del 22% del AUC de desipramina, un sustrato de la CYP2D6, lo que indica que febuxostat podría ejercer un débil efecto inhibidor de la enzima CYP2D6 *in vivo*.

Por tanto, no es de esperar que la administración conjunta de febuxostat con otros sustratos de la CYP2D6 requiera un ajuste de la dosis de estos compuestos.

Antiácidos

Se ha demostrado que la ingestión concomitante de un antiácido que contenga hidróxidos de magnesio y aluminio retrasa la absorción de febuxostat (alrededor de 1 hora) y provoca una disminución de la $C_{máx}$ del 32%, aunque no se ha observado ningún cambio significativo del AUC. Por tanto, puede administrarse febuxostat aunque se usen antiácidos.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Los datos sobre un número muy limitado de embarazos no muestran reacciones adversas de febuxostat sobre el embarazo y la salud del feto o del recién nacido. Los estudios en animales no muestran efectos dañinos directos o indirectos sobre el embarazo, desarrollo embrional/fetal, parto o desarrollo posnatal (ver sección 5.3). Se desconoce el riesgo potencial en seres humanos. No debe utilizarse febuxostat durante el embarazo.

Lactancia

Se desconoce si febuxostat se excreta con la leche materna humana. Estudios con animales han demostrado la excreción de este principio activo en la leche materna y la alteración del desarrollo de

las crías amamantadas. No puede excluirse el riesgo para el bebé. Febuxostat no debe utilizarse durante el periodo de lactancia.

Fertilidad

En animales, los estudios de reproducción de hasta 48 mg/kg/día no mostraron efectos adversos dosis-dependientes en la fertilidad (ver sección 5.3). El efecto de febuxostat en la fertilidad humana se desconoce.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Se ha notificado somnolencia, mareos, parestesia y visión borrosa con el uso de febuxostat. El paciente debe ser prudente antes de conducir, utilizar máquinas o participar en actividades peligrosas hasta estar razonablemente seguro de que febuxostat no afecta perjudicialmente a su rendimiento.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia en ensayos clínicos (4.072 sujetos tratados al menos con una dosis de entre 10 y 300 mg) y de la experiencia post-comercialización son crisis agudas de gota, alteraciones de la función hepática, diarrea, náuseas, cefalea, erupción y edema. Estas reacciones adversas fueron en su mayor parte de intensidad leve o moderada. En la experiencia post-comercialización han ocurrido raros casos de reacciones de hipersensibilidad al febuxostat, algunos de los cuales se asociaron a sintomatología sistémica.

Lista tabulada de reacciones adversas

A continuación se recogen las reacciones adversas frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$) y raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$) observadas en los pacientes tratados con febuxostat.

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Tabla 1: Reacciones adversas en estudios combinados de fase 3, en estudios de extensión a largo plazo y en la experiencia post-comercialización

Trastornos de la sangre y del sistema linfático	<u>Raras</u> Pancitopenia, trombocitopenia, agranulocitosis*
Trastornos del sistema inmunológico	<u>Raras</u> Reacciones anafilácticas*, reacciones de hipersensibilidad al medicamento*
Trastornos endocrinos	<u>Poco frecuentes</u> Aumento de la TSH en sangre
Trastornos oculares	<u>Raras</u> Visión borrosa
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	<u>Frecuentes***</u> Crisis agudas de gota <u>Poco frecuentes</u> Diabetes mellitus, hiperlipidemia, disminución del apetito, aumento de peso <u>Raras</u> Disminución de peso, aumento del apetito, anorexia
Trastornos psiquiátricos	<u>Poco frecuentes</u> Disminución de la libido, insomnio <u>Raras</u> Nerviosismo

Trastornos del sistema nervioso	<u>Frecuentes</u> Cefalea <u>Poco frecuentes</u> Mareos, parestesia, hemiparesis, somnolencia, alteración del gusto, hipoestesia, hiposmia
Trastornos del oído y del laberinto	<u>Raras</u> Tinnitus
Trastornos cardiacos	<u>Poco frecuentes</u> Fibrilación auricular, palpitaciones, ECG anormal
Trastornos vasculares	<u>Poco frecuentes</u> Hipertensión, rubor, sofocos
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	<u>Poco frecuentes</u> Disnea, bronquitis, infección del tracto respiratorio superior, tos
Trastornos gastrointestinales	<u>Frecuentes</u> Diarrea**, náuseas <u>Poco frecuentes:</u> Dolor abdominal, distensión abdominal, reflujo gastroesofágico, vómitos, sequedad de boca, dispepsia, estreñimiento, deposiciones frecuentes, flatulencia, malestar gastrointestinal <u>Raras</u> Pancreatitis, úlceras bucales
Trastornos hepatobiliares	<u>Frecuentes</u> Anomalías en las pruebas de la función hepática (PFH)** <u>Poco frecuentes</u> Colelitiasis <u>Raras</u> Hepatitis, ictericia*, daño hepático*
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	<u>Frecuentes</u> Erupción (incluyendo varios tipos de erupción, notificadas con menor frecuencia, ver abajo) <u>Poco frecuentes</u> Dermatitis, urticaria, prurito, decoloración de la piel, lesiones en la piel, petequias, erupción macular, erupción maculopapular, erupción papular <u>Raras</u> Necrolisis epidérmica tóxica*, Síndrome de Stevens-Johnson*, angioedema*, hipersensibilidad a medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos*, erupción generalizada (grave)*, eritema, erupción exfoliativa, erupción folicular, erupción vesicular, erupción pustular, erupción pruriginosa*, erupción eritematosa, erupción morbiliforme, alopecia, hiperhidrosis
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	<u>Poco frecuentes</u> Artralgia, artritis, mialgia, dolor musculoesquelético, debilidad muscular, espasmos musculares, tirantez muscular, bursitis <u>Raras</u> Rabdomiolisis*, rigidez en las articulaciones, rigidez músculo esquelético
Trastornos renales y urinarios	<u>Poco frecuentes</u> Insuficiencia renal, nefrolitiasis, hematuria, polaquiuria, proteinuria <u>Raras</u> Nefritis túbulo-intersticial*, urgencia miccional
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	<u>Poco frecuentes</u> Disfunción eréctil
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	<u>Frecuentes</u> Edema <u>Poco frecuentes</u> Fatiga, dolor en el pecho, malestar en el pecho

	<u>Raras</u> Sed
Exploraciones complementarias	<u>Poco frecuentes</u> Aumento de la amilasa en sangre, reducción del recuento de plaquetas, disminución de la serie blanca, disminución del recuento de linfocitos, aumento de la creatina en sangre, aumento de la creatinina en sangre, disminución de la hemoglobina, aumento de la uremia, aumento de los triglicéridos en sangre, aumento del colesterol en sangre, disminución del hematocrito, aumento de la lactato deshidrogenasa en sangre, hiperpotasemia <u>Raras</u> Aumento de la glucosa en sangre, tiempo de tromboplastina parcial activado prolongado, disminución del recuento de eritrocitos, aumento de la fosfatasa alcalina en sangre, aumento de la creatinfosfoquinasa en sangre*

* Reacciones adversas observadas en la experiencia post-comercialización

** Diarrea de causa no infecciosa asociada al tratamiento y anomalías en las pruebas de la función hepática en los ensayos combinados de fase 3 son síntomas más frecuentes en pacientes tratados al mismo tiempo con colchicina.

*** Para las incidencias de crisis agudas de gota en los ensayos individuales aleatorizados controlados de fase 3, ver sección 5.1.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

En la experiencia post-comercialización han ocurrido raros casos de reacciones de hipersensibilidad graves al febuxostat, incluyendo síndrome de Stevens-Johnson, Necrolisis epidérmica tóxica y reacciones anafilácticas/shock. El síndrome de Stevens-Johnson y la Necrolisis epidérmica tóxica se caracterizan por erupciones cutáneas progresivas asociadas a vesículas o lesiones mucosas e irritación ocular. Las reacciones de hipersensibilidad al febuxostat pueden asociarse a los siguientes síntomas: reacciones cutáneas caracterizadas por erupciones máculo-papulares infiltrantes, erupciones generalizadas o exfoliativas, pero también a lesiones cutáneas, edema facial, fiebre, alteraciones hematológicas como trombocitopenia y eosinofilia, y afectación mono o multiorgánica (hígado y riñón incluyendo nefritis túbulo-intersticial) (ver sección 4.4).

Comúnmente, las crisis agudas de gota se observaron poco después del inicio del tratamiento y durante los primeros meses. Posteriormente, la frecuencia de las crisis agudas de gota disminuye de una manera tiempo-dependiente. Se recomienda profilaxis para las crisis agudas de gota (ver sección 4.2 y 4.4).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas 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 notificación** incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

Los pacientes con sobredosis deben recibir tratamiento sintomático y de apoyo.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Preparado antigotoso, preparados que inhiben la producción de ácido úrico; código ATC: m04AA03

Mecanismo de acción

El ácido úrico es el producto final del metabolismo de las purinas en el hombre, y se produce en la cadena hipoxantina → xantina → ácido úrico. Las dos transformaciones anteriores están catalizadas por la xantina oxidasa (XO). El febuxostat es un derivado 2-ariltiazol que ejerce su efecto terapéutico disminuyendo la concentración de ácido úrico en suero mediante la inhibición selectiva de la XO. El febuxostat es un inhibidor no purínico potente y selectivo de la XO con un valor de inhibición K_i *in vitro* inferior a un nanomol. Febuxostat ha demostrado que ejerce una inhibición potente sobre las formas oxidada y reducida de la XO. A concentraciones terapéuticas, el febuxostat no inhibe otras enzimas que intervienen en el metabolismo de la purina o la pirimidina, en particular la guanina desaminasa, la hipoxantina guanina fosforribosiltransferasa, la orotato fosforribosiltransferasa, la orotidina monofosfato descarboxilasa o la purino nucleósido fosforilasa.

Eficacia clínica y seguridad

La eficacia de febuxostat se demostró en tres ensayos pivotaes de fase 3 (los dos ensayos pivotaes APEX y FACT, y el ensayo adicional CONFIRMS descritos a continuación) realizados con 4.101 pacientes con hiperuricemia y gota. En cada uno de los ensayos pivotaes de fase 3, febuxostat demostró una capacidad superior a alopurinol para reducir y mantener la concentración de ácido úrico en suero. La variable principal de eficacia en los ensayos APEX y FACT fue la proporción de pacientes con concentraciones séricas de ácido úrico en los tres últimos meses < 6,0 mg/dl (357 μ mol/l). En el ensayo adicional de fase 3 CONFIRMS, cuyos resultados estuvieron disponibles tras la obtención de la autorización de comercialización de febuxostat, la variable principal de eficacia fue la proporción de pacientes cuyos niveles de urato en suero fueron de < 6,0 mg/dL en la última visita. En estos ensayos no se incluyó ningún paciente con un órgano trasplantado (ver sección 4.2).

Ensayo APEX: El ensayo de eficacia de febuxostat controlado con alopurinol y placebo (APEX) fue un ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego de fase 3 con una duración de 28 semanas. Se aleatorizaron 1.072 pacientes: placebo (n = 134), febuxostat 80 mg 1 vez al día (n = 267), febuxostat 120 mg 1 vez al día (n = 269), febuxostat 240 mg 1 vez al día (n = 134) o alopurinol (300 mg 1 vez al día [n = 258] en pacientes con un valor basal de creatinina en suero \leq 1,5 mg/dl; o 100 mg 1 vez al día [n = 10] en pacientes con un valor basal de creatinina en suero > 1,5 mg/dl y \leq 2,0 mg/dl). Para evaluar la seguridad se utilizó una dosis de febuxostat de 240 mg (dos veces la dosis máxima recomendada).

El ensayo APEX demostró la superioridad estadísticamente significativa de febuxostat 80 mg 1 vez al día y 120 mg 1 vez al día frente a las dosis habituales de alopurinol de 300 mg (n = 258) o 100 mg (n = 10) en la reducción del ácido úrico a menos de 6 mg/dl (357 μ mol/l) (ver tabla 2 y figura 1).

Ensayo FACT: El ensayo de febuxostat controlado con alopurinol (FACT) fue un ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego de fase 3 con una duración de 52 semanas. Se aleatorizaron 760 pacientes: febuxostat 80 mg 1 vez al día (n = 256), febuxostat 120 mg 1 vez al día (n = 251) o alopurinol 300 mg 1 vez al día (n = 253).

El ensayo FACT demostró la superioridad estadísticamente significativa de febuxostat 80 mg y 120 mg 1 vez al día frente a la dosis habitual de alopurinol de 300 mg sobre la reducción y el mantenimiento del ácido úrico por debajo de 6 mg/dl (357 μ mol/l).

La tabla 2 resume los resultados de la variable principal de eficacia:

Tabla 2
Proporción de pacientes con concentración de ácido úrico en suero <6,0 mg/dl (357 μ mol/l). Tres últimas visitas mensuales

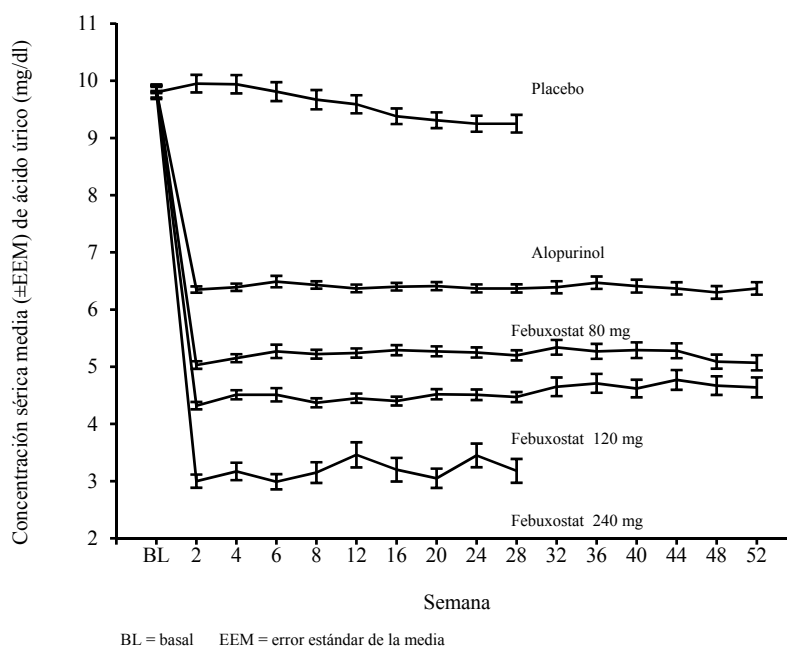
Ensayo	Febuxostat 80 mg 1 vez al día	Febuxostat 120 mg 1 vez al día	Alopurinol 300 / 100 mg
---------------	--	---	--

			1 vez al día¹
APEX (28 semanas)	48%* (n = 262)	65%*,# (n = 269)	22% (n = 268)
FACT (52 semanas)	53%* (n = 255)	62%* (n = 250)	21% (n = 251)
Resultados combinados	51%* (n = 517)	63%*,# (n = 519)	22% (n = 519)

¹ Para el análisis se acumularon los sujetos que recibieron 100 mg 1 vez al día (n = 10; pacientes con creatinina en suero >1,5 y ≤2,0 mg/dl) o 300 mg 1 vez al día (n = 509).
* p <0,001 frente a alopurinol, # p <0,001 frente a 80 mg

La capacidad de febuxostat para reducir la concentración de ácido úrico en suero fue rápida y persistente. La reducción de la concentración sérica de ácido úrico a < 6,0 mg/dl (357 μmol/l) se observó en la visita de la semana 2, y se mantuvo durante todo el tratamiento. La figura 1 muestra las concentraciones séricas medias de ácido úrico a lo largo del tiempo para cada grupo de tratamiento en los dos ensayos pivotaes de fase 3.

Figura 1. Concentración sérica media de ácido úrico en los ensayos pivotaes de fase 3 combinados



Nota: 509 pacientes recibieron alopurinol 300 mg 1 vez al día; 10 pacientes con creatinina en suero >1,5 y ≤2,0 mg/dl recibieron 100 mg 1 vez al día (10 pacientes de 268 en el ensayo APEX). Se utilizaron 240 mg de febuxostat para evaluar la seguridad del principio activo al doble de la dosis máxima recomendada.

Ensayo CONFIRMS: El ensayo CONFIRMS fue un ensayo de fase 3, aleatorizado, controlado, de 26 semanas para evaluar la seguridad y eficacia de febuxostat 40 mg y 80 mg comparado con alopurinol 300 mg o 200 mg, en pacientes con gota e hiperuricemia. Se aleatorizaron dos mil doscientos sesenta y nueve (2.269) pacientes: febuxostat 40 mg 1 vez al día (n=757), febuxostat 80 mg 1 vez al día (n=756), o alopurinol 300 mg/200 mg 1 vez al día (n=756). Al menos un 65% de los pacientes tenían insuficiencia renal de leve a moderada (con aclaramiento de creatinina de 30-89 mL/min). Durante el periodo de 26 semanas era obligatorio realizar profilaxis contra las crisis agudas de gota.

La proporción de pacientes con niveles de urato en suero de < 6,0 mg/dL (354 μmol/L) en la última visita fue de un 45% para 40 mg de febuxostat, 67% para 80 mg de febuxostat y 42% para 300/200 mg de alopurinol, respectivamente.

Variable principal en el subgrupo de pacientes con insuficiencia renal

En el ensayo APEX se evaluó la eficacia en 40 pacientes con insuficiencia renal (es decir, con un valor basal de creatinina en suero $> 1,5$ mg/dl y $\leq 2,0$ mg/dl). En los sujetos con insuficiencia renal asignados aleatoriamente a alopurinol, la dosis se limitó a 100 mg 1 vez al día. Febuxostat alcanzó la variable principal de eficacia en el 44% (80 mg 1 vez al día), el 45% (120 mg 1 vez al día) y el 60% (240 mg 1 vez al día) de los pacientes, frente al 0% en los grupos de alopurinol 100 mg 1 vez al día y placebo.

No hubo diferencias clínicamente significativas en la reducción porcentual de la concentración sérica de ácido úrico en sujetos sanos, independientemente de su función renal (58% en el grupo con la función renal normal y 55% en el grupo con insuficiencia renal grave).

En el ensayo CONFIRMS se definió prospectivamente un análisis en pacientes con gota e insuficiencia renal, y demostró que febuxostat era significativamente más eficaz en la reducción de los niveles de urato en suero por debajo de 6 mg/dL comparado con alopurinol 300 mg/200 mg en pacientes que tenían gota e insuficiencia renal de leve a moderada (65% de los pacientes estudiados).

Variable principal en el subgrupo de pacientes con ácido úrico ≥ 10 mg/dl

Alrededor del 40% de los pacientes (estudios APEX y FACT combinados) tenían un valor basal de ácido úrico en suero ≥ 10 mg/dl. En este subgrupo, febuxostat alcanzó la variable principal de eficacia (ácido úrico en suero $< 6,0$ mg/dL en las 3 últimas visitas) en el 41% (80 mg 1 vez al día), el 48% (120 mg 1 vez al día) y el 66% (240 mg 1 vez al día) de los pacientes, frente al 9% en los grupos de alopurinol 300 mg/100 mg 1 vez al día y el 0% en los de placebo.

En el ensayo CONFIRMS, la proporción de pacientes que alcanzaron la variable principal de eficacia (ácido úrico en suero < 6 mg/dL en la última visita) para pacientes con un valor basal de los niveles de urato en suero ≥ 10 mg/dL tratados con febuxostat 40 mg 1 vez al día fue del 27% (66/249), con febuxostat 80 mg 1 vez al día del 49% (125/254) y con alopurinol 300 mg/200 mg 1 vez al día del 31% (72/230), respectivamente.

Resultados clínicos: proporción de pacientes que necesitaron tratamiento por una exacerbación de la gota

Ensayo Apex: Una mayor proporción de pacientes del grupo de tratamiento de febuxostat 120 mg (36%) requirió tratamiento para crisis agudas de gota durante el periodo de profilaxis de 8 semanas en comparación con febuxostat 80 mg (28%), alopurinol 300 mg (23%) y placebo (20%). Las crisis aumentaron tras el periodo de profilaxis y disminuyeron gradualmente con el tiempo. Entre el 46% y el 55% de los pacientes recibieron tratamiento para las crisis agudas de gota entre la semana 8 y la 28. Se observaron crisis agudas de gota en el 15% (febuxostat 80, 120 mg), el 14% (alopurinol 300 mg) y el 20% (placebo) de los pacientes durante las 4 últimas semanas de ensayo (semanas 24-28).

Ensayo Fact: Una mayor proporción de pacientes del grupo de tratamiento de febuxostat 120 mg (36%) requirió tratamiento para crisis agudas de gota durante el periodo de profilaxis de 8 semanas en comparación con los grupos de tratamiento de febuxostat 80 mg (22%) y de alopurinol 300 mg (21%). Después del periodo de profilaxis de 8 semanas, la incidencia de crisis aumentó y, con el tiempo, disminuyó gradualmente (el 64% y el 70% de los pacientes recibieron tratamiento para las crisis agudas de gota de la semana 8 a la 52). Se observaron crisis agudas de gota en un 6-8% de los pacientes (febuxostat 80 mg, 120 mg) y en un 11% de los pacientes (alopurinol 300 mg) durante las 4 últimas semanas del ensayo (semanas 49-52).

La proporción de sujetos que necesitaron tratamiento por una exacerbación de la gota (estudios APEX y FACT) fue numéricamente inferior en los grupos que alcanzaron una concentración sérica media de urato después del momento basal $< 6,0$ mg/dl, $< 5,0$ mg/dl o $< 4,0$ mg/dl que en el grupo que alcanzó una concentración sérica media de urato después del momento basal $\geq 6,0$ mg/dl durante las últimas 32 semanas del periodo de tratamiento (intervalos de la semana 20-24 a la 49-52).

Durante el ensayo CONFIRMS, el porcentaje de pacientes que requirió tratamiento para crisis agudas de gota (Día 1 del mes 6) fueron del 31% y del 25% para los grupos de febuxostat 80 mg y alopurinol, respectivamente.

No se observó ninguna diferencia en la proporción de pacientes que requirieron tratamiento para crisis agudas de gota entre los grupos de febuxostat 80 mg y 40 mg.

Estudios abiertos de extensión a largo plazo

Estudio EXCEL (C02-021): El estudio Excel de Fase 3, de 3 años, abierto, multicéntrico, aleatorizado, controlado con alopurinol es un estudio de extensión de los estudios pivotaes de Fase 3 (APEX o FACT). Se reclutaron un total de 1.086 pacientes: febuxostat 80 mg 1 vez al día (n=649), febuxostat 120 mg 1 vez al día (n=292) y alopurinol 300/100 mg 1 vez al día (n=145). Alrededor del 69% de los pacientes no requirió un cambio de tratamiento para conseguir un tratamiento final estable. Los pacientes que tuvieron los niveles de ácido úrico en suero por encima de 6,0 mg/dL tres veces consecutivas, fueron rechazados.

Los niveles de urato en suero se mantuvieron con el tiempo (por ejemplo el 91% y el 93% de los pacientes con un tratamiento inicial de febuxostat 80 mg y 120 mg, respectivamente, tenían el ácido úrico en suero < 6 mg/dl al mes 36).

Los datos de tres años demuestran una reducción de la incidencia de exacerbaciones gotosas hasta menos del 4% de los pacientes que requieren tratamiento para una exacerbación (esto es, más del 97% de los pacientes no requirieron tratamiento para una exacerbación) entre los meses 16 y 24 y entre los meses 30-36.

El 46% y 38% de los pacientes con un tratamiento final estable de febuxostat 80 mg y 120 mg 1 vez al día, respectivamente, tuvieron una remisión completa de los principales tofos palpables desde el estado basal hasta la última visita.

Estudio TMX-01-005 (FOCUS) fue un estudio a 5 años de extensión del estudio de Fase 2 de febuxostat doble ciego de 4 semanas, TMX-00-004. El estudio FOCUS, abierto y multicéntrico, incluyó a los pacientes que habían participado en el estudio de Fase 2.

Se reclutaron 116 pacientes, e inicialmente recibieron febuxostat 80 mg 1 vez al día. El 62% de los pacientes no requirió un ajuste de la dosis para mantener los niveles de ácido úrico en suero por debajo de 6 mg/dl, y el 38% de los pacientes requirió un ajuste de la dosis para conseguir una dosis final estable.

La proporción de pacientes con niveles de urato en suero < 6,0 mg/dl (354 µmol/L) en la última visita fue superior al 80% (81 – 100%) en cada dosis de febuxostat.

Durante los ensayos clínicos de fase 3, se observaron anomalías leves en las pruebas de la función hepática en pacientes tratados con febuxostat (5,0%). Esta tasa fue similar a la notificada durante el tratamiento con alopurinol (4,2%) (ver sección 4.4). Se observaron valores elevados de TSH (>5,5 µIU/ml) en pacientes sometidos a tratamiento prolongado con febuxostat (5,5%) y en pacientes tratados con alopurinol (5,8%) en la extensión a largo plazo de los ensayos abiertos (ver sección 4.4).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

En sujetos sanos, la concentración plasmática máxima ($C_{m\acute{a}x}$) y el área bajo la curva de concentración en plasma a lo largo del tiempo (AUC) de febuxostat aumentan de forma proporcional a la dosis después de una y varias dosis de 10 mg a 120 mg. Para dosis comprendidas entre 120 mg y 300 mg, se observa un aumento de la AUC de febuxostat superior al proporcional a la dosis. No se aprecia acumulación cuando se administran dosis de 10 mg a 240 mg a intervalos de 24 horas. Febuxostat tiene una semivida media aparente de eliminación terminal ($t_{1/2}$) de 5 a 8 horas aproximadamente.

Se han llevado a cabo análisis poblacionales de farmacocinética y farmacodinamia en 211 pacientes con hiperuricemia y gota tratados con febuxostat 40-240 mg 1 vez al día. En general, los parámetros farmacocinéticos de febuxostat estimados por medio de estos análisis son coherentes con los obtenidos

en sujetos sanos, lo que indica que éstos son representativos para la evaluación farmacocinética y farmacodinámica en la población de pacientes con gota.

Absorción

Febuxostat se absorbe rápidamente ($t_{\text{máx}}$ de 1,0-1,5 h) y bien (al menos el 84%). Después de una o de varias dosis orales de 80 y 120 mg una vez al día, la $C_{\text{máx}}$ es de aproximadamente 2,8-3,2 $\mu\text{g/ml}$ y de 5,0-5,3 $\mu\text{g/ml}$, respectivamente. No se ha estudiado la biodisponibilidad absoluta de la formulación en comprimidos de febuxostat.

Después de varias dosis orales de 80 mg una vez al día o de una sola dosis de 120 mg con una comida rica en grasas, se observó una disminución del 49% y el 38% de $C_{\text{máx}}$ y del 18% y el 16% del AUC, respectivamente. Sin embargo, no se observó ningún cambio clínicamente significativo de la disminución porcentual de la concentración de ácido úrico en suero (varias dosis de 80 mg). Por tanto, febuxostat puede administrarse con o sin comida.

Distribución

El volumen aparente de distribución en estado estacionario (V_{EE}/F) de febuxostat oscila entre 29 y 75 l después de dosis orales de 10 a 300 mg. La unión de febuxostat con las proteínas plasmáticas es aproximadamente del 99,2% (principalmente con la albúmina), y se mantiene constante en todo el intervalo de concentraciones que se alcanzan con dosis de 80 y 120 mg. La unión de los metabolitos activos con las proteínas plasmáticas oscila entre el 82% y el 91%, aproximadamente.

Biotransformación

Febuxostat se metaboliza ampliamente por conjugación mediante el sistema enzimático uridina difosfato glucuroniltransferasa (UDPGT) y por oxidación por la vía del citocromo P450 (CYP). Se han identificado cuatro metabolitos hidroxilo con actividad farmacológica, de los que tres se encuentran en el plasma humano. Estudios *in vitro* con microsomas hepáticos humanos han demostrado que los metabolitos oxidativos se forman primordialmente por la vía de los sistemas CYP1A1, CYP1A2, CYP2C8 o CYP2C9, y que el glucurónido de febuxostat se forma sobre todo por medio de las UGT 1A1, 1A8, y 1A9.

Eliminación

El febuxostat se elimina por las rutas hepática y renal. Después de una dosis oral de 80 mg de febuxostat marcado con ^{14}C , alrededor del 49% de la dosis se recuperó en la orina en forma de febuxostat inalterado (3%), del acil glucurónido del principio activo (30%), de sus metabolitos oxidativos y sus conjugados conocidos (13%) y de otros metabolitos desconocidos (3%). Además de la excreción urinaria, alrededor del 45% de la dosis se recuperó en las heces en forma de febuxostat inalterado (12%), del acil glucurónido del principio activo (1%), de sus metabolitos oxidativos y sus conjugados conocidos (25%) y de otros metabolitos desconocidos (7%).

Insuficiencia renal

Después de varias dosis de 80 mg de febuxostat a pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave, la $C_{\text{máx}}$ de febuxostat no cambió respecto a los sujetos con función renal normal. El AUC media total de febuxostat se multiplicó aproximadamente por 1,8 y pasó de 7,5 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ en el grupo con función renal normal a 13,2 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ en el grupo con disfunción renal grave. Los valores de $C_{\text{máx}}$ y AUC de los metabolitos activos se multiplicaron por 2 y por 4, respectivamente. Sin embargo, no es necesario ningún ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada.

Insuficiencia hepática

Después de varias dosis de 80 mg de febuxostat a pacientes con insuficiencia hepática leve (clase A de Child-Pugh) o moderada (clase B de Child-Pugh), los valores de $C_{m\acute{a}x}$ y AUC de febuxostat y sus metabolitos no cambian significativamente respecto a los obtenidos en sujetos con función hepática normal. No se han realizado estudios en pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh).

Edad

No se han observado cambios significativos del AUC de febuxostat o de sus metabolitos después de varias dosis orales de febuxostat en ancianos en comparación con los valores obtenidos en sujetos sanos más jóvenes.

Sexo

Después de varias dosis orales de febuxostat, los valores de $C_{m\acute{a}x}$ y AUC fueron un 24% y un 12% más elevados en mujeres que en varones, respectivamente. Sin embargo, los valores de $C_{m\acute{a}x}$ y AUC corregidos para el peso fueron similares en los dos sexos. No es necesario ajustar la dosis en función del sexo.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

En los estudios no clínicos se observaron reacciones generalmente con exposiciones superiores a la máxima humana.

Los modelos farmacocinéticos y la simulación de datos en ratas sugieren que, cuando se administra conjuntamente con febuxostat, la dosis clínica de mercaptopurina/azatioprina se debe reducir al 20% o menos de la dosis previamente prescrita, para evitar posibles efectos hematológicos (ver las secciones 4.4 y 4.5).

Carcinogénesis, mutagénesis, alteración de la fertilidad

En ratas macho se ha observado un aumento estadísticamente significativo de los tumores de vejiga (papiloma y carcinoma de células transicionales) sólo en asociación con cálculos de xantina en el grupo de dosis elevadas, con una exposición unas 11 veces superior a la humana. No se ha observado aumento significativo de ningún otro tipo de tumor ni en ratas ni en ratones machos o hembras. Estas observaciones se consideran consecuencia de un metabolismo de la purina y una composición de la orina específicos de la especie, y carecen de relevancia en el uso clínico.

Una batería estándar de pruebas de genotoxicidad con febuxostat no reveló ningún efecto genotóxico de importancia biológica.

Se ha observado que dosis orales de febuxostat de hasta 48 mg/kg/día no provocan ningún efecto sobre la fertilidad ni sobre la función reproductora de ratas machos y hembras.

No hay indicios de la alteración de la fertilidad, efectos teratógenos o lesiones en el feto provocados por febuxostat. Con una exposición unas 4,3 veces superior a la humana se ha observado toxicidad materna elevada acompañada de reducción del índice de destete y reducción del desarrollo de la progenie en ratas. Estudios de teratología realizados en ratas gestantes con una exposición unas 4,3 veces superior a la humana, y en conejas gestantes unas 13 veces superior a la humana, no revelaron ningún efecto teratógeno.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo del comprimido

Lactosa
Celulosa microcristalina
Estearato de magnesio
Hidroxipropilcelulosa
Croscarmelosa sódica
Sílice coloidal hidratada
Sílice coloidal anhidra
Crospovidona
Talco

Recubrimiento del comprimido

Hipromelosa
Dióxido de titanio (E171)
Etilcelulosa
Óxido de hierro amarillo (E172)
Triacetina
Óxido de hierro negro (E172)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

2 años

En el caso de los frascos: Tras abrir el envase por primera vez, utilizar el producto en un plazo de 180 días

6.4 Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Blísteres (PVC/oPA/Aluminio)/Aluminio (desecante incrustado) de 14, 28, 84 comprimidos, blísteres calendario de 28, 84 comprimidos y blísteres perforados unidosis de 28 × 1 comprimidos.

Blísteres (PVC/oPA/Aluminio)/Aluminio de 14, 28, 42 comprimidos, blísteres calendario de 28 comprimidos, blísteres perforados unidosis de 28 × 1 comprimidos y multienvases de 84 comprimidos (2 envases de 42 comprimidos cada uno).

Frasco de polietileno de alta densidad (HDPE) con tapón de rosca de polipropileno (PP) con desecante que contiene 28 u 84 comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Mylan S.A.S.
117 Allee des Parcs
69 800 Saint Priest
Francia

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/17/1194/001
EU/1/17/1194/002
EU/1/17/1194/003
EU/1/17/1194/004
EU/1/17/1194/005
EU/1/17/1194/006
EU/1/17/1194/007
EU/1/17/1194/008
EU/1/17/1194/017
EU/1/17/1194/018
EU/1/17/1194/019
EU/1/17/1194/020
EU/1/17/1194/021
EU/1/17/1194/022

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización:

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea del medicamento <http://www.ema.europa.eu>.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Febuxostat Mylan 120 mg comprimidos recubiertos con película EFG.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 120 mg de febuxostat.

Excipiente con efecto conocido

Cada comprimido contiene 354,0 mg de lactosa

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos recubiertos con película.

Comprimido amarillo, con forma de cápsula, de aproximadamente 18 × 8 mm, lleva grabado una m en una cara y FX3 en la otra cara.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Febuxostat Mylan está indicado en el tratamiento de la hiperuricemia crónica en situaciones en las que ya se ha producido depósito de urato (incluyendo los antecedentes o la presencia de tofos y/o artritis gotosa).

Febuxostat Mylan está indicado en la prevención y el tratamiento de la hiperuricemia en pacientes adultos sometidos a quimioterapia para neoplasias hematológicas malignas con un riesgo de intermedio a alto de Síndrome de Lisis Tumoral (SLT).

Febuxostat Mylan está indicado en adultos.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Gota

La dosis oral recomendada de Febuxostat Mylan es de 80 mg una vez al día, con independencia de las comidas. Si el ácido úrico en suero es >6 mg/dl (357 µmol/l) después de 2-4 semanas, puede considerarse la administración de Febuxostat Mylan 120 mg una vez al día.

Febuxostat Mylan actúa con la rapidez suficiente para que el ácido úrico en suero pueda volver a analizarse después de 2 semanas. El objetivo terapéutico es reducir el ácido úrico en suero y mantenerlo por debajo de 6 mg/dl (357 µmol/l).

Se recomienda una profilaxis de las crisis gotosas de 6 meses como mínimo (ver sección 4.4).

Síndrome de Lisis Tumoral

La dosis oral recomendada de Febuxostat Mylan son 120 mg una vez al día independientemente de las comidas.

Se debe empezar a tomar Febuxostat Mylan dos días antes del inicio de la terapia citotóxica y continuar el tratamiento un mínimo de 7 días; no obstante el tratamiento se puede prolongar hasta 9 días según la duración del tratamiento quimioterápico y según criterio clínico.

Pacientes de edad avanzada

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes de edad avanzada (ver sección 5.2).

Insuficiencia renal

No se han evaluado completamente la eficacia y la seguridad en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min, ver sección 5.2).

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada.

Insuficiencia hepática

No se ha estudiado la eficacia y la seguridad de febuxostat en pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child Pugh).

Gota: La dosis recomendada en pacientes con insuficiencia hepática leve es de 80 mg. La información disponible en pacientes con insuficiencia hepática moderada es limitada.

Síndrome de Lisis Tumoral: en el estudio pivotal de fase III (FLORENCE) tan solo se excluyeron pacientes con insuficiencia hepática severa. Los pacientes participantes no requirieron ajuste de dosis en base a la función hepática.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Febuxostat Mylan en niños de edad inferior a 18 años. No se dispone de datos.

Forma de administración

Vía oral.

Febuxostat Mylan se debe tragar y se puede tomar con o sin alimentos.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1 (ver sección 4.8).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Enfermedades cardiovasculares

Tratamiento de la hiperuricemia crónica

No se recomienda el tratamiento con febuxostat en pacientes con enfermedad cardíaca isquémica o insuficiencia cardíaca congestiva.

Se observó una incidencia numéricamente mayor de eventos cardiovasculares APTC (con variables definidas según la Anti-Platelet Trialists' Collaboration (APTC), que fueron muerte cardiovascular, infarto de miocardio no fatal, accidente vascular cerebral no fatal) notificados por el investigador en el grupo de tratamiento completo con febuxostat en comparación con el grupo del alopurinol en los ensayos APEX y FACT (1,3 frente a 0,3 eventos por 100 pacientes-año (PYs)) pero no fue así en el ensayo CONFIRMS (Para más detalle de las características de los estudios ver sección 5.1). La incidencia de eventos cardiovasculares APTC notificados por el investigador en los ensayos combinados de Fase 3 (APEX, FACT y CONFIRMS) fue 0,7 frente a 0,6 eventos por 100 pacientes por año. En la extensión de los ensayos a largo plazo las incidencias de eventos APTC notificadas por el investigador fueron 1,2 y 0,6 eventos por 100 pacientes por año para febuxostat y alopurinol, respectivamente. No se hallaron diferencias estadísticamente significativas ni se estableció relación causal alguna con febuxostat. Los factores de riesgo identificados entre estos pacientes fueron un

historial médico de enfermedad aterosclerótica y/o infarto de miocardio, o de insuficiencia cardíaca congestiva.

Prevención y tratamiento de la hiperuricemia en pacientes con riesgo de SLT

A los pacientes sometidos a quimioterapia para neoplasias hematológicas malignas con un riesgo de intermedio a alto de Síndrome de Lisis Tumoral tratados con febuxostat, se les debe monitorizar la función cardíaca, cuando sea clínicamente apropiado.

Alergia/ Hipersensibilidad al medicamento

En la experiencia post-comercialización se han notificado raros casos de reacciones alérgicas/ de hipersensibilidad graves, incluyendo Síndrome de Stevens-Johnson potencialmente fatal, Necrolisis epidérmica tóxica y reacciones anafilácticas agudas/ shock. En la mayoría de los casos, estas reacciones ocurrieron durante el primer mes de tratamiento con febuxostat. En algunos, pero no en todos estos pacientes, se notificó alteración de la función renal y/o hipersensibilidad previa a alopurinol. En algunos casos, estas reacciones de hipersensibilidad graves, incluyendo hipersensibilidad a medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos (síndrome de DRESS) se asociaron a fiebre, alteraciones hematológicas, de la función renal o hepática.

Se debe advertir a los pacientes acerca de los signos y síntomas y controlar estrechamente la aparición de síntomas de reacciones alérgicas/ de hipersensibilidad (ver sección 4.8). El tratamiento con febuxostat se debe interrumpir inmediatamente si aparecen reacciones alérgicas/ de hipersensibilidad graves, incluyendo el Síndrome de Stevens-Johnson, ya que una retirada temprana del medicamento está asociada a un mejor pronóstico. Si el paciente ha desarrollado reacciones alérgicas/ de hipersensibilidad incluyendo síndrome de Stevens-Johnson y reacciones anafilácticas agudas/ shock, no se debe reiniciar en ningún momento el tratamiento con febuxostat.

Crisis agudas de gota (exacerbación de la gota)

En caso de crisis aguda de gota, el tratamiento con febuxostat no debe iniciarse hasta que dicha crisis se haya resuelto por completo. Pueden producirse crisis gotosas al inicio del tratamiento debido al cambio de la concentración de ácido úrico en suero, lo que provoca la movilización del urato de los depósitos tisulares (ver secciones 4.8 y 5.1). Se recomienda administrar al inicio del tratamiento con febuxostat una profilaxis contra las exacerbaciones de al menos 6 meses con un AINE o con colchicina (ver sección 4.2).

Si se produce una crisis gotosa durante el tratamiento con febuxostat, éste no debe interrumpirse. La crisis se tratará al mismo tiempo, del modo más adecuado para el paciente. El tratamiento continuo con febuxostat reduce la frecuencia y la intensidad de las crisis de gota.

Depósito de xantina

En pacientes en los que la producción de urato está muy incrementada (por ejemplo, tumor maligno y su tratamiento, síndrome de Lesch-Nyhan), la concentración absoluta de xantina en la orina podría, en casos raros, aumentar lo suficiente para que se produjesen depósitos en las vías urinarias. Lo anterior no se ha observado en el estudio clínico pivotal con febuxostat en el Síndrome de Lisis Tumoral. No se recomienda el tratamiento con febuxostat en pacientes con Síndrome de Lesch-Nyhan debido a la falta de experiencia.

Mercaptopurina/azatioprina

No se recomienda administrar febuxostat a pacientes tratados de forma concomitante con mercaptopurina/azatioprina ya que la inhibición de la xantina oxidasa por febuxostat puede provocar un aumento de las concentraciones plasmáticas de mercaptopurina/azatioprina que pueden dar lugar a toxicidad grave. No se han realizado estudios de interacción en humanos. Si no se puede evitar la combinación, se recomienda reducir la dosis de mercaptopurina o azatioprina. Con base en

modelos y análisis de simulación de datos de un estudio preclínico en ratas, cuando se administran conjuntamente con febuxostat, la dosis de mercaptopurina/azatioprina se debe reducir al 20% o menos de la dosis previamente prescrita para evitar posibles efectos hematológicos (ver las secciones 4.5 y 5.3).

Se debe realizar un control estricto de los pacientes y, posteriormente, realizar un ajuste de la dosis de mercaptopurina/azatioprina con base en la evaluación de la respuesta terapéutica y la aparición de efectos tóxicos eventuales.

Receptores de trasplantes de órganos

Dado que no hay experiencia en receptores de trasplantes de órganos, el uso de febuxostat no está recomendado en este tipo de pacientes (ver sección 5.1).

Teofilina

La administración conjunta de una dosis única de febuxostat 80 mg y teofilina 400 mg en sujetos sanos no mostró ninguna interacción farmacocinética (ver sección 4.5). Febuxostat 80 mg se puede utilizar en pacientes tratados de forma concomitante con teofilina sin riesgo de que aumente la concentración plasmática de teofilina. No hay datos disponibles para la dosis de febuxostat 120 mg.

Trastornos hepáticos

En ensayos clínicos combinados de fase 3 se observaron anomalías leves en las pruebas de la función hepática en los pacientes tratados con febuxostat (5,0%). Se recomienda hacer pruebas de la función hepática antes de iniciar el tratamiento con febuxostat, y repetirlas periódicamente a partir de entonces según el criterio clínico (ver sección 5.1).

Trastornos tiroideos

En la extensión a largo plazo de los estudios abiertos se han observado valores elevados de hormona estimulante de la tiroides (TSH) (>5,5 μ IU/ml) en pacientes sometidos a tratamiento prolongado con febuxostat (5,5%). Febuxostat debe administrarse con precaución a los pacientes con alteración de la función tiroidea (ver sección 5.1).

Lactosa

Los comprimidos de febuxostat contienen lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Mercaptopurina/azatioprina

Dado el mecanismo de acción de febuxostat sobre la inhibición de la XO, no se recomienda su uso concomitante. La inhibición de la XO por febuxostat puede ocasionar un aumento de las concentraciones plasmáticas de estos medicamentos, dando lugar a toxicidad. No se han realizado estudios en humanos de interacciones farmacológicas de febuxostat con medicamentos (excepto teofilina) que se metabolizan por la XO.

Los modelos y análisis de simulación de datos de un estudio preclínico en ratas, indican que, en caso de administración concomitante con febuxostat, la dosis de mercaptopurina/azatioprina se debe reducir al 20% o menos de la dosis previamente prescrita (ver las secciones 4.4 y 5.3).

No se han realizado estudios de interacciones farmacológicas de febuxostat con otros quimioterápicos citotóxicos.

En el estudio pivotal de Síndrome de Lisis Tumoral se administró 120 mg diarios de febuxostat en pacientes tratados con diferentes pautas de quimioterapia, incluyendo anticuerpos monoclonales. Sin embargo, las interacciones medicamento-medicamento y medicamento-enfermedad no fueron evaluadas durante el estudio. Por este motivo no se pueden descartar posibles interacciones con la administración concomitante de cualquier otro medicamento citotóxico.

Rosiglitazona/sustratos CYP2C8

Febuxostat demostró ser un inhibidor débil de CYP2C8 in vitro. En un estudio en sujetos sanos, la administración conjunta una vez al día de febuxostat 120 mg con una dosis única oral de rosiglitazona 4 mg, no tuvo ningún efecto en la farmacocinética de rosiglitazona ni de su metabolito N-desmetil rosiglitazona, lo que demuestra que febuxostat no es un inhibidor de la enzima CYP2C8 in vivo. Por este motivo, no es de esperar que la administración conjunta de febuxostat con rosiglitazona u otros sustratos CYP2C8 requiera ningún ajuste de la dosis de estos medicamentos.

Teofilina

Se ha realizado un estudio de interacción con febuxostat en sujetos sanos para evaluar si la inhibición de la XO puede provocar un incremento de la concentración de teofilina circulante como se ha notificado con otros inhibidores de la XO. Los resultados del estudio mostraron que la administración conjunta una vez al día de febuxostat 80 mg con una dosis única de teofilina 400 mg no tiene ningún efecto sobre la farmacocinética o seguridad de teofilina. Por tanto, no se requiere tener especial precaución cuando febuxostat 80 mg y teofilina se administran de forma concomitante. No hay datos disponibles para la dosis de febuxostat 120 mg.

Naproxeno y otros inhibidores de la glucuronidación

El metabolismo del febuxostat depende de las enzimas uridina difosfato glucuroniltransferasa (UGT). Los medicamentos que inhiben la glucuronidación, como los AINE o el probenecid, podrían teóricamente afectar la eliminación del febuxostat. En sujetos sanos, el uso concomitante de febuxostat y naproxeno 250 mg 2 veces al día se ha asociado con un aumento de la exposición al febuxostat ($C_{\text{máx}}$ 28%, AUC 41% y $t_{1/2}$ 26%). En ensayos clínicos, el uso de naproxeno u otros AINE/inhibidores de la COX-2 no se ha relacionado con ningún aumento clínicamente significativo de las reacciones adversas.

Febuxostat puede administrarse junto con naproxeno sin necesidad de ajustar la dosis de ninguno de los dos principios activos.

Inductores de la glucuronidación

Los inductores potentes de las enzimas UGT podrían incrementar el metabolismo y reducir la eficacia de febuxostat. Por tanto, se recomienda controlar la concentración de ácido úrico en suero 1 ó 2 semanas después de iniciar el tratamiento con un inductor potente de la glucuronidación. Y a la inversa, la interrupción del tratamiento con un inductor podría elevar la concentración plasmática de febuxostat.

Colchicina, indometacina, hidroclorotiazida, warfarina

Febuxostat puede administrarse junto con colchicina o indometacina sin necesidad de ajustar la dosis de ninguno de los principios activos.

Tampoco es necesario ajustar la dosis de febuxostat cuando se administra con hidroclorotiazida.

Asimismo, no es necesario ajustar la dosis de warfarina cuando se administra con febuxostat. La administración de febuxostat (80 mg ó 120 mg una vez al día) con warfarina no tuvo ningún efecto sobre la farmacocinética de ésta en sujetos sanos. El INR y la actividad del Factor VII tampoco se vieron afectados por la administración conjunta con febuxostat.

Desipramina y sustratos de la CYP2D6

Se ha demostrado que febuxostat es un inhibidor débil de la CYP2D6 *in vitro*. En un ensayo con sujetos sanos, la administración de 120 mg de febuxostat al día provocaron un incremento medio del 22% del AUC de desipramina, un sustrato de la CYP2D6, lo que indica que febuxostat podría ejercer un débil efecto inhibitor de la enzima CYP2D6 *in vivo*. Por tanto, no es de esperar que la administración conjunta de febuxostat con otros sustratos de la CYP2D6 requiera un ajuste de la dosis de estos compuestos.

Antiácidos

Se ha demostrado que la ingestión concomitante de un antiácido que contenga hidróxidos de magnesio y aluminio retrasa la absorción de febuxostat (alrededor de 1 hora) y provoca una disminución de la C_{máx} del 32%, aunque no se ha observado ningún cambio significativo del AUC. Por tanto, puede administrarse febuxostat aunque se usen antiácidos.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Los datos sobre un número muy limitado de embarazos no muestran reacciones adversas de febuxostat sobre el embarazo y la salud del feto o del recién nacido. Los estudios en animales no muestran efectos dañinos directos o indirectos sobre el embarazo, desarrollo embrional/fetal, parto o desarrollo posnatal (ver sección 5.3). Se desconoce el riesgo potencial en seres humanos. No debe utilizarse febuxostat durante el embarazo.

Lactancia

Se desconoce si febuxostat se excreta con la leche materna humana. Estudios con animales han demostrado la excreción de este principio activo en la leche materna y la alteración del desarrollo de las crías amamantadas. No puede excluirse el riesgo para el bebé. Febuxostat no debe utilizarse durante el periodo de lactancia.

Fertilidad

En animales, los estudios de reproducción de hasta 48 mg/kg/día no mostraron efectos adversos dosis-dependientes en la fertilidad (ver sección 5.3). El efecto de febuxostat en la fertilidad humana se desconoce.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Se ha notificado somnolencia, mareos, parestesia y visión borrosa con el uso de febuxostat. El paciente debe ser prudente antes de conducir, utilizar máquinas o participar en actividades peligrosas hasta estar razonablemente seguro de que febuxostat no afecta perjudicialmente a su rendimiento.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia en ensayos clínicos (4.072 sujetos tratados al menos con una dosis de entre 10 y 300 mg) y de la experiencia post-comercialización en pacientes con gota son crisis agudas de gota, alteraciones de la función hepática, diarrea, náuseas, cefalea, erupción y edema. Estas reacciones adversas fueron en su mayor parte de intensidad leve o moderada. En la experiencia post-comercialización han ocurrido raros casos de reacciones de hipersensibilidad al febuxostat, algunos de los cuales se asociaron a sintomatología sistémica.

Tabla de reacciones adversas

A continuación se recogen las reacciones adversas frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$) y raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$) observadas en los pacientes tratados con febuxostat.

La frecuencia está basada en estudios y experiencia post-comercialización en pacientes con gota. Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Tabla 1: Reacciones adversas estudios combinados de fase 3, en estudios de extensión a largo plazo y en la experiencia post-comercialización en pacientes con gota.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático	<u>Raras</u> Pancitopenia, trombocitopenia, agranulocitosis*
Trastornos del sistema inmunológico	<u>Raras</u> Reacciones anafilácticas*, reacciones de hipersensibilidad al medicamento*
Trastornos endocrinos	<u>Poco frecuentes</u> Aumento de la TSH en sangre
Trastornos oculares	<u>Raras</u> Visión borrosa
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	<u>Frecuentes***</u> Crisis agudas de gota <u>Poco frecuentes</u> Diabetes mellitas, hiperlipidemia, disminución del apetito, aumento de peso <u>Raras</u> Disminución de peso, aumento del apetito, anorexia
Trastornos psiquiátricos	<u>Poco frecuentes</u> Disminución de la libido, insomnio <u>Raras</u> Nerviosismo
Trastornos del sistema nervioso	<u>Frecuentes</u> Cefalea <u>Poco frecuentes</u> Mareos, parestesia, hemiparesis, somnolencia, alteración del gusto, hipoestesia, hiposmia
Trastornos del oído y del laberinto	<u>Raras</u> Tinnitus
Trastornos cardíacos	<u>Poco frecuentes</u> Fibrilación auricular, palpitaciones, ECG anormal, bloqueo de rama izquierda (ver sección Síndrome de Lisis Tumoral), taquicardia sinusal (ver sección Síndrome de Lisis Tumoral)
Trastornos vasculares	<u>Poco frecuentes</u> Hipertensión, rubor, sofocos, hemorragia (ver sección Síndrome de Lisis Tumoral)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	<u>Poco frecuentes</u> Disnea, bronquitis, infección del tracto respiratorio superior, tos
Trastornos gastrointestinales	<u>Frecuentes</u> Diarrea**, náuseas <u>Poco frecuentes:</u> Dolor abdominal, distensión abdominal, reflujo gastroesofágico, vómitos, sequedad de boca, dispepsia, estreñimiento, deposiciones frecuentes, flatulencia, malestar gastrointestinal <u>Raras</u> Pancreatitis, úlceras bucales
Trastornos hepatobiliares	<u>Frecuentes</u> Anomalías en las pruebas de la función hepática (PFH)** <u>Poco frecuentes</u> Colelitiasis

	<p><u>Raras</u> Hepatitis, ictericia*, daño hepático*</p>
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	<p><u>Frecuentes</u> Erupción (incluyendo varios tipos de erupción, notificadas con menor frecuencia, ver abajo)</p> <p><u>Poco frecuentes</u> Dermatitis, urticaria, prurito, decoloración de la piel, lesiones en la piel, petequias, erupción macular, erupción maculopapular, erupción papular</p> <p><u>Raras</u> Necrolisis epidérmica tóxica*, Síndrome de Stevens-Johnson*, angioedema*, hipersensibilidad a medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos*, erupción generalizada (grave)*, eritema, erupción exfoliativa, erupción folicular, erupción vesicular, erupción pustular, erupción pruriginosa*, erupción eritematosa, erupción morbiliforme, alopecia, hiperhidrosis</p>
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	<p><u>Poco frecuentes</u> Artralgia, artritis, mialgia, dolor musculoesquelético, debilidad muscular, espasmos musculares, tirantez muscular, bursitis</p> <p><u>Raras</u> Rabdomiolisis*, rigidez en las articulaciones, rigidez músculo esquelético</p>
Trastornos renales y urinarios	<p><u>Poco frecuentes</u> Insuficiencia renal, nefrolitiasis, hematuria, polaquiuria, proteinuria</p> <p><u>Raras</u> Nefritis túbulo-intersticial*, urgencia miccional</p>
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	<p><u>Poco frecuentes</u> Disfunción eréctil</p>
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	<p><u>Frecuentes</u> Edema</p> <p><u>Poco frecuentes</u> Fatiga, dolor en el pecho, malestar en el pecho</p> <p><u>Raras</u> Sed</p>
Exploraciones complementarias	<p><u>Poco frecuentes</u> Aumento de la amilasa en sangre, reducción del recuento de plaquetas, disminución de la serie blanca, disminución del recuento de linfocitos, aumento de la creatina en sangre, aumento de la creatinina en sangre, disminución de la hemoglobina, aumento de la uremia, aumento de los triglicéridos en sangre, aumento del colesterol en sangre, disminución del hematocrito, aumento de la lactato deshidrogenasa en sangre, hiperpotasemia</p> <p><u>Raras</u> Aumento de la glucosa en sangre, tiempo de tromboplastina parcial activado prolongado, disminución del recuento de eritrocitos, aumento de la fosfatasa alcalina en sangre, aumento de la creatinfosfoquinasa en sangre*</p>

* Reacciones adversas observadas en la experiencia post-comercialización

**Diarrea de causa no infecciosa asociada al tratamiento y anomalías en las pruebas de la función hepática en los ensayos combinados de fase 3 son síntomas más frecuentes en pacientes tratados al mismo tiempo con colchicina..

*** Para las incidencias de crisis agudas de gota en los ensayos individuales aleatorizados controlados de fase 3, ver sección 5.1.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

En la experiencia post-comercialización han ocurrido raros casos de reacciones de hipersensibilidad graves al febuxostat, incluyendo Síndrome de Stevens-Johnson, Necrolisis epidérmica tóxica y reacciones anafilácticas/shock. El Síndrome de Stevens-Johnson y la Necrolisis epidérmica tóxica se caracterizan por erupciones cutáneas progresivas asociadas a vesículas o lesiones mucosas e irritación ocular. Las reacciones de hipersensibilidad al febuxostat pueden asociarse a los siguientes síntomas: reacciones cutáneas caracterizadas por erupciones máculo-papulares infiltrantes, erupciones generalizadas o exfoliativas, pero también a lesiones cutáneas, edema facial, fiebre, alteraciones hematológicas como trombocitopenia y eosinofilia, y afectación mono o multiorgánica (hígado y riñón incluyendo nefritis túbulo-intersticial) (ver sección 4.4).

Comúnmente, las crisis agudas de gota se observaron poco después del inicio del tratamiento y durante los primeros meses. Posteriormente, la frecuencia de las crisis agudas de gota disminuye de una manera tiempo-dependiente. Se recomienda profilaxis para las crisis agudas de gota (ver sección 4.2 y 4.4).

Síndrome de Lisis Tumoral

Resumen del perfil de seguridad

En el estudio pivotal de fase III, aleatorizado y doble ciego, FLORENCE (FLO-01), que comparaba febuxostat con alopurinol (346 pacientes en tratamiento quimioterápico para neoplasias hematológicas malignas y con un riesgo de intermedio a alto de SLT), sólo 22 (6,4%) del total de los pacientes sufrieron reacciones adversas, concretamente, 11 (6,4%) pacientes de cada grupo de tratamiento. La mayoría de las reacciones adversas fueron leves o moderadas.

En general, el estudio FLORENCE no mostró ningún aspecto específico de seguridad adicional a la experiencia previa con febuxostat en gota, con la excepción de las tres reacciones adversas siguientes (incluidas en la tabla 1).

Trastornos cardíacos:

Poco frecuentes: bloqueo de rama izquierda, taquicardia sinusal.

Trastornos vasculares:

Poco frecuentes: hemorragia.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas 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 notificación, incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

Los pacientes con sobredosis deben recibir tratamiento sintomático y de apoyo.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Preparado antigotoso, preparados que inhiben la producción de ácido úrico; código ATC: m04AA03

Mecanismo de acción

El ácido úrico es el producto final del metabolismo de las purinas en el hombre, y se produce en la cadena hipoxantina → xantina → ácido úrico. Las dos transformaciones anteriores están catalizadas

por la xantina oxidasa (XO). El febuxostat es un derivado 2-ariltiazol que ejerce su efecto terapéutico disminuyendo la concentración de ácido úrico en suero mediante la inhibición selectiva de la XO. El febuxostat es un inhibidor no purínico potente y selectivo de la XO con un valor de inhibición K_i *in vitro* inferior a un nanomol. Febuxostat ha demostrado que ejerce una inhibición potente sobre las formas oxidada y reducida de la XO. A concentraciones terapéuticas, el febuxostat no inhibe otras enzimas que intervienen en el metabolismo de la purina o la pirimidina, en particular la guanina desaminasa, la hipoxantina guanina fosforribosiltransferasa, la orotato fosforribosiltransferasa, la orotidina monofosfato descarboxilasa o la purino nucleósido fosforilasa.

Eficacia clínica y seguridad

Gota

La eficacia de febuxostat se demostró en tres ensayos pivotaes de fase 3 (los dos ensayos pivotaes APEX y FACT, y el ensayo adicional CONFIRMS descritos a continuación) realizados con 4.101 pacientes con hiperuricemia y gota. En cada uno de los ensayos pivotaes de fase 3, febuxostat demostró una capacidad superior a alopurinol para reducir y mantener la concentración de ácido úrico en suero. La variable principal de eficacia en los ensayos APEX y FACT fue la proporción de pacientes con concentraciones séricas de ácido úrico en los tres últimos meses $< 6,0$ mg/dl ($357 \mu\text{mol/l}$). En el ensayo adicional de fase 3 CONFIRMS, cuyos resultados estuvieron disponibles tras la obtención de la autorización de comercialización de febuxostat, la variable principal de eficacia fue la proporción de pacientes cuyos niveles de urato en suero fueron de $< 6,0$ mg/dL en la última visita. En estos ensayos no se incluyó ningún paciente con un órgano trasplantado (ver sección 4.2).

Ensayo APEX: El ensayo de eficacia de febuxostat controlado con alopurinol y placebo (APEX) fue un ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego de fase 3 con una duración de 28 semanas. Se aleatorizaron 1.072 pacientes: placebo ($n = 134$), febuxostat 80 mg 1 vez al día ($n = 267$), febuxostat 120 mg 1 vez al día ($n = 269$), febuxostat 240 mg 1 vez al día ($n = 134$) o alopurinol (300 mg 1 vez al día [$n = 258$] en pacientes con un valor basal de creatinina en suero $\leq 1,5$ mg/dl; o 100 mg 1 vez al día [$n = 10$] en pacientes con un valor basal de creatinina en suero $> 1,5$ mg/dl y $\leq 2,0$ mg/dl). Para evaluar la seguridad se utilizó una dosis de febuxostat de 240 mg (dos veces la dosis máxima recomendada).

El ensayo APEX demostró la superioridad estadísticamente significativa de febuxostat 80 mg 1 vez al día y 120 mg 1 vez al día frente a las dosis habituales de alopurinol de 300 mg ($n = 258$) o 100 mg ($n = 10$) en la reducción del ácido úrico a menos de 6 mg/dl ($357 \mu\text{mol/l}$) (ver tabla 2 y figura 1).

Ensayo FACT: El ensayo de febuxostat controlado con alopurinol (FACT) fue un ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego de fase 3 con una duración de 52 semanas. Se aleatorizaron 760 pacientes: febuxostat 80 mg 1 vez al día ($n = 256$), febuxostat 120 mg 1 vez al día ($n = 251$) o alopurinol 300 mg 1 vez al día ($n = 253$).

El ensayo FACT demostró la superioridad estadísticamente significativa de febuxostat 80 mg y 120 mg 1 vez al día frente a la dosis habitual de alopurinol de 300 mg sobre la reducción y el mantenimiento del ácido úrico por debajo de 6 mg/dl ($357 \mu\text{mol/l}$).

La tabla 2 resume los resultados de la variable principal de eficacia:

Tabla 2
Proporción de pacientes con concentración de ácido úrico en suero $< 6,0$ mg/dl ($357 \mu\text{mol/l}$). Tres últimas visitas mensuales

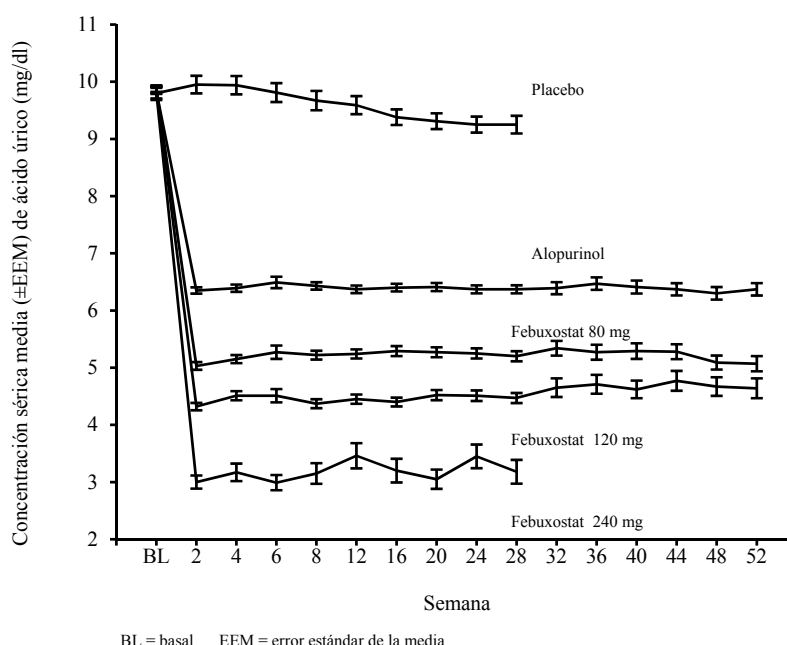
Ensayo	Febuxostat 80 mg 1 vez al día	Febuxostat 120 mg 1 vez al día	Alopurinol 300 / 100 mg 1 vez al día¹
---------------	--	---	---

APEX (28 semanas)	48%* (n = 262)	65%*,# (n = 269)	22% (n = 268)
FACT (52 semanas)	53%* (n = 255)	62%* (n = 250)	21% (n = 251)
Resultados combinados	51%* (n = 517)	63%*,# (n = 519)	22% (n = 519)

¹ Para el análisis se acumularon los sujetos que recibieron 100 mg 1 vez al día (n = 10; pacientes con creatinina en suero >1,5 y ≤2,0 mg/dl) o 300 mg 1 vez al día (n = 509).
* p <0,001 frente a alopurinol, # p <0,001 frente a 80 mg

La capacidad de febuxostat para reducir la concentración de ácido úrico en suero fue rápida y persistente. La reducción de la concentración sérica de ácido úrico a < 6,0 mg/dl (357 μmol/l) se observó en la visita de la semana 2, y se mantuvo durante todo el tratamiento. La figura 1 muestra las concentraciones séricas medias de ácido úrico a lo largo del tiempo para cada grupo de tratamiento en los dos ensayos pivotaes de fase 3.

Figura 1. Concentración sérica media de ácido úrico en los ensayos pivotaes de fase 3 combinados



Nota: 509 pacientes recibieron alopurinol 300 mg 1 vez al día; 10 pacientes con creatinina en suero >1,5 y ≤2,0 mg/dl recibieron 100 mg 1 vez al día (10 pacientes de 268 en el ensayo APEX). Se utilizaron 240 mg de febuxostat para evaluar la seguridad del principio activo al doble de la dosis máxima recomendada.

Ensayo CONFIRMS: El ensayo CONFIRMS fue un ensayo de fase 3, aleatorizado, controlado, de 26 semanas para evaluar la seguridad y eficacia de febuxostat 40 mg y 80 mg comparado con alopurinol 300 mg o 200 mg, en pacientes con gota e hiperuricemia. Se aleatorizaron dos mil doscientos sesenta y nueve (2.269) pacientes: febuxostat 40 mg 1 vez al día (n=757), febuxostat 80 mg 1 vez al día (n=756), o alopurinol 300 mg/200 mg 1 vez al día (n=756). Al menos un 65% de los pacientes tenían insuficiencia renal de leve a moderada (con aclaramiento de creatinina de 30-89 mL/min). Durante el periodo de 26 semanas era obligatorio realizar profilaxis contra las crisis agudas de gota. La proporción de pacientes con niveles de urato en suero de < 6,0 mg/dL (354 μmol/L) en la última visita fue de un 45% para 40 mg de febuxostat, 67% para 80 mg de febuxostat y 42% para 300/200 mg de alopurinol, respectivamente.

Variable principal en el subgrupo de pacientes con insuficiencia renal

En el ensayo APEX se evaluó la eficacia en 40 pacientes con insuficiencia renal (es decir, con un valor basal de creatinina en suero $> 1,5$ mg/dl y $\leq 2,0$ mg/dl). En los sujetos con insuficiencia renal asignados aleatoriamente a alopurinol, la dosis se limitó a 100 mg 1 vez al día. Febuxostat alcanzó la variable principal de eficacia en el 44% (80 mg 1 vez al día), el 45% (120 mg 1 vez al día) y el 60% (240 mg 1 vez al día) de los pacientes, frente al 0% en los grupos de alopurinol 100 mg 1 vez al día y placebo.

No hubo diferencias clínicamente significativas en la reducción porcentual de la concentración sérica de ácido úrico en sujetos sanos, independientemente de su función renal (58% en el grupo con la función renal normal y 55% en el grupo con insuficiencia renal grave).

En el ensayo CONFIRMS se definió prospectivamente un análisis en pacientes con gota e insuficiencia renal, y demostró que febuxostat era significativamente más eficaz en la reducción de los niveles de urato en suero por debajo de 6 mg/dL comparado con alopurinol 300 mg/200 mg en pacientes que tenían gota e insuficiencia renal de leve a moderada (65% de los pacientes estudiados).

Variable principal en el subgrupo de pacientes con ácido úrico ≥ 10 mg/dl

Alrededor del 40% de los pacientes (estudios APEX y FACT combinados) tenían un valor basal de ácido úrico en suero ≥ 10 mg/dl. En este subgrupo, febuxostat alcanzó la variable principal de eficacia (ácido úrico en suero $< 6,0$ mg/dL en las 3 últimas visitas) en el 41% (80 mg 1 vez al día), el 48% (120 mg 1 vez al día) y el 66% (240 mg 1 vez al día) de los pacientes, frente al 9% en los grupos de alopurinol 300 mg/100 mg 1 vez al día y el 0% en los de placebo.

En el ensayo CONFIRMS, la proporción de pacientes que alcanzaron la variable principal de eficacia (ácido úrico en suero < 6 mg/dL en la última visita) para pacientes con un valor basal de los niveles de urato en suero ≥ 10 mg/dL tratados con febuxostat 40 mg 1 vez al día fue del 27% (66/249), con febuxostat 80 mg 1 vez al día del 49% (125/254) y con alopurinol 300 mg/200 mg 1 vez al día del 31% (72/230), respectivamente.

Resultados clínicos: proporción de pacientes que necesitaron tratamiento por una exacerbación de la gota

Ensayo Apex: Una mayor proporción de pacientes del grupo de tratamiento de febuxostat 120 mg (36%) requirió tratamiento para crisis agudas de gota durante el periodo de profilaxis de 8 semanas en comparación con febuxostat 80 mg (28%), alopurinol 300 mg (23%) y placebo (20%). Las crisis aumentaron tras el periodo de profilaxis y disminuyeron gradualmente con el tiempo. Entre el 46% y el 55% de los pacientes recibieron tratamiento para las crisis agudas de gota entre la semana 8 y la 28. Se observaron crisis agudas de gota en el 15% (febuxostat 80, 120 mg), el 14% (alopurinol 300 mg) y el 20% (placebo) de los pacientes durante las 4 últimas semanas de ensayo (semanas 24-28).

Ensayo Fact: Una mayor proporción de pacientes del grupo de tratamiento de febuxostat 120 mg (36%) requirió tratamiento para crisis agudas de gota durante el periodo de profilaxis de 8 semanas en comparación con los grupos de tratamiento de febuxostat 80 mg (22%) y de alopurinol 300 mg (21%). Después del periodo de profilaxis de 8 semanas, la incidencia de crisis aumentó y, con el tiempo, disminuyó gradualmente (el 64% y el 70% de los pacientes recibieron tratamiento para las crisis agudas de gota de la semana 8 a la 52). Se observaron crisis agudas de gota en un 6-8% de los pacientes (febuxostat 80 mg, 120 mg) y en un 11% de los pacientes (alopurinol 300 mg) durante las 4 últimas semanas del ensayo (semanas 49-52).

La proporción de sujetos que necesitaron tratamiento por una exacerbación de la gota (estudios APEX y FACT) fue numéricamente inferior en los grupos que alcanzaron una concentración sérica media de urato después del momento basal $< 6,0$ mg/dl, $< 5,0$ mg/dl o $< 4,0$ mg/dl que en el grupo que alcanzó una concentración sérica media de urato después del momento basal $\geq 6,0$ mg/dl durante las últimas 32 semanas del periodo de tratamiento (intervalos de la semana 20-24 a la 49-52).

Durante el ensayo CONFIRMS, el porcentaje de pacientes que requirió tratamiento para crisis agudas de gota (Día 1 del mes 6) fueron del 31% y del 25% para los grupos de febuxostat 80 mg y alopurinol, respectivamente.

No se observó ninguna diferencia en la proporción de pacientes que requirieron tratamiento para crisis agudas de gota entre los grupos de febuxostat 80 mg y 40 mg.

Estudios abiertos de extensión a largo plazo

Estudio EXCEL (C02-021): El estudio Excel de Fase III, de 3 años, abierto, multicéntrico, aleatorizado, controlado con alopurinol es un estudio de extensión de los estudios pivotaes de Fase 3 (APEX o FACT). Se reclutaron un total de 1.086 pacientes: febuxostat 80 mg 1 vez al día (n=649), febuxostat 120 mg 1 vez al día (n=292) y alopurinol 300/100 mg 1 vez al día (n=145). Alrededor del 69% de los pacientes no requirió un cambio de tratamiento para conseguir un tratamiento final estable. Los pacientes que tuvieron los niveles de ácido úrico en suero por encima de 6,0 mg/dL tres veces consecutivas, fueron rechazados.

Los niveles de urato en suero se mantuvieron con el tiempo (por ejemplo el 91% y el 93% de los pacientes con un tratamiento inicial de febuxostat 80 mg y 120 mg, respectivamente, tenían el ácido úrico en suero < 6 mg/dl al mes 36).

Los datos de tres años demuestran una reducción de la incidencia de exacerbaciones gotosas hasta menos del 4% de los pacientes que requieren tratamiento para una exacerbación (esto es, más del 97% de los pacientes no requirieron tratamiento para una exacerbación) entre los meses 16 y 24, y entre los meses 30-36.

El 46% y 38% de los pacientes con un tratamiento final estable de febuxostat 80 mg y 120 mg 1 vez al día, respectivamente, tuvieron una remisión completa de los principales tofos palpables desde el estado basal hasta la última visita.

Estudio TMX-01-005 (FOCUS) fue un estudio a 5 años de extensión del estudio de Fase 2 de febuxostat doble ciego de 4 semanas, TMX-00-004. El estudio FOCUS, abierto y multicéntrico, incluyó a los pacientes que habían participado en el estudio de Fase 2. Se reclutaron 116 pacientes, e inicialmente recibieron febuxostat 80 mg 1 vez al día. El 62% de los pacientes no requirió un ajuste de la dosis para mantener los niveles de ácido úrico en suero por debajo de 6 mg/dl, y el 38% de los pacientes requirió un ajuste de la dosis para conseguir una dosis final estable.

La proporción de pacientes con niveles de urato en suero < 6,0 mg/dl (354 μ mol/L) en la última visita fue superior al 80% (81 – 100%) en cada dosis de febuxostat.

Durante los ensayos clínicos de fase 3, se observaron anomalías leves en las pruebas de la función hepática en pacientes tratados con febuxostat (5,0%). Esta tasa fue similar a la notificada durante el tratamiento con alopurinol (4,2%) (ver sección 4.4). Se observaron valores elevados de TSH (>5,5 μ IU/ml) en pacientes sometidos a tratamiento prolongado con febuxostat (5,5%) y en pacientes tratados con alopurinol (5,8%) en la extensión a largo plazo de los ensayos abiertos (ver sección 4.4).

Síndrome de Lisis Tumoral

La eficacia y seguridad de febuxostat en la prevención y tratamiento del Síndrome de Lisis Tumoral se evaluaron mediante el estudio FLORENCE (FLO-01). Febuxostat mostró una actividad superior y más rápida en la disminución del urato en comparación con alopurinol.

FLORENCE fue un ensayo pivotal de fase III, aleatorizado (1:1), doble ciego, que comparó febuxostat 120 mg administrado una vez al día con alopurinol administrado en dosis de 200 a 600 mg al día (dosis media diaria de alopurinol [\pm desviación estándar]: 349,7 \pm 112,90 mg) en términos de control de los niveles de ácido úrico en plasma. Los pacientes elegibles tenían que ser candidatos al tratamiento con alopurinol o no tener acceso a rasburicasa.

Las variables primarias fueron tanto el área bajo la curva de ácido úrico en plasma (AUC sUA₁₋₈) como los cambios en los niveles de creatinina en plasma, desde la basal hasta el día 8.

En total se incluyeron 346 pacientes con neoplasia hematológica maligna, sometidos a quimioterapia, y con un riesgo de intermedio a alto de Síndrome de Lisis Tumoral. El AUC sUA₁₋₈ (mgxh/dl) medio

fue significativamente inferior con febuxostat ($514,0 \pm 225,71$ vs $708,0 \pm 234,42$; diferencia de medias de mínimos cuadrados: $-196,794$ [intervalo de confianza del 95%: $-238,600$; $-154,988$]; $p < 0,0001$). Además, los niveles medios de ácido úrico en plasma fueron significativamente inferiores con febuxostat tras las primeras 24 horas de tratamiento y en cualquiera de los demás puntos. No hubo diferencias significativas en el cambio de la media de creatinina en plasma (%) entre febuxostat y alopurinol ($-0,83 \pm 26,98$ vs $-4,92 \pm 16,70$ respectivamente; diferencia de medias de mínimos cuadrados: $4,0970$ [intervalo de confianza del 95%: $-0,6467$; $8,8406$]; $p=0,0903$). Respecto a las variables secundarias, no se detectaron diferencias significativas en términos de incidencia en parámetros analíticos de SLT (8,1% y 9,2% en el brazo de febuxostat y alopurinol, respectivamente; riesgo relativo: $0,875$ [intervalo de confianza del 95%: $0,4408$; $1,7369$]; $p=0,8488$), ni en manifestaciones clínicas de SLT (1,7% y 1,2% en el brazo de febuxostat y alopurinol, respectivamente; riesgo relativo: $0,994$ [intervalo de confianza del 95%: $0,9691$; $1,0199$]; $p=1,0000$). La incidencia total de signos y síntomas surgidos con el tratamiento y de reacciones adversas fue del 67,6% vs 64,7% y del 6,4% vs 6,4% con febuxostat y alopurinol, respectivamente. En el estudio FLORENCE, febuxostat demostró un control de los niveles de ácido úrico en plasma superior en comparación con alopurinol. Actualmente no se dispone de datos comparativos entre febuxostat y rasburicasa.

La eficacia y seguridad de febuxostat no ha sido establecida en pacientes con SLT aguda grave, p ej. en pacientes que fracasaron con otros tratamientos reductores de los niveles de urato.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

En sujetos sanos, la concentración plasmática máxima ($C_{m\acute{a}x}$) y el área bajo la curva de concentración en plasma a lo largo del tiempo (AUC) de febuxostat aumentan de forma proporcional a la dosis después de una y varias dosis de 10 mg a 120 mg. Para dosis comprendidas entre 120 mg y 300 mg, se observa un aumento de la AUC de febuxostat superior al proporcional a la dosis. No se aprecia acumulación cuando se administran dosis de 10 mg a 240 mg a intervalos de 24 horas. Febuxostat tiene una semivida media aparente de eliminación terminal ($t_{1/2}$) de 5 a 8 horas aproximadamente.

Se han llevado a cabo análisis poblacionales de farmacocinética y farmacodinamia en 211 pacientes con hiperuricemia y gota tratados con febuxostat 40-240 mg 1 vez al día. En general, los parámetros farmacocinéticos de febuxostat estimados por medio de estos análisis son coherentes con los obtenidos en sujetos sanos, lo que indica que éstos son representativos para la evaluación farmacocinética y farmacodinámica en la población de pacientes con gota.

Absorción

Febuxostat se absorbe rápidamente ($t_{m\acute{a}x}$ de 1,0-1,5 h) y bien (al menos el 84%). Después de una o de varias dosis orales de 80 y 120 mg una vez al día, la $C_{m\acute{a}x}$ es de aproximadamente 2,8-3,2 $\mu\text{g/ml}$ y de 5,0-5,3 $\mu\text{g/ml}$, respectivamente. No se ha estudiado la biodisponibilidad absoluta de la formulación en comprimidos de febuxostat.

Después de varias dosis orales de 80 mg una vez al día o de una sola dosis de 120 mg con una comida rica en grasas, se observó una disminución del 49% y el 38% de $C_{m\acute{a}x}$ y del 18% y el 16% del AUC, respectivamente. Sin embargo, no se observó ningún cambio clínicamente significativo de la disminución porcentual de la concentración de ácido úrico en suero (varias dosis de 80 mg). Por tanto, febuxostat puede administrarse con o sin comida.

Distribución

El volumen aparente de distribución en estado estacionario ($V_{EE/F}$) de febuxostat oscila entre 29 y 75 l después de dosis orales de 10 a 300 mg. La unión de febuxostat con las proteínas plasmáticas es aproximadamente del 99,2% (principalmente con la albúmina), y se mantiene constante en todo el intervalo de concentraciones que se alcanzan con dosis de 80 y 120 mg. La unión de los metabolitos activos con las proteínas plasmáticas oscila entre el 82% y el 91%, aproximadamente.

Biotransformación

Febuxostat se metaboliza ampliamente por conjugación mediante el sistema enzimático uridina difosfato glucuroniltransferasa (UDPGT) y por oxidación por la vía del citocromo P450 (CYP). Se han identificado cuatro metabolitos hidroxilo con actividad farmacológica, de los que tres se encuentran en el plasma humano. Estudios *in vitro* con microsomas hepáticos humanos han demostrado que los metabolitos oxidativos se forman primordialmente por la vía de los sistemas CYP1A1, CYP1A2, CYP2C8 o CYP2C9, y que el glucurónido de febuxostat se forma sobre todo por medio de las UGT 1A1, 1A8, y 1A9.

Eliminación

El febuxostat se elimina por las rutas hepática y renal. Después de una dosis oral de 80 mg de febuxostat marcado con ^{14}C , alrededor del 49% de la dosis se recuperó en la orina en forma de febuxostat inalterado (3%), del acil glucurónido del principio activo (30%), de sus metabolitos oxidativos y sus conjugados conocidos (13%) y de otros metabolitos desconocidos (3%). Además de la excreción urinaria, alrededor del 45% de la dosis se recuperó en las heces en forma de febuxostat inalterado (12%), del acil glucurónido del principio activo (1%), de sus metabolitos oxidativos y sus conjugados conocidos (25%) y de otros metabolitos desconocidos (7%).

Insuficiencia renal

Después de varias dosis de 80 mg de febuxostat a pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave, la $C_{\text{máx}}$ de febuxostat no cambió respecto a los sujetos con función renal normal. El AUC media total de febuxostat se multiplicó aproximadamente por 1,8 y pasó de 7,5 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ en el grupo con función renal normal a 13,2 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ en el grupo con disfunción renal grave. Los valores de $C_{\text{máx}}$ y AUC de los metabolitos activos se multiplicaron por 2 y por 4, respectivamente. Sin embargo, no es necesario ningún ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada.

Insuficiencia hepática

Después de varias dosis de 80 mg de febuxostat a pacientes con insuficiencia hepática leve (clase A de Child-Pugh) o moderada (clase B de Child-Pugh), los valores de $C_{\text{máx}}$ y AUC de febuxostat y sus metabolitos no cambian significativamente respecto a los obtenidos en sujetos con función hepática normal. No se han realizado estudios en pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh).

Edad

No se han observado cambios significativos del AUC de febuxostat o de sus metabolitos después de varias dosis orales de febuxostat en ancianos en comparación con los valores obtenidos en sujetos sanos más jóvenes.

Sexo

Después de varias dosis orales de febuxostat, los valores de $C_{\text{máx}}$ y AUC fueron un 24% y un 12% más elevados en mujeres que en varones, respectivamente. Sin embargo, los valores de $C_{\text{máx}}$ y AUC corregidos para el peso fueron similares en los dos sexos. No es necesario ajustar la dosis en función del sexo.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

En los estudios no clínicos se observaron reacciones generalmente con exposiciones superiores a la máxima humana.

Los modelos farmacocinéticos y la simulación de datos en ratas sugieren que, cuando se administra conjuntamente con febuxostat, la dosis clínica de mercaptopurina/azatioprina se debe reducir al 20% o

menos de la dosis previamente prescrita, para evitar posibles efectos hematológicos (ver las secciones 4.4 y 4.5).

Carcinogénesis, mutagénesis, alteración de la fertilidad

En ratas macho se ha observado un aumento estadísticamente significativo de los tumores de vejiga (papiloma y carcinoma de células transicionales) sólo en asociación con cálculos de xantina en el grupo de dosis elevadas, con una exposición unas 11 veces superior a la humana. No se ha observado aumento significativo de ningún otro tipo de tumor ni en ratas ni en ratones machos o hembras. Estas observaciones se consideran consecuencia de un metabolismo de la purina y una composición de la orina específicos de la especie, y carecen de relevancia en el uso clínico.

Una batería estándar de pruebas de genotoxicidad con febusostat no reveló ningún efecto genotóxico de importancia biológica.

Se ha observado que dosis orales de febusostat de hasta 48 mg/kg/día no provocan ningún efecto sobre la fertilidad ni sobre la función reproductora de ratas machos y hembras.

No hay indicios de la alteración de la fertilidad, efectos teratógenos o lesiones en el feto provocados por febusostat. Con una exposición unas 4,3 veces superior a la humana se ha observado toxicidad materna elevada acompañada de reducción del índice de destete y reducción del desarrollo de la progenie en ratas. Estudios de teratología realizados en ratas gestantes con una exposición unas 4,3 veces superior a la humana, y en conejas gestantes unas 13 veces superior a la humana, no revelaron ningún efecto teratógeno.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo del comprimido

Lactosa
Celulosa microcristalina
Estearato de magnesio
Hidroxipropilcelulosa
Croscarmelosa sódica
Sílice coloidal hidratada
Sílice coloidal anhidra
Crospovidona
Talco

Recubrimiento del comprimido

Hipromelosa
Dióxido de titanio (E171)
Etilcelulosa

Óxido de hierro amarillo (E172)
Triacetina
Óxido de hierro negro (E172)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

2 años

En el caso de los frascos: Tras abrir el envase por primera vez, utilizar el producto en un plazo de 180 días

6.4 Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Blísteres (PVC/oPA/Aluminio)/Aluminio (desecante incrustado) de 14, 28, 84 comprimidos, blísteres calendario de 28, 84 comprimidos y blísteres perforados unidos de 28 × 1 comprimidos.

Blísteres (PVC/oPA/Aluminio)/Aluminio de 14, 28, 42 comprimidos, blísteres calendario de 28 comprimidos, blísteres perforados unidos de 28 × 1 comprimidos y multienvases de 84 comprimidos (2 envases de 42 comprimidos cada uno).

Frasco de polietileno de alta densidad (HDPE) con tapón de rosca de polipropileno (PP) con desecante que contiene 28 u 84 comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Mylan S.A.S.
117 Allee des Parcs
69 800 Saint Priest
Francia

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/17/1194/009
EU/1/17/1194/010
EU/1/17/1194/011
EU/1/17/1194/012
EU/1/17/1194/013
EU/1/17/1194/014
EU/1/17/1194/015
EU/1/17/1194/016
EU/1/17/1194/023
EU/1/17/1194/024
EU/1/17/1194/025
EU/1/17/1194/026
EU/1/17/1194/027
EU/1/17/1194/028

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización:

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea del medicamento <http://www.ema.europa.eu>

ANEXO II

- A. FABRICANTES RESPONSABLES DE LA LIBERACIÓN DE LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES RELACIONADAS CON EL SUMINISTRO Y EL USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES RELACIONADAS CON LA SEGURIDAD Y EFICACIA DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTES RESPONSABLES DE LA LIBERACIÓN DE LOTES

Nombre y dirección de los fabricantes responsables de la liberación de lotes

Mylan Hungary Kft
Mylan utca 1
H-2900 Komárom
Hungria

McDermott Laboratories Limited bajo el nombre comercial de Gerard Laboratories
35/36 Baldoyle Industrial Estate
Grange Road
Dublín 13
Irlanda

El prospecto impreso del medicamento debe especificar el nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación del lote en cuestión..

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES RELACIONADAS CON EL SUMINISTRO Y EL USO

Medicamento sujeto a prescripción médica.

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUERIMIENTOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

• Informes periódicos de seguridad

Los requerimientos para la presentación de los informes periódicos de seguridad para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES RELACIONADAS CON LA SEGURIDAD Y EFICACIA DEL MEDICAMENTO

• Plan de Gestión de Riesgos (PGR)

El TAC realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el módulo 1.8.2 de la Autorización de Comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de medicamentos;
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA DE CARTÓN EXTERNA (BLÍSTERS Y FRASCOS)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Febuxostat Mylan 80 mg comprimidos recubiertos con película EFG.
febuxostat

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido contiene 80 mg de febuxostat.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

También contiene lactosa.
Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Comprimidos recubiertos con película

[Blísters]

14 comprimidos recubiertos con película

28 comprimidos recubiertos con película

42 comprimidos recubiertos con película

84 comprimidos recubiertos con película

28 x 1 comprimidos recubiertos con película

28 comprimidos recubiertos con película (calendario)

84 comprimidos recubiertos con película (calendario)

[Frascos]

28 comprimidos recubiertos con película

84 comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

Frascos: Tras la primera apertura del envase, utilizar el medicamento en un plazo de 180 días

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Mylan S.A.S.
117 Allee des Parcs
69 800 Saint Priest
Francia

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/17/1194/001
EU/1/17/1194/002
EU/1/17/1194/003
EU/1/17/1194/004
EU/1/17/1194/005
EU/1/17/1194/006
EU/1/17/1194/007
EU/1/17/1194/008
EU/1/17/1194/017
EU/1/17/1194/018
EU/1/17/1194/019
EU/1/17/1194/020
EU/1/17/1194/021
EU/1/17/1194/022

13. NÚMERO DE LOTE

Lote:

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Febuxostat Mylan 80 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC:
SN:
NN:

TEXTO PARA BLUE BOX

ESPAÑA XXXXXX.X ○

Mylan Pharmaceuticals, S.L.
Teléfono: +34 93 3786400

Medicamento genérico: EFG

MEDICAMENTO SUJETO A PRESCRIPCIÓN MÉDICA

Símbolo  SIGRE

Barcode

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO

ETIQUETA DEL FRASCO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Febuxostat Mylan 80 mg comprimidos recubiertos con película EFG.
febuxostat

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido contiene 80 mg de febuxostat.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

También contiene lactosa.
Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Comprimidos recubiertos con película

28 comprimidos recubiertos con película
84 comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD
Tras la primera apertura del envase, utilizar el medicamento en un plazo de 180 días

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Mylan S.A.S.
117 Allee des Parcs
69 800 Saint Priest
Francia

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/17/1194/007
EU/1/17/1194/008

13. NÚMERO DE LOTE

Lote:

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS

BLÍSTERS

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Febuxostat Mylan 80 mg comprimidos recubiertos con película EFG
febuxostat

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Mylan S.A.S.

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. OTROS

Únicamente para blister calendario:

LUN
MAR
MIÉ
JUE
VIE
SÁB
DOM

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA DE CARTÓN EXTERNA (BLÍSTERS Y FRASCOS)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Febuxostat Mylan 120 mg comprimidos recubiertos con película EFG
febuxostat

2. PRINCIPIOS ACTIVOS

Cada comprimido contiene 120 mg de febuxostat.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

También contiene lactosa.
Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Comprimidos recubiertos con película

[Blísters]

14 comprimidos recubiertos con película
28 comprimidos recubiertos con película
84 comprimidos recubiertos con película
42 comprimidos recubiertos con película
28 x 1 comprimidos recubiertos con película
28 comprimidos recubiertos con película (calendario)
84 comprimidos recubiertos con película (calendario)

[Frascos]

28 comprimidos recubiertos con película
84 comprimidos recubiertos con película

5. MÉTODO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

Frascos: Tras la primera apertura del envase, utilizar el medicamento en un plazo de 180 días

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA****11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Mylan S.A.S.
117 Allee des Parcs
69 800 Saint Priest
Francia

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/17/1194/009
EU/1/17/1194/010
EU/1/17/1194/011
EU/1/17/1194/012
EU/1/17/1194/013
EU/1/17/1194/014
EU/1/17/1194/015
EU/1/17/1194/016
EU/1/17/1194/023
EU/1/17/1194/024
EU/1/17/1194/025
EU/1/17/1194/026
EU/1/17/1194/027

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**15. INSTRUCCIONES DE USO**

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Febuxostat Mylan 120 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC:

SN:

NN:

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO

ETIQUETA DEL FRASCO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Febuxostat Mylan 120 mg comprimidos recubiertos con película EFG
febuxostat

2. PRINCIPIOS ACTIVOS

Cada comprimido contiene 120 mg de febuxostat.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

También contiene lactosa.
Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Comprimidos recubiertos con película

28 comprimidos recubiertos con película

84 comprimidos recubiertos con película

5. MÉTODO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD
Tras la primera apertura del envase, utilizar el medicamento en un plazo de 180 días

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Mylan S.A.S.
117 Allee des Parcs
69 800 Saint Priest
Francia

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/17/1194/015
EU/1/17/1194/016

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

INFORMACIÓN mÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS

BLÍSTERS

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Febuxostat Mylan 120 mg comprimidos recubiertos con película EFG
febuxostat

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Mylan S.A.S.

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. OTROS

Únicamente para blíster calendario :

LUN
MAR
MIÉ
JUE
VIE
SÁB
DOM

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el paciente

Febuxostat Mylan 80 mg comprimidos recubiertos con película EFG. Febuxostat Mylan 120 mg comprimidos recubiertos con película EFG febuxostat

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar el medicamento porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto:

1. Qué es Febuxostat Mylan y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Febuxostat Mylan
3. Cómo tomar Febuxostat Mylan
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Febuxostat Mylan
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Febuxostat Mylan y para qué se utiliza

Febuxostat Mylan comprimidos contiene el principio activo febuxostat y se utiliza para tratar la gota, que se asocia con el exceso en el organismo de un compuesto químico llamado ácido úrico (urato). En algunas personas el ácido úrico se acumula en la sangre hasta el punto de no poder disolverse. Cuando ocurre esto, se forman cristales de urato tanto en el interior como alrededor de las articulaciones y los riñones. Estos cristales pueden provocar un dolor súbito e intenso, enrojecimiento, calor e hinchazón en las articulaciones (esto se llama ataques de gota). Si no se trata, pueden formarse grandes depósitos llamados tofos en torno a las articulaciones y en su interior. Los tofos pueden dañar las articulaciones y los huesos.

Febuxostat Mylan actúa reduciendo la concentración de ácido úrico. mantener baja la concentración de ácido úrico tomando Febuxostat Mylan una vez al día frena la formación de cristales y, con el tiempo, reduce los síntomas. Si la concentración de ácido úrico se mantiene baja el tiempo suficiente, también se reduce el tamaño de los tofos.

Febuxostat Mylan 120 mg comprimidos se utiliza también en el tratamiento y prevención de los niveles altos de ácido úrico en sangre, que puede ocurrir cuando se empieza a recibir quimioterapia para el tratamiento del cáncer de las células de la sangre.

Cuándo se administra la quimioterapia, se destruyen las células cancerígenas, y en consecuencia, los niveles de ácido úrico en sangre aumentan, a menos que se prevenga su formación.

Febuxostat Mylan es para adultos.

2. Que necesita saber antes de empezar a tomar Febuxostat Mylan

No tome Febuxostat Mylan

- si es alérgico a febuxostat o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar Febuxostat Mylan:

- si tiene o ha tenido insuficiencia cardíaca u otros problemas de corazón
- si tiene o ha tenido enfermedad del riñón y/o reacciones alérgicas graves a alopurinol (un medicamento utilizado para el tratamiento de la gota)
- si tiene o ha tenido enfermedad del hígado o alteraciones de la función del hígado
- si está siendo tratado para una elevada concentración de ácido úrico a consecuencia del síndrome de Lesch-Nyhan (una enfermedad hereditaria rara en la que hay demasiado ácido úrico en la sangre)
- si tiene problemas de tiroides.

Si sufre reacciones alérgicas a Febuxostat Mylan, deje de tomar este medicamento (ver también sección 4).

Posibles síntomas de reacciones alérgicas podrían ser:

- erupción incluyendo formas graves (p.ej. ampollas, nódulos, erupciones exfoliativas que producen picor), picor
- hinchazón de las extremidades o de la cara
- dificultades para respirar
- fiebre con ganglios linfáticos aumentados
- también reacciones alérgicas graves que pueden poner en peligro su vida, asociadas a parada cardio-circulatoria.

Su médico podría decidir interrumpir el tratamiento con Febuxostat Mylan de forma permanente.

Se han comunicado raros casos de erupciones cutáneas que pueden poner en peligro su vida (Síndrome de Stevens –Johnson) con el uso de Febuxostat Mylan, apareciendo inicialmente en el tronco como manchas rojizas en forma de diana o manchas circulares que a menudo tienen una ampolla en el centro. Puede también incluir úlceras en la boca, garganta, nariz, genitales y conjuntivitis (ojos enrojecidos e hinchados). La erupción puede evolucionar a ampollas generalizadas o a descamación de la piel.

Si usted ha desarrollado el Síndrome de Stevens-Johnson con el uso de febuxostat, no debe reiniciar en ningún momento el tratamiento. Si desarrolla una erupción o estos síntomas en la piel, acuda inmediatamente al médico y dígame que está tomando este medicamento.

Si sufre una crisis de gota (un dolor intenso que empieza súbitamente acompañado de sensibilidad, enrojecimiento, calor e hinchazón de una articulación), espere a que ceda la crisis antes de iniciar el tratamiento con Febuxostat Mylan.

Algunas personas pueden sufrir una crisis de gota al empezar a tomar determinados medicamentos que controlan la concentración de ácido úrico. No todas las personas sufren estas crisis, pero pueden presentarse incluso mientras se está tomando Febuxostat Mylan, en especial durante las primeras semanas o los primeros meses de tratamiento. Es importante seguir tomando Febuxostat Mylan aunque se sufra una crisis, ya que este medicamento sigue actuando para reducir el ácido úrico. Si continúa tomando Febuxostat Mylan a diario, las crisis de gota serán cada vez menos frecuentes y menos dolorosas.

Si es necesario, el médico le prescribirá otros medicamentos para prevenir o tratar los síntomas de las crisis (como el dolor y la hinchazón de las articulaciones).

En pacientes con niveles muy altos de uratos (por ejemplo sometidos a quimioterapia para el cáncer), el tratamiento con medicamentos para disminuir el ácido úrico podría producir la acumulación de xantina en el tracto urinario, con la posible formación de piedras, aunque esto no se ha observado en pacientes tratados con Febuxostat Mylan para el Síndrome de Lisis Tumoral.

El médico puede hacerle análisis de sangre para comprobar que el hígado funciona normalmente.

Niños y adolescentes

No administre este medicamento a niños menores de 18 años ya que la seguridad y la eficacia no han sido establecidas.

Uso de Febuxostat Mylan con otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando, ha utilizado recientemente o podría tener que utilizar cualquier otro medicamentos, incluso los adquiridos sin receta.

Es especialmente importante que informe a su médico o farmacéutico si está usando medicamentos que contienen alguna de las sustancias indicadas a continuación, ya que pueden interactuar con Febuxostat Mylan, por lo que el médico quizá deba adoptar alguna medida especial:

- Mercaptopurina (utilizada para tratar el cáncer)
- Azatioprina (utilizada para reducir la respuesta inmune)
- Teofilina (utilizada para tratar el asma)

Embarazo y lactancia

No se sabe si Febuxostat Mylan puede perjudicar al feto. Febuxostat Mylan no debe utilizarse durante el embarazo. No se sabe si Febuxostat Mylan pasa a la leche materna. No utilice Febuxostat Mylan si está dando el pecho o si está pensando hacerlo.

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

Conducción y uso de máquinas

Tenga en cuenta que puede sufrir mareos, somnolencia, visión borrosa y entumecimiento o sensación de hormigueo durante el tratamiento, por lo que si esto le ocurre no debe conducir ni manejar máquinas.

Febuxostat Mylan contiene lactosa

Febuxostat Mylan comprimidos contiene lactosa (un tipo de azúcar). Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.

3. Cómo tomar Febuxostat Mylan

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

- La dosis recomendada es de un comprimido al día. La parte posterior del blíster calendario está marcada con los días de la semana para ayudarle a comprobar que ha tomado la dosis diaria.
- Los comprimidos se toman por vía oral, con o sin comida.

Gota

Febuxostat Mylan se comercializa en comprimidos de 80 mg y de 120 mg. El médico le prescribirá la dosis más adecuada.

Siga tomando Febuxostat Mylan todos los días, incluso si ya no tiene crisis de gota.

Prevención y tratamiento de niveles altos de ácido úrico en pacientes sometidos a quimioterapia para el cáncer

Febuxostat Mylan está disponible en comprimidos de 120 mg.

Empiece a tomar Febuxostat Mylan dos días antes de la quimioterapia y continúe usándolo según lo indicado por su médico. En general el tratamiento es de corta duración.

Si toma más Febuxostat Mylan del que debe

En caso de sobredosis accidental, consulte a su médico o acuda al centro de urgencias más próximo.

Si olvidó tomar Febuxostat Mylan

Si olvida una dosis de Febuxostat Mylan, tómela en cuanto se acuerde, a menos que sea casi el momento de tomar la siguiente; en tal caso, sátese la dosis olvidada y tome la siguiente a la hora habitual. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si interrumpe el tratamiento con Febuxostat Mylan

Aunque se encuentre mejor, no deje de tomar Febuxostat Mylan, salvo que se lo indique el médico. Si deja de tomar Febuxostat Mylan, la concentración de ácido úrico puede aumentar de nuevo, y los síntomas pueden empeorar por la formación de nuevos cristales de urato en las articulaciones y en los riñones.

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

4. Posibles efectos adversos

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

Deje de tomar este medicamento y contacte inmediatamente a su médico o acuda al hospital más cercano si sufre alguno de los siguientes efectos adversos raros (puede afectar hasta 1 de cada 1000 personas), ya que a continuación podría experimentar una reacción alérgica grave:

- reacciones anafilácticas, hipersensibilidad al medicamento (ver también sección 2 “Advertencias y precauciones”)
- erupciones en la piel que pueden poner en peligro su vida, caracterizadas por la formación de ampollas y descamación de la piel y mucosas (p. ej. boca y genitales), úlceras dolorosas en la boca y/o zonas genitales, acompañado de fiebre, dolor de garganta y fatiga (Síndrome de Stevens-Johnson/ Necrosis epidérmica tóxica), o por ganglios linfáticos aumentados, aumento del tamaño del hígado, hepatitis (incluso insuficiencia hepática), aumento del número de células blancas (leucocitos) en sangre (hipersensibilidad a medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos-síndrome de DRESS) (ver sección 2)
- erupciones en la piel generalizadas

Otros efectos adversos que no se mencionan arriba se incluyen a continuación.

Efectos adversos frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)) son los siguientes:

- resultados anómalos de las pruebas hepáticas
- diarrea
- dolor de cabeza
- erupción (incluyendo varios tipos de erupción, ver a continuación las secciones “poco frecuentes” y “raros”)
- náuseas
- aumento de los síntomas de gota
- hinchazón localizada debido a retención de líquidos en los tejidos (edema)

Los **efectos adversos poco frecuentes** (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)) son los siguientes:

- disminución del apetito, cambio del nivel de azúcar en sangre (diabetes) cuyo síntoma puede ser la sed excesiva, aumento de las grasas en sangre, aumento de peso
- pérdida del apetito sexual
- dificultad para dormir, somnolencia
- mareos, entumecimiento, sensación de hormigueo, disminución o alteración de la sensibilidad (hipoestesia, hemiparesis o parestesia), alteración del sentido del gusto, disminución del sentido del olfato (hiposmia)
- anomalías en el ECG (electrocardiograma), latido del corazón irregular o rápido, percepción de los latidos del corazón (palpitaciones)
- sofocos o rubor (enrojecimiento de la cara o el cuello), aumento de la tensión, sangrados (hemorragia, observado solo en pacientes que están recibiendo quimioterapia para enfermedades de la sangre)
- tos, dificultades respiratorias, malestar o dolor en el pecho, inflamación de las fosas nasales y/o de la garganta (infección del tracto respiratorio superior), bronquitis
- sequedad de boca, dolor o malestar abdominal o gases, ardor de estómago o indigestión, estreñimiento, deposiciones más frecuentes, vómitos, malestar en el estómago
- picor, urticaria, inflamación o decoloración de la piel, pequeñas manchas rojas o púrpura en la piel, pequeñas ronchas en la piel, ronchas en la piel cubiertas con pequeños bultos interconectados, erupción, ronchas y manchas en la piel, otras alteraciones de la piel
- calambres musculares, debilidad muscular, dolores musculares y articulares, bursitis o artritis (inflamación de las articulaciones, por lo general acompañada de dolor, hinchazón o rigidez), dolor en las extremidades, dolor de espalda, espasmos musculares
- sangre en orina, micción anormalmente frecuente, pruebas de orina anómalas (aumento de la concentración de proteínas en orina), reducción de la capacidad de los riñones para funcionar normalmente
- fatiga, dolor en el pecho, malestar en el pecho
- piedras en la vesícula biliar o en los conductos biliares (colecistitis)
- aumento de los niveles de la hormona estimulante de la tiroides (TSH) en sangre
- cambios de la bioquímica de la sangre o de la cantidad de células sanguíneas o plaquetas (resultados anómalos en el análisis de sangre)
- piedras en el riñón
- dificultad en la erección

Efectos adversos raros (que pueden afectar hasta 1 de cada 1000 personas) son los siguientes:

- daño muscular, que en raras ocasiones puede ser grave. Puede provocar problemas musculares y particularmente, si al mismo tiempo se encuentra mal o tiene fiebre alta, puede ser debido a una destrucción anormal del músculo. Contacte con su médico inmediatamente si sufre dolor, sensibilidad o debilidad muscular
- hinchazón grave de las capas más profundas de la piel, especialmente la que rodea los labios, ojos, genitales, manos, pies o lengua, pudiendo provocar una repentina dificultad para respirar
- fiebre alta acompañada de erupción parecida al sarampión, aumento de los ganglios linfáticos, aumento del tamaño del hígado (incluso insuficiencia hepática), aumento del número de células blancas en sangre (leucocitosis, con o sin eosinofilia)
- enrojecimiento de la piel (eritema), diferentes tipos de erupción (p.ej. picor, con manchas blancas con ampollas, con ampollas que contienen pus, con descamación de la piel, erupción parecida al sarampión), eritema generalizado, necrosis, desprendimiento ampollosos en la piel y membranas mucosas, derivando a exfoliación y posible sepsis (Síndrome de Stevens-Johnson/ Necrolisis epidérmica tóxica)
- nerviosismo
- sensación de sed
- pitidos en los oídos
- visión borrosa, cambios en la visión
- pérdida de pelo
- úlceras bucales
- inflamación del páncreas: los síntomas comunes son dolor abdominal, náuseas y vómitos

- sudoración aumentada
- disminución de peso, aumento del apetito, pérdida del apetito incontrolada (anorexia)
- rigidez muscular y/o articular
- recuento de células sanguíneas anormal (glóbulos blancos , rojos o plaquetas)
- necesidad urgente de orinar
- cambios o disminución del volumen de orina debido a una inflamación de los riñones (nefritis túbulo-intersticial)
- inflamación del hígado (hepatitis)
- piel amarillenta (ictericia)
- daño hepático
- incremento de los niveles de creatinfosfoquinasa en sangre (un indicador de daño muscular)

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del [sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V](#) mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Febuxostat Mylan

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

En el caso de los frascos, tras abrir el envase por primera vez, utilizar el producto en un plazo de 180 días. Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

No tire los medicamentos 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.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Febuxostat Mylan

El principio activo es febuxostat.

Cada comprimido contiene 80 mg o 120 mg de febuxostat.

Los demás componentes son:

Núcleo del comprimido: lactosa (ver sección 2, "Febuxostat Mylan contiene lactosa"), celulosa microcristalina, estearato de magnesio, hidroxipropilcelulosa, croscarmelosa sódica, sílice coloidal hidratada y sílice coloidal anhidra, crospovidona y talco.

Recubrimiento del comprimido: hipromelosa, dióxido de titanio (E171), etilcelulosa, óxido de hierro amarillo (E172), triacetina y óxido de hierro negro (E172).

Aspecto de Febuxostat Mylan y contenido del envase

Febuxostat Mylan comprimidos recubiertos con película son comprimidos de color amarillo con forma de cápsula y biconvexos. Los comprimidos de 80 mg llevan marcada una m en una cara y FX3 en la otra. Los comprimidos de 120 mg llevan FX4 marcado en una cara.

Los comprimidos recubiertos con película de Febuxostat Mylan 80 mg y 120 mg están disponibles en blísteres de 14, 28, 42 y 84 comprimidos, blísteres calendario de 28 y 84 comprimidos, blísteres

perforados unidos de 28 × 1 comprimidos y multienvases que contienen 84 comprimidos recubiertos con película (2 envases de 42 comprimidos cada uno).

Los comprimidos de Febuxostat Mylan 80 mg y 120 mg recubiertos con película están disponibles en frascos de plástico de 28 y 84 comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización

Mylan S.A.S.
117 Allee des Parcs
69 800 Saint Priest
Francia

Fabricante

Mylan Hungary Kft
Mylan utca 1
H-2900 Komárom
Hungria

McDermott Laboratories Limited bajo el nombre comercial de Gerard Laboratories
35/36 Baldoyle Industrial Estate
Grange Road
Dublín 13
Irlanda

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización.

België/Belgique/Belgien

Mylan bvba/sprl
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

Lietuva

BGP Products UAB
Tel: +370 5 205 1288

България

Майлан ЕООД
Тел: +359 2 44 55 400

Luxembourg/Luxemburg

Mylan bvba/sprl
Tel: + 32 (0)2 658 61 00
(Belgique/Belgien)

Česká republika

Mylan Pharmaceuticals.s.r.o.
Tel: +420 222 004 400

Magyarország

Mylan EPD Kft
Tel: + 36 1 465 2100

Danmark

Mylan AB
Tlf: + 46 855 522 750
(Sverige)

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd
Tel: + 356 21 22 01 74

Deutschland

Mylan dura GmbH
Tel: + 49-(0) 6172 888 01

Nederland

Mylan BV
Tel:+31 (0)20 426 3300

Eesti

BGP Products Switzerland GmbH Eesti filiaal
Tel: + 372 6363 052

Norge

Mylan AB
Tel: + 46 855 522 750
(Sverige)

Ελλάδα

Österreich

Generics Pharma Hellas EΠE
Τηλ: +30 210 993 6410

España

Mylan Pharmaceuticals, S.L
Tel: + 34 900 102 712

France

Mylan S.A.S.
Tél: +33 4 37 25 75 00

Hrvatska

Mylan Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 23 50 599

Ireland

Mylan Ireland
Tel: +353 (0) 87 1694982

Ísland

Mylan AB
Tel: + 46 855 522 750
(Svíþjóð)

Italia

Mylan S.p.A
Tel: + 39 02 612 46921

Κόπος

Pharmaceutical Trading Co. Ltd.
Τηλ: + 357 99403969

Latvija

BGP Products SIA
Tel: +371 676 055 80

Arcana Arzneimittel GmbH
Tel: +43 1 416 2418

Polska

Mylan Healthcare Sp. z.o.o.
Tel: + 48 22 546 64 00

Portugal

Mylan, Lda.
Tel: + 351 21 412 72 56

România

BGP Products SRL
Tel: +40 372 579 000

Slovenija

GSP Proizvodi d.o.o.
Tel: + 386 1 236 31 85

Slovenská republika

Mylan s.r.o.
Tel: +421 2 32 199 100

Suomi/Finland

Mylan OY
Puh/Tel:+358 20 720 9555

Sverige

Mylan AB
Tel: + 46 855 522 750

United Kingdom

Generics [UK] Ltd
Tel: +44 1707 853000

Fecha de la última revisión de este prospecto:

Otras fuentes de información

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea del medicamento: <http://www.ema.europa.eu>