

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Febuxostate Krka 80 mg comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido revestido por película contém 80 mg febuxostate.

Excipiente(s) com efeito conhecido

- lactose (mono-hidratada): 73 mg

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película (comprimido)

Comprimidos revestidos por película, biconvexos, ovais, de cor rosada, com ranhura numa das faces. Dimensão dos comprimidos: aproximadamente 16 mm x 8 mm. A linha da ranhura destina-se apenas a facilitar a divisão, para ajudar a deglutição e não para dividir em doses iguais.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Febuxostate Krka está indicado no tratamento de hiperuricémia crónica em condições nas quais já tenha ocorrido deposição de urato (incluindo história, ou presença de tofo e/ou artrite gotosa).

Febuxostate Krka é indicado em adultos.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

A dose oral recomendada de Febuxostate Krka é de 80 mg uma vez ao dia, independentemente da ingestão de alimentos. Caso o nível de ácido úrico sérico seja > 6 mg/dl ($357 \mu\text{mol/l}$) após 2-4 semanas, pode considerar-se a administração de Febuxostate Krka 120 mg uma vez ao dia.

Febuxostate Krka atua de forma suficientemente rápida para permitir a reavaliação do ácido úrico sérico após 2 semanas. O objetivo terapêutico consiste em diminuir e manter o nível sérico de ácido úrico abaixo de 6 mg/dl ($357 \mu\text{mol/l}$).

Recomenda-se a profilaxia de episódios agudos de gota durante pelo menos 6 meses (ver secção 4.4).

Idosos

Não é necessário ajuste de dose em idosos (ver secção 5.2).

Disfunção renal

A eficácia e segurança não foram completamente avaliadas em doentes com disfunção renal grave (depuração da creatinina < 30 ml/min, ver secção 5.2).

Não é necessário um ajuste de dose em doentes com disfunção renal ligeira ou moderada.

Disfunção hepática

A eficácia e segurança do febuxostate não foram estudadas em doentes com disfunção hepática grave (Classe C de Child Pugh).

A dose recomendada em doentes com disfunção hepática ligeira é de 80 mg. A informação disponível de doentes com disfunção hepática moderada é limitada.

População pediátrica

A segurança e eficácia de Febuxostate Krka em crianças com menos de 18 anos de idade não foram ainda estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

Via oral.

Febuxostate Krka deve ser tomado oralmente e pode ser tomado com ou sem alimentos.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1 (ver também a secção 4.8).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Afeções cardiovasculares

Em doentes com doenças cardiovasculares graves pré-existentes (por exemplo, enfarte do miocárdio, AVC ou angina instável), durante o desenvolvimento do produto e num estudo pós-registo (CARES), foi observado um número mais elevado de eventos cardiovasculares fatais com febuxostate quando comparado com o alopurinol.

Contudo, num estudo pós-registo subsequente (FAST), o febuxostate não foi inferior ao alopurinol na incidência de eventos cardiovasculares fatais e não fatais.

O tratamento deste grupo de doentes deve ser realizado cuidadosamente e deve ser monitorizado regularmente. Para mais detalhes sobre a segurança cardiovascular do febuxostate, consultar a secção 4.8 e a secção 5.1.

Alergia ao medicamento / hipersensibilidade

Na experiência pós-comercialização têm sido notificados casos raros de reações alérgicas/de hipersensibilidade graves, incluindo Síndrome de Stevens-Johnson potencialmente fatal, necrólise epidérmica tóxica e choque/reacção anafilática aguda. Na sua maioria, estas reações ocorreram durante o primeiro mês de terapêutica com febuxostate. Alguns destes doentes, embora não todos, relataram compromisso renal e/ou hipersensibilidade anterior ao alopurinol. Em alguns casos, as reações de hipersensibilidade graves, incluindo erupção a fármacos com eosinofilia e sintomas sistémicos (Síndrome DRESS), foram associadas a febre, complicações hematológicas, renais ou hepáticas.

Os doentes devem ser avisados dos sinais e sintomas e cuidadosamente monitorizados quanto aos sintomas de reações alérgicas/de hipersensibilidade (ver secção 4.8). O tratamento com febuxostate deve ser imediatamente descontinuado se ocorrerem reações alérgicas/de hipersensibilidade graves, incluindo Síndrome de Stevens-Johnson, uma vez que a interrupção precoce está associada a um melhor prognóstico. Se o doente desenvolveu reações alérgicas/de hipersensibilidade incluindo Síndrome de *Stevens-Johnson* e choque/reacção anafilática aguda, o febuxostate não deve ser nunca reiniciado neste doente.

Ataques agudos de gota (episódios agudos de gota)

Não se deve iniciar o tratamento com febuxostate até que o ataque agudo de gota tenha passado completamente. Podem ocorrer episódios agudos de gota durante o início do tratamento devido à alteração nos níveis séricos de ácido úrico resultantes da mobilização de urato a partir dos depósitos

nos tecidos (ver secção 4.8 e 5.1). No início do tratamento com febuxostate, recomenda-se a profilaxia de episódios agudos durante pelo menos 6 meses com um AINE ou colquicina (ver secção 4.2).

Caso ocorra um episódio agudo de gota durante o tratamento com febuxostate, este não deve ser interrompido. O episódio agudo de gota deve tratar-se em simultâneo, conforme o apropriado para cada doente em particular. O tratamento continuado com febuxostate diminui a frequência e a intensidade dos episódios agudos de gota.

Deposição de xantina

Em doentes nos quais a taxa de formação de urato aumente grandemente (por ex. doença neoplásica e respetivo tratamento, síndrome de Lesch-Nyhan), a concentração absoluta de xantina na urina pode, em casos raros, aumentar o suficiente para permitir a deposição no trato urinário. Dado não haver experiência com febuxostate, não se recomenda o seu uso nestas populações.

Mercaptopurina/azatioprina

O uso de febuxostate não é recomendado em doentes tratados concomitantemente com mercaptopurina/azatioprina uma vez que, a inibição da xantina oxidase pelo febuxostate pode aumentar as concentrações plasmáticas de mercaptopurina /azatioprina, o que pode resultar em toxicidade grave.

Quando a combinação não pode ser evitada, é recomendada a redução da dose de mercaptopurina/azatioprina para 20% ou menos da dose previamente prescrita, a fim de evitar possíveis efeitos hematológicos (ver secções 4.5 e 5.3).

Os doentes devem ser monitorizados de perto e a dose de mercaptopurina/azatioprina deve ser subsequentemente ajustada com base na avaliação da resposta terapêutica e no início de eventuais efeitos tóxicos.

Recetores de transplante de órgãos

Dado não haver experiência em recetores de transplante de órgãos, não se recomenda o uso de febuxostate neste grupo de doentes (ver secção 5.1).

Teofilina

A administração simultânea de febuxostate 80 mg e teofilina 400 mg em dose única a indivíduos saudáveis demonstrou a ausência de qualquer interação farmacocinética (ver secção 4.5).

O febuxostate 80 mg pode ser utilizado em doentes tratados em simultâneo com teofilina sem risco de aumento dos níveis plasmáticos de teofilina. Não estão disponíveis dados para febuxostate 120 mg.

Afeções hepáticas

Durante os estudos clínicos de fase 3 combinados, observaram-se anomalias ligeiras nos testes de função hepática em doentes tratados com febuxostate (5,0%). Recomendam-se testes de função hepática antes do início da terapêutica com febuxostate e periodicamente daí em diante, com base no parecer clínico (ver secção 5.1).

Disfunções da tiroide

Observaram-se valores aumentados de TSH ($> 5,5 \mu\text{UI/ml}$) em doentes a fazer tratamento prolongado com febuxostate (5,5%) em estudos de extensão abertos de longo prazo. É necessária cautela ao utilizar febuxostate em doentes com alteração da função tiroideia (ver secção 5.1).

Excipientes

Febuxostate Krka contém lactose. Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência total de lactase ou malabsorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por comprimido ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Mercaptopurina/azatioprina

Com base no mecanismo de ação de febuxostate sobre a inibição da XO, não se recomenda o seu uso concomitante. A inibição da XO pelo febuxostate pode causar aumento das concentrações plasmáticas destes medicamentos que podem provocar mielotoxicidade.

Em caso de administração concomitante com febuxostate, a dose de mercaptopurina/azatioprina deve ser reduzida para 20% ou menos da dose previamente prescrita (ver secções 4.4 e 5.3).

A adequação do ajuste de dose proposto, que se baseou numa análise de modelização e simulação a partir de dados pré-clínicos em ratos, foi confirmada pelos resultados de um estudo clínico de interação fármaco-fármaco em voluntários saudáveis, que receberam apenas azatioprina 100 mg e uma dose reduzida de azatioprina (25 mg) em combinação com o febuxostate (40 ou 120 mg).

Não foram efetuados estudos de interação medicamentosa do febuxostate com outra quimioterapia citotóxica. Não estão disponíveis dados relativos à segurança do febuxostate durante outra terapêutica citotóxica.

Rosiglitazona/Substratos da CYP2C8

O febuxostate demonstrou ser um inibidor fraco da CYP2C8 *in vitro*. Num estudo em indivíduos saudáveis, a administração simultânea de 120 mg de febuxostate uma vez por dia com uma dose oral única de 4 mg de rosiglitazona não teve qualquer efeito na farmacocinética da rosiglitazona e do seu metabolito N-desmetil rosiglitazona, o que indica que o febuxostate não é um inibidor da enzima CYP2C8 *in vivo*. Assim, não é expectável que a administração simultânea de febuxostate com rosiglitazona ou outros substratos da CYP2C8 requeira qualquer ajustamento de dose para esses compostos.

Teofilina

Foi realizado um estudo de interação com febuxostate em indivíduos saudáveis para avaliar se a inibição da XO pode causar um aumento nos níveis de teofilina em circulação, como notificado com outros inibidores da XO. Os resultados do estudo demonstraram que a administração simultânea de febuxostate 80 mg uma vez por dia com teofilina 400 mg em dose única não tem qualquer efeito na farmacocinética ou segurança da teofilina. Assim, não é aconselhada nenhuma precaução especial quando o febuxostate 80 mg e a teofilina são administrados em simultâneo. Não estão disponíveis dados para febuxostate 120 mg.

Naproxeno e outros inibidores da glucuronidação

O metabolismo de febuxostate depende das enzimas UDP-glucuronosil transferases (UGT). Os medicamentos que inibem a glucuronidação, tais como os AINEs e probenecide, podem, em teoria, afetar a eliminação do febuxostate. Em indivíduos saudáveis, o uso concomitante de febuxostate e naproxeno 250 mg 2 vezes por dia foi associado a um aumento na exposição ao febuxostate (C_{max} 28%, AUC 41% e $t_{1/2}$ 26%). Em estudos clínicos, o uso de naproxeno ou outros AINEs / inibidores da Cox-2 não foi relacionado com qualquer aumento significativo de acontecimentos adversos.

O febuxostate pode ser administrado concomitantemente com naproxeno sem que seja necessário qualquer ajuste do febuxostate ou do naproxeno.

Indutores da glucuronidação

Os indutores potentes de enzimas UGT podem originar um aumento do metabolismo e diminuição da eficácia do febuxostate. Por conseguinte, recomenda-se a vigilância do ácido úrico sérico 1-2 semanas após início de tratamento com um indutor potente da glucuronidação. Inversamente, a interrupção do tratamento com um indutor poderá originar aumento dos níveis plasmáticos de febuxostate.

Colquicina/indometacina/hidroclorotiazida/varfarina

O febuxostate pode ser coadministrado com colquicina ou indometacina sem que seja necessário qualquer ajuste do febuxostate ou da substância ativa administrada concomitantemente.

Não é necessário ajuste da dose do febuxostate quando administrado com hidroclorotiazida.

Não é necessário ajuste da dose da varfarina quando administrada com febuxostate. A administração de febuxostate (80 mg ou 120 mg uma vez por dia) com varfarina não teve qualquer efeito na farmacocinética da varfarina em indivíduos saudáveis. O INR e a atividade do Fator VII também não foram afetados pela administração concomitante de febuxostate.

Desipramina / substratos da CYP2D6

O febuxostate mostrou ser um inibidor fraco de CYP2D6 *in vitro*. Num estudo com indivíduos saudáveis, 120 mg de Febuxostate Krka 1 x dia (QID) originou num aumento médio de 22% da AUC da desipramina, um substrato da CYP2D6, o que indica um potencial efeito inibitório fraco do febuxostate sobre a enzima CYP2D6 *in vivo*. Portanto, não é de esperar que a coadministração de febuxostate com outros substratos da CYP2D6 exija qualquer ajuste da dose destes compostos.

Antiácidos

A ingestão concomitante de um antiácido que contenha hidróxido de magnésio e hidróxido de alumínio mostrou retardar a absorção do febuxostate (cerca de 1 hora) e causar uma diminuição de 32% na C_{max} , embora não se tenha observado uma alteração significativa na AUC. Por conseguinte, o febuxostate pode tomar-se independentemente do uso de antiácidos.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Os dados relativos a um número muito limitado de gravidezes expostas não indicaram quaisquer efeitos adversos do febuxostate sobre a gravidez ou sobre a saúde do feto / recém-nascido. Os estudos em animais não indicaram efeitos nocivos diretos ou indiretos no que respeita à gravidez, desenvolvimento embrionário/fetal ou parto (ver secção 5.3). Desconhece-se o risco potencial para o ser humano. O febuxostate não deve ser utilizado durante a gravidez.

Amamentação

Desconhece-se se o febuxostate é excretado no leite materno em seres humanos. Os estudos em animais mostraram a excreção desta substância ativa no leite materno e uma anomalia do desenvolvimento nas crias em amamentação. Não pode excluir-se um risco para o bebé em aleitamento. O febuxostate não deve ser utilizado durante a amamentação.

Fertilidade

Nos animais, estudos de reprodução com doses até 48 mg/kg/dia de febuxostate não mostraram quaisquer efeitos adversos dependentes da dose sobre a fertilidade (ver secção 5.3). O efeito de Febuxostate Krka sobre a fertilidade humana é desconhecido.

4.7 Efeito sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Foram reportadas sonolência, tonturas, parestesia e visão embaçada com o uso de febuxostate. Os doentes devem ter cautela antes de conduzirem, utilizarem máquinas ou participarem em atividades perigosas até estarem razoavelmente seguros de que o Febuxostate Krka não afeta adversamente o seu desempenho.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas notificadas com maior frequência nos ensaios clínicos (4072 indivíduos tratados com pelo menos uma dose de 10 mg a 300 mg), estudos de segurança pós-autorização (estudo FAST: 3001 sujeitos tratados com pelo menos uma dose de 80 mg a 120 mg) e experiência pós-comercialização são episódios agudos de gota, anomalias na função hepática, diarreia, náuseas, cefaleia, tonturas, dispneia, erupção cutânea, prurido, artralgia, mialgia, dor nas extremidades, edema e fadiga. Estas reações adversas foram na sua maioria de gravidade ligeira a moderada. Reações raras e graves de hipersensibilidade ao febuxostate, algumas das quais associadas a sintomas sistémicos, e eventos raros de morte súbita cardíaca, ocorreram na experiência pós-comercialização.

Lista tabelada de reações adversas

As reações adversas frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$) e raras ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$) observadas nos doentes tratados com febuxostate encontram-se listadas a seguir.

As reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

Tabela 1: Reações adversas em estudos de fase 3 combinados, extensão de longo prazo, estudos de segurança pós-autorização e experiência pós-comercialização

Doenças do sangue e do sistema linfático	<u>Raras</u> Pancitopenia, trombocitopenia, agranulocitose*, anemia*
Doenças do sistema imunitário	<u>Raras</u> Reação anafilática*, hipersensibilidade ao fármaco*
Doenças endócrinas	<u>Pouco frequentes</u> Aumento do nível sanguíneo da hormona estimuladora da tiróide, hipotireoidismo*
Afeções oculares	<u>Pouco frequentes</u> Visão embaçada <u>Raras</u> Oclusão da artéria da retina
Doenças do metabolismo e da nutrição	<u>Frequentes***</u> Episódios agudos de gota <u>Pouco frequentes</u> Diabetes mellitus, hiperlipidemia, diminuição do apetite, aumento de peso <u>Raras</u> Diminuição de peso, aumento do apetite, anorexia
Perturbações do foro psiquiátrico	<u>Pouco frequentes</u> Diminuição da libido, insónia <u>Raras</u> Nervosismo, humor deprimido [#] , distúrbios do sono [#]
Doenças do sistema nervoso	<u>Frequentes</u> Cefaleia, tonturas <u>Pouco frequentes</u> Parestesia, hemiparesia, sonolência, letargia*, alterações do paladar, hipoestesia, hiposmia <u>Raras</u> <u>Ageusia[#], sensação de queimadura[#]</u>
Afeções do ouvido e do labirinto	<u>Pouco frequentes</u>

	<u>Acufenos</u> <u>Raras</u> <u>Vertigens[#]</u>
Cardiopatias	<u>Pouco frequentes</u> Fibrilhação atrial, palpitações, alteração do ECG, arritmia [#] <u>Raras</u> Morte súbita cardíaca*
Vasculopatias	<u>Pouco frequentes</u> Hipertensão, rubores, afrontamentos <u>Raras</u> Colapso circulatório [#]
Doenças do sistema respiratório	<u>Frequentes</u> <u>Dispneia</u> <u>Pouco frequentes</u> Bronquite, infecção do trato respiratório superior, infecção do trato respiratório inferior [#] , tosse, rinorreia [#] <u>Raras</u> Pneumonia [#]
Doenças gastrointestinais	<u>Frequentes</u> Diarreia**, náuseas <u>Pouco frequentes</u> Dor abdominal, dor abdominal alta [#] , distensão abdominal, doença de refluxo gastro-esofágico, vômitos, boca seca, dispepsia, obstipação, evacuação frequente, flatulência, desconforto gastrointestinal, ulceração da boca, inchaço dos lábios [#] , pancreatite <u>Raras</u> Perfuração gastrointestinal [#] , estomatite [#]
Afeções hepatobiliares	<u>Frequentes</u> Anomalias na função hepática** <u>Pouco frequentes</u> Colelitíase <u>Raras</u> Hepatite, icterícia*, lesão hepática*, coleliscistite [#]
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	<u>Frequentes</u> Erupções cutâneas (incluindo vários tipos de erupções cutâneas relatadas com menores frequências, ver abaixo), prurido <u>Pouco frequentes</u> Dermatite, urticária, descoloração da pele, lesão na pele, petéquias, erupção cutânea macular, erupção cutânea maculopapular, erupção cutânea papular, hiperidrose, alopecia, eczema [#] , eritema, suores noturnos [#] , psoríase [#] , erupção cutânea prurítica [#] <u>Raras</u> Necrólise epidérmica tóxica*, Síndrome de <i>Stevens-Johnson</i> *, angioedema*, erupção a fármacos com eosinofilia e sintomas sistêmicos*, erupção cutânea generalizada (grave)*, erupção cutânea esfoliativa, erupção cutânea folicular, erupção cutânea vesicular, erupção cutânea pustular, erupção cutânea eritematosa, erupção cutânea morbiliforme
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	<u>Frequentes</u> <u>Artralgia, mialgia, dor na extremidade[#]</u> <u>Pouco frequentes</u> Artrite, dor musculoesquelética, fraqueza muscular, espasmos musculares, rigidez muscular, bursite, inchaço articular [#] , dores nas costas [#] , rigidez musculoesquelética [#] , rigidez articular <u>Raras</u>

	Rabdomiólise*, síndrome da coifa dos rotadores [#] , polimialgia reumática [#]
Doenças renais e urinárias	<u>Pouco frequentes</u> Falência renal, nefrolitíase, hematúria, polaquiúria, proteinúria, urgência miccional, infecção do trato urinário [#] <u>Raras</u> Nefrite tubulointersticial*
Doenças dos órgãos genitais e da mama	<u>Pouco frequentes</u> Disfunção erétil
Perturbações de ordem geral e alterações no local de administração	<u>Frequentes</u> Edema, fadiga <u>Pouco frequentes</u> Dor no peito, desconforto no peito, dor [#] , mal-estar [#] <u>Raras</u> Sede, sensação de calor [#]
Exames complementares de diagnóstico	<u>Pouco frequentes</u> Aumento da amilase sanguínea, diminuição da contagem de plaquetas, diminuição da contagem de glóbulos brancos, diminuição da contagem de linfócitos, aumento da creatinina sérica, diminuição da hemoglobina, aumento da ureia sérica, aumento dos triglicéridos sanguíneos, aumento do colesterol sanguíneo, diminuição do hematócrito, aumento da lactato desidrogenase sanguínea, aumento do potássio sanguíneo, aumento do INR [#] <u>Raras</u> Aumento da glucose sanguínea, prolongamento do tempo de tromboplastina parcial ativada, diminuição da contagem de glóbulos vermelhos, aumento da fosfatase alcalina sanguínea, aumento da creatinofosfoquinase sanguínea*
Lesões, intoxicações e complicações processuais	<u>Pouco frequentes</u> Contusão [#]

* Reações adversas provenientes da experiência pós-comercialização.

** Diarreia não infecciosa emergente com o tratamento e anomalias nos testes da função hepática nos estudos de Fase 3 combinados são mais frequentes em doentes tratados em simultâneo com colquicina.

*** Ver na secção 5.1 as incidências de episódios agudos de gota nos estudos de Fase III controlados e aleatorizados.

[#] Reações adversas provenientes de estudos de segurança pós-autorização

Descrição de reações adversas seleccionadas

Na experiência pós-comercialização ocorreram raras reações graves de hipersensibilidade ao febuxostate, incluindo Síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica e choque/reacção anafilática. A Síndrome de Stevens-Johnson e a necrólise epidérmica tóxica caracterizam-se por erupções cutâneas progressivas associadas a vesículas ou lesões na mucosa e irritação ocular. As reações de hipersensibilidade ao febuxostate podem estar associadas aos seguintes sintomas: reações cutâneas caracterizadas por erupção maculopapular infiltrada, erupções cutâneas generalizadas ou esfoliativas, mas também lesões cutâneas, edema facial, febre, anomalias hematológicas tais como trombocitopenia e eosinofilia e envolvimento de um único ou múltiplos órgãos (fígado e rim incluindo nefrite tubulointersticial) (ver secção 4.4).

Foram frequentemente observados episódios agudos de gota, logo após o início do tratamento e durante os primeiros meses. Depois disso, a frequência de episódios agudos de gota diminui de uma forma dependente do tempo. Recomenda-se a profilaxia dos episódios agudos de gota (ver secção 4.2 e 4.4).

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através **do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#)**.

4.9 Sobredosagem

Os doentes com sobredosagem devem ser tratados através de cuidados sintomáticos e de suporte.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Preparações antigota, preparações que inibem a produção de ácido úrico; código ATC: M04AA03.

Mecanismo de ação

O ácido úrico é o produto final do metabolismo das purinas em seres humanos e é gerado na cascata de hipoxantina → xantina → ácido úrico. Ambas as etapas das transformações referidas acima são catalizadas pela xantina oxidase (XO). O febuxostate é um derivado do 2-ariltiazol que exerce o seu efeito terapêutico de diminuição do ácido úrico sérico pela inibição seletiva da XO. O febuxostate é um inibidor potente da XO não seletivo para as purinas (NP-SIXO), com um valor K_i de inibição *in vitro* inferior a um nanomolar. O febuxostate mostrou inibir de forma potente tanto as formas oxidadas como as reduzidas de XO. Em concentrações terapêuticas, o febuxostate não inibe outras enzimas envolvidas no metabolismo das purinas ou das pirimidinas, nomeadamente a guanina desaminase, a hipoxantina guanina fosforibosiltransferase, a orotato fosforibosiltransferase, a orotidina monofosfato descarboxilase ou a purina nucleósido fosforilase.

Eficácia e segurança clínicas

A eficácia do febuxostate foi demonstrada em três estudos principais de Fase 3 (os dois estudos principais APEX e FACT e o estudo adicional CONFIRMS descritos adiante) que foram realizados em 4101 doentes com hiperuricémia e gota. Em cada um dos estudos principais de fase 3, o febuxostate mostrou uma capacidade superior para diminuir e manter os níveis séricos de ácido úrico em comparação com alopurinol. O objetivo primário de eficácia nos estudos APEX e FACT foi a proporção de doentes cujos últimos 3 valores mensais dos níveis séricos de ácido úrico eram $< 6,0$ mg/dl ($357 \mu\text{mol/l}$). No estudo de fase 3 adicional CONFIRMS, para o qual os resultados ficaram disponíveis após a primeira Autorização de Introdução no Mercado de febuxostate ter sido concedida, o objetivo primário de eficácia foi a proporção de doentes cujos níveis séricos de urato eram $< 6,0$ mg/dl na visita final. Nestes estudos não foram incluídos doentes com transplante de órgãos (ver secção 4.2).

Estudo APEX: Estudo de Eficácia de Febuxostate, Controlado por Placebo e Alopurinol (*Allopurinol and Placebo-Controlled Efficacy Study of Febuxostat*, APEX) foi um estudo de fase 3, aleatorizado, com dupla ocultação, multicêntrico, com duração de 28 semanas. Foram aleatorizados mil e setenta e dois (1072) doentes: placebo ($n = 134$), febuxostate 80 mg QID ($n = 267$), febuxostate 120 mg QID ($n = 269$), febuxostate 240 mg QID ($n = 134$) ou alopurinol (300 mg QID [$n = 258$] para doentes com um valor basal de creatinina sérica $\leq 1,5$ mg/dl ou 100 mg QID [$n = 10$] para doentes com um valor basal de creatinina sérica $> 1,5$ mg/dl e $\leq 2,0$ mg/dl). Foi utilizado um valor de duzentos e quarenta mg de febuxostate (o dobro da dose mais elevada recomendada) como dose de avaliação de segurança.

O estudo APEX mostrou uma superioridade estatisticamente significativa quer do braço de tratamento com febuxostate 80 mg QID quer com febuxostate 120 mg QID *versus* os braços de tratamento com as doses convencionalmente utilizadas de alopurinol 300 mg ($n = 258$) /100 mg ($n = 10$) na redução dos valores séricos de ácido úrico abaixo dos 6 mg/dl ($357 \mu\text{mol/l}$) (ver Tabela 2 e Figura 1).

Estudo FACT: Ensaio com Febuxostate, Controlado por Alopurinol (*Febuxostat Allopurinol Controlled Trial*, FACT) foi um estudo de fase 3, aleatorizado, com dupla ocultação, multicêntrico, com duração de 52 semanas. Foram aleatorizados setecentos e sessenta (760) doentes: febuxostate 80 mg QID (n = 256), febuxostate 120 mg QID (n = 251) ou alopurinol 300 mg QID (n = 253).

O estudo FACT mostrou a superioridade estatisticamente significativa quer do braço de tratamento com febuxostate 80 mg quer com febuxostate 120 mg QID *versus* o braço de tratamento com a dose convencionalmente utilizada de alopurinol 300 mg na redução e manutenção dos valores séricos de ácido úrico abaixo de 6 mg/dl (357 µmol/l).

A Tabela 2 resume os resultados do parâmetro primário de eficácia:

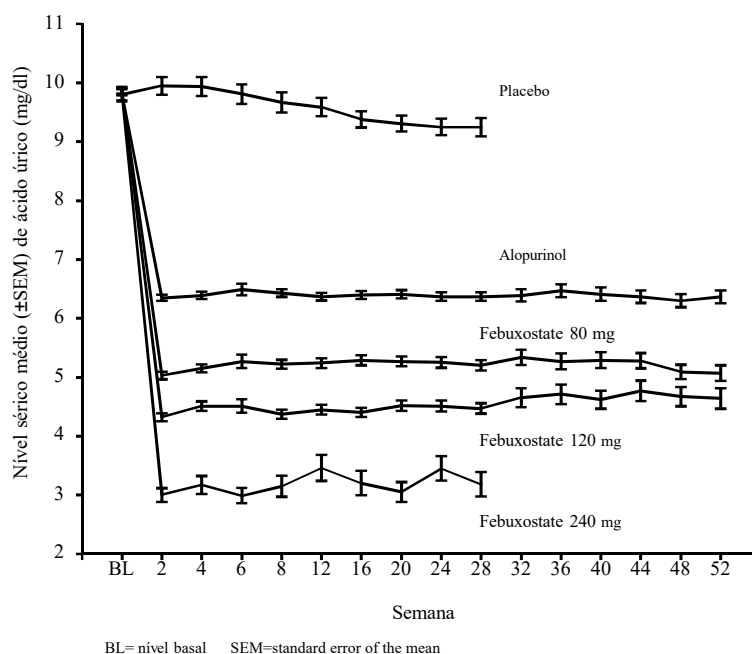
Tabela 2
Proporção de doentes com níveis séricos de ácido úrico < 6,0 mg/dl (357 µmol/l) nas últimas três consultas mensais

Estudo	Febuxostate 80 mg QID	Febuxostate 120 mg QID	Alopurinol 300 / 100 mg QID ¹
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 os resultados dos indivíduos a fazer 100 mg QID (n = 10: doentes com creatinina sérica > 1,5 e ≤ 2,0 mg/dl) ou 300 mg QID (n = 509) foram agrupados para as análises.
* p < 0,001 vs alopurinol, # p < 0,001 vs 80 mg

A capacidade do febuxostate para diminuir os níveis séricos de ácido úrico foi rápida e persistente. A redução do nível de ácido úrico para < 6,0 mg/dl (357 µmol/l) foi observada na consulta da Semana 2 e manteve-se ao longo do tratamento. Os níveis séricos médios de ácido úrico ao longo do tempo em cada grupo de tratamento dos dois estudos principais de Fase 3 são apresentados na Figura 1.

Figura 1: Níveis séricos médios de ácido úrico nos estudos principais de Fase 3 combinados



Nota: 509 doentes fizeram alopurinol 300 mg QID; 10 doentes com creatinina sérica > 1,5 e ≤2,0 mg/dl fizeram a dose de 100 mg QID. (10 dos 268 doentes do estudo APEX). Foram utilizados 240 mg de febuxostate para avaliar a segurança de febuxostate a pelo menos o dobro da dose mais elevada recomendada.

Estudo CONFIRMS: O estudo CONFIRMS foi um estudo de Fase 3, aleatorizado, controlado, de 26 semanas para avaliar a segurança e eficácia de febuxostate 40 mg e 80 mg, em comparação com alopurinol 300 mg ou 200 mg, em doentes com gota e hiperuricemia. Foram aleatorizados dois mil duzentos e sessenta e nove (2269) doentes: febuxostate 40 mg QID (n=757), febuxostate 80 mg QID (n=756), ou alopurinol 300/200 mg QID (n=756). Pelo menos 65% dos doentes tinham compromisso renal ligeiro-moderado (com depuração da creatinina de 30-89 ml/min). A profilaxia contra episódios agudos de gota foi obrigatória durante o período de 26 semanas.

A proporção de doentes com níveis séricos de urato < 6,0 mg/dl (357 µmol/l) na visita final foi de 45% para febuxostate 40 mg, 67% para febuxostate 80 mg e 42% para alopurinol 300/200 mg, respetivamente.

Objetivo primário no subgrupo de doentes com disfunção renal

O Estudo APEX avaliou a eficácia em 40 doentes com disfunção renal (ou seja, nível basal de creatinina sérica > 1,5 mg/dl e ≤ 2,0 mg/dl). Para os doentes com disfunção renal que foram aleatorizados para alopurinol, a dose foi limitada a 100 mg QID. O febuxostate atingiu o objetivo primário de eficácia em 44% (80 mg QID), 45% (120 mg QID) e 60% (240 mg QID) dos doentes, em comparação com 0% nos grupos de alopurinol 100 mg QID e de placebo.

Não houve diferenças clinicamente significativas na redução percentual da concentração sérica de ácido úrico em indivíduos saudáveis independentemente da respetiva função renal (58 % no grupo com função renal normal e 55% no grupo com disfunção renal grave).

Uma análise em doentes com gota e compromisso renal foi prospetivamente definida no estudo CONFIRMS e demonstrou que o febuxostate era significativamente mais eficaz na redução dos níveis séricos de urato para < 6 mg/dl em comparação com alopurinol 300 mg/200 mg em doentes com gota e compromisso renal ligeiro a moderado (65% dos doentes estudados).

Objetivo primário no subgrupo de doentes com nível sérico de ácido úrico ≥ 10 mg/dl

Cerca de 40% dos doentes (APEX e FACT combinados) tinham um valor basal de ácido úrico sérico ≥ 10 mg/dl. Neste subgrupo, o febuxostate atingiu o objetivo primário de eficácia (nível sérico de ácido úrico < 6,0 mg/dl nas 3 últimas visitas) em 41% (80 mg QID), 48% (120 mg QID) e 66% (240 mg QID) dos doentes, em comparação com 9% no grupo de alopurinol 300 mg/100 mg QID e 0% no grupo de placebo.

No estudo CONFIRMS, a proporção de doentes que alcançou o objetivo primário de eficácia (nível sérico de ácido úrico < 6,0 mg/dl na visita final) nos doentes com um nível sérico basal de urato de ≥ 10 mg/dl tratados com febuxostate 40 mg QID foi de 27% (66/249), com febuxostate 80 mg QID de 49% (125/254) e com alopurinol 300 mg/200 mg QID de 31% (72/230), respetivamente.

Resultados clínicos: proporção de doentes que necessitaram de tratamento de um episódio agudo de gota

Estudo APEX: Durante o período de profilaxia de 8 semanas, uma maior proporção indivíduos no grupo de tratamento febuxostate 120 mg (36%) necessitou de tratamento para episódio agudo de gota em comparação com febuxostate 80 mg (28%), alopurinol 300 mg (23%) e placebo (20%). Os episódios agudos aumentaram após o período de profilaxia e diminuíram gradualmente ao longo do tempo. Entre 46% e 55% dos indivíduos receberam tratamento para episódios agudos de gota a partir da Semana 8 até à Semana 28. Foram observados episódios agudos de gota durante as últimas 4 semanas do estudo (Semanas 24-28) em 15% (febuxostate 80, 120 mg), 14% (alopurinol 300 mg) e 20% (placebo) dos indivíduos.

Estudo FACT: Durante o período de profilaxia de 8 semanas, uma maior proporção indivíduos no grupo de tratamento febuxostate 120 mg (36%) necessitou de tratamento para episódio agudo de gota

em comparação com ambos os grupos de tratamento febuxostate 80 mg (22%) e alopurinol 300 mg (21%). Após o período de profilaxia de 8 semanas, as incidências de episódios agudos aumentaram e diminuíram gradualmente ao longo do tempo (64% e 70% dos indivíduos receberam tratamento para os episódios agudos de gota a partir da Semana 8 até à 52). Foram observados episódios agudos de gota durante as últimas 4 semanas do estudo (semanas 49-52) em 6-8% (febuxostate 80 mg, 120 mg) e 11% (alopurinol 300 mg) dos indivíduos.

A proporção de indivíduos que necessitaram de tratamento de um episódio agudo de gota (estudos APEX e FACT) foi numericamente inferior nos grupos que atingiram uma média de nível sérico pós-basal de urato < 6,0 mg/dl, < 5,0 mg/dl ou < 4,0 mg/dl em comparação com o grupo que atingiu um nível sérico pós-basal de urato ≥ 6,0 mg/dl durante as últimas 32 semanas do período de tratamento (intervalos da Semana 20 – Semana 24 à Semana 49 - 52).

Durante o estudo CONFIRMS, a percentagem de doentes que necessitou de tratamento para episódios agudos de gota (Dia 1 até ao Mês 6) foi de 31% e 25% para os grupos febuxostate 80 mg e alopurinol, respetivamente. Não foi observada diferença na proporção de doentes que necessitou de tratamento para episódios agudos de gota entre os grupos febuxostate 80 mg e 40 mg.

Estudos de extensão aberta, de longo prazo

Estudo EXCEL (C02-021): O estudo Excel foi um estudo de extensão de segurança aberto de Fase 3, multicêntrico, aleatorizado, controlado com alopurinol, de três anos, para doentes que tinham completado os estudos principais de Fase 3 (APEX ou FACT). Foram envolvidos 1086 doentes: febuxostate 80 mg QID (n=649), febuxostate 120 mg QID (n=292) e alopurinol 300/100 mg QID (n=145). Cerca de 69 % dos doentes não necessitou alteração de tratamento para atingir um tratamento final estável. Os doentes com 3 níveis consecutivos de ácido úrico sérico > 6,0 mg/dl foram retirados. Os níveis de urato sérico mantiveram-se ao longo do tempo (i.e. 91% e 93% dos doentes no tratamento inicial com febuxostate 80 mg e 120 mg, respetivamente, tiveram níveis de ácido úrico sérico <6 mg/dl no Mês 36).

Três anos de dados mostraram uma diminuição da incidência de episódios agudos de gota com menos de 4% dos doentes a requerer tratamento devido a um episódio agudo (isto é, mais de 96% dos doentes não necessitou de tratamento de um episódio agudo) no Mês 16-24 e no Mês 30-36.

46% e 38% dos doentes em tratamento final estável com febuxostate 80 ou 120 mg QID, respetivamente, tiveram resolução completa dos tofos primários evidentes desde o início até à Visita Final.

O estudo FOCUS (TMX-01-005) foi um estudo de extensão de segurança aberto de Fase 2, multicêntrico, de 5 anos, em doentes que tinham completado 4 semanas de febuxostate em dupla ocultação no estudo TMX-00-004. Foram envolvidos 116 doentes que receberam inicialmente febuxostate 80 mg QID. 62 % dos doentes não necessitou de ajuste de dose para manter o nível sérico de ácido úrico <6 mg/dl e 38 % dos doentes necessitou de um ajuste de dose para alcançar a dose final estável.

A proporção de doentes com níveis séricos <6,0 mg/dl (357 µmol/l) na visita final foi superior a 80% (81-100%) em cada dose de febuxostate.

Durante os estudos clínicos de fase 3, observaram-se anomalias ligeiras nos testes de função hepática em doentes tratados com febuxostate (5,0%). Estas taxas foram semelhantes às notificadas com alopurinol (4,2%) (ver secção 4.4). Observaram-se valores aumentados de TSH (> 5,5 µUI/ml) em doentes a fazer tratamento prolongado com febuxostate (5,5%) e em doentes a fazer alopurinol (5,8%) nos estudos abertos a longo prazo (ver secção 4.4).

Estudos de longo prazo pós-comercialização

O estudo CARES consistiu num estudo multicêntrico, aleatorizado, com dupla ocultação, de não inferioridade comparando os resultados CV com febuxostate versus alopurinol em doentes com gota e história de doença CV major incluindo EM, hospitalização por angina instável, procedimento de revascularização coronária ou cerebral, acidente vascular cerebral, hospitalização ataque isquémico

transitório, doença vascular periférica ou diabetes mellitus com evidência de doença microvascular ou macrovascular. Para atingir a AUA inferior a 6 mg/dL, a dose de febuxostate foi titulada de 40 mg até 80 mg (independentemente da função renal) e a dose de alopurinol foi titulada em incrementos de 100 mg de 300 a 600 mg em doentes com função renal normal e insuficiência renal ligeira e de 200 a 400 mg em doentes com insuficiência renal moderada.

O parâmetro de avaliação primário no CARES foi o tempo para a primeira ocorrência de MACE, um composto de EM não fatal, acidente vascular cerebral não fatal, morte CV e angina instável com revascularização coronária de urgência.

Os parâmetros de avaliação (primário e secundário) foram analisados de acordo com a análise de intenção de tratar (ITT), incluindo todos os indivíduos que foram aleatorizados e tomaram pelo menos uma dose de medicação em estudo em dupla ocultação.

No total 56,6% dos doentes interromperam prematuramente o tratamento em estudo 45% dos pacientes não completaram todas as visitas no âmbito do ensaio.

No total 6190 doentes foram seguidos por uma média de 32 meses e a duração média da exposição foi de 728 dias para doentes no grupo de febuxostate (n= 3098) e 719 dias no grupo de alopurinol (n= 3092).

O parâmetro de avaliação primário MACE ocorreu em taxas semelhantes nos grupos de tratamento com febuxostate e com alopurinol (10,8% vs. 10,4% dos doentes, respetivamente; *hazard ratio* [HR] 1,03; intervalo de confiança [IC] a 95% repetido bilateral 0,89-1,21).

Na análise dos componentes individuais de MACE (parâmetro de avaliação secundário), a taxa de morte CV foi significativamente superior com febuxostate do que com alopurinol (4,3% vs. 3,2% dos doentes; HR 1,34; IC a 95% 1,03-1,73). A taxa de outros acontecimentos MACE foi semelhante nos grupos febuxostate e alopurinol, designadamente, EM não fatal (3,6% vs. 3,8% dos doentes; HR 0,93; IC a 95% 0,72-1,21), AVC não fatal (2,3% vs. 2,3% dos doentes; HR 1,01; IC a 95% 0,73-1,41) e revascularização coronária urgente devido a angina instável (1,6% vs. 1,8% dos doentes; HR 0,86; IC a 95% 0,59-1,26). A taxa de mortalidade por todas as causas também foi significativamente superior com febuxostate face ao alopurinol (7,8% vs. 6,4% dos doentes; HR 1,22; IC a 95% 1,01-1,47), tendo, principalmente, sido provocada pela maior taxa de morte CV nesse grupo (ver secção 4.4).

Taxas de hospitalização adjudicada por insuficiência cardíaca, hospitalizações por arritmias não associadas à isquemia, eventos tromboembólicos venosos e hospitalização por ataques isquémicos transitórios foram comparáveis para febuxostate e alopurinol.

O estudo FAST foi um estudo prospetivo, aleatorizado, aberto e cego cujo objetivo consistiu na comparação do perfil de segurança CV do febuxostate versus alopurinol em doentes com hiperuricémia crónica (em condições onde já tinha ocorrido deposição de urato) e fatores de risco CV (ou seja, doentes com 60 anos ou mais e com, pelo menos, um outro fator de risco CV). Os doentes elegíveis receberam tratamento com alopurinol antes da aleatorização e foram realizados ajustes de dose quando necessário, de acordo com a avaliação clínica, as recomendações EULAR e a posologia aprovada. No final da fase de introdução do alopurinol, doentes com um nível sérico de ácido úrico <0,36 mmol/L (<6 mg/dL) ou que receberam a dose máxima tolerada ou a dose máxima aprovada para o alopurinol foram aleatorizados numa proporção de 1:1 para receberem tratamento com febuxostate ou alopurinol. O objetivo primário do estudo FAST foi o tempo decorrido até à primeira ocorrência de qualquer evento incluído nos objetivos finais compostos do *Antiplatelet Trialists' Collaborative (APTC)* que incluiu: i) hospitalização por enfarte do miocárdio não-fatal/biomarcador positivo da síndrome coronária aguda (SCA); ii) AVC não-fatal; iii) morte devido a evento CV. A análise primária foi baseada na abordagem em tratamento.

No total, 6128 doentes foram aleatorizados, 3063 com febuxostate e 3065 com alopurinol.

Na análise primária em tratamento, o febuxostate não foi inferior ao alopurinol na incidência do objetivo primário, o que ocorreu em 172 doentes (1,72/100) tratados com febuxostate comparativamente a 241 doentes (2,05/100) tratados com alopurinol, com um RR ajustado 0,85 (95% IC: 0,70, 1,03), $p < 0,001$. A análise em tratamento relativa ao objetivo primário no subgrupo de doentes com história de enfarte do miocárdio, AVC ou SCA não demonstrou haver diferenças significativas entre os grupos de tratamento: havia 65 (9,5%) doentes com eventos no grupo do febuxostate e 83 (11,8%) doentes com eventos no grupo do alopurinol; RR ajustado 1,02 (95% IC: 0,74-1,42); $p = 0,202$.

O tratamento com febuxostate não foi associado a um aumento da morte CV ou morte por todas as causas, em geral ou no subgrupo de doentes com antecedentes de enfarte do miocárdio, AVC ou SCA. No total, houve um menor número de mortes no grupo do febuxostate (62 mortes CV e 108 mortes por todas as causas) do que no grupo do alopurinol (82 mortes CV e 174 mortes por todas as causas). Houve uma maior redução dos níveis de ácido úrico no tratamento com febuxostate comparativamente ao tratamento com alopurinol.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Em indivíduos saudáveis, as concentrações plasmáticas máximas ($C_{\max}$) e a área sob a curva da concentração plasmática vs tempo (AUC) do febuxostate aumentaram proporcionalmente à dose após doses únicas e múltiplas de 10 mg a 120 mg. Com doses entre 120 mg e 300 mg, observa-se um aumento mais acentuado na AUC do que o proporcional à dose do febuxostate. Não há uma acumulação apreciável quando se administram doses de 10 mg a 240 mg a cada 24 horas. O febuxostate tem uma semivida de eliminação terminal média aparente ($t_{1/2}$) de cerca de 5 a 8 horas.

Foram realizadas análises de farmacocinética/farmacodinâmica na população em 211 doentes com hiperuricémia e gota, tratados com febuxostate 40-240 mg QID. Em geral, os parâmetros farmacocinéticos do febuxostate estimados por estas análises são consistentes com os obtidos a partir de indivíduos saudáveis, o que indica que os indivíduos saudáveis são representativos para a avaliação farmacocinética/farmacodinâmica na população de doentes com gota.

Absorção

O febuxostate é rapidamente ($t_{\max}$ de 1,0-1,5 h) e bem (pelo menos 84%) absorvido. Após a administração de doses únicas ou múltiplas de 80 e 120 mg por via oral uma vez ao dia, a $C_{\max}$ é de cerca de 2,8-3,2 µg/ml e de 5,0-5,3 µg/ml, respetivamente. Não foi estudada a biodisponibilidade absoluta da formulação de febuxostate em comprimidos.

Após a administração oral de doses múltiplas de 80 mg uma vez ao dia, ou de uma dose única de 120 mg com uma refeição de teor lipídico elevado, houve uma redução de 49% e 38% da $C_{\max}$ e uma redução de 18% e 16% da AUC, respetivamente. Contudo, não se observou uma alteração clinicamente significativa da redução percentual da concentração sérica de ácido úrico, quando analisada (dose múltipla de 80 mg). Por conseguinte, o febuxostate pode tomar-se independentemente da ingestão de alimentos.

Distribuição

O volume de distribuição aparente no estado de equilíbrio (V_{ss}/F) do febuxostate varia entre 29 a 75 l após administração oral de doses de 10-300 mg. A ligação do febuxostate às proteínas plasmáticas é de cerca de 99,2% (sobretudo à albumina) e é constante ao longo do intervalo de concentrações atingido com as doses de 80 e 120 mg. A ligação dos metabolitos ativos às proteínas plasmáticas varia de cerca de 82% a 91%.

Biotransformação

O febuxostate é extensivamente metabolizado por conjugação através do sistema enzimático da uridina difosfato glucuronosiltransferase (UDPGT) e oxidação pelo sistema do citocromo P450 (CYP). Foram identificados quatro metabolitos hidroxilo farmacologicamente ativos, dos quais três surgem no plasma humano. Os estudos *in vitro* com microsomas hepáticos humanos mostraram que estes metabolitos oxidativos são formados sobretudo através do CYP1A1, CYP1A2, CYP2C8 ou CYP2C9 e que o glucuronido de febuxostate é formado sobretudo através do UGT 1A1, 1A8 e 1A9.

Eliminação

O febuxostate é eliminado pelas vias hepática e renal. Após a administração oral de uma dose de 80 mg de febuxostate marcado com ^{14}C , cerca de 49% da dose foi recuperada na urina sob a forma de

febuxostate inalterado (3%), acil glucoronido da substância ativa (30%), metabolitos oxidativos conhecidos e respetivos conjugados (13%) e outros metabolitos desconhecidos (3%). Adicionalmente à excreção urinária, cerca de 45% da dose foi recuperada nas fezes sob a forma de febuxostate inalterado (12%), acil glucoronido da substância ativa (1%), metabolitos oxidativos conhecidos e respetivos conjugados (25%) e outros metabolitos desconhecidos (7%).

Disfunção renal

Após a administração de doses múltiplas de 80 mg de febuxostate a doentes com disfunção renal ligeira, moderada ou grave, a C_{max} do febuxostate não se alterou relativamente a indivíduos com função renal normal. A AUC total média do febuxostate aumentou cerca de 1,8 vezes, de 7,5 µg·h/ml no grupo com função renal normal até 13,2 µg·h/ml no grupo com compromisso renal grave. A C_{max} e a AUC dos metabolitos ativos aumentou até 2 e 4 vezes, respetivamente. Contudo, não é necessário um ajuste de dose em doentes com disfunção renal ligeira ou moderada.

Disfunção hepática

Após a administração de doses múltiplas de 80 mg de febuxostate a doentes com disfunção hepática ligeira (Classe A de Child-Pugh) ou moderada (Classe B de Child-Pugh), a C_{max} e a AUC do febuxostate e respetivos metabolitos não se alterou de forma significativa em comparação com indivíduos com função hepática normal. Não foram realizados estudos em doentes com compromisso hepático grave (Classe C de Child-Pugh).

Idade

Não se observaram alterações significativas da AUC do febuxostate ou dos respetivos metabolitos após a administração de doses múltiplas de febuxostate por via oral em idosos, em comparação com indivíduos saudáveis mais jovens.

Sexo

Após a administração oral de doses múltiplas de febuxostate, a C_{max} e a AUC foram, respetivamente, 24% e 12% mais elevadas nas mulheres do que nos homens. Contudo, os valores da C_{max} e da AUC corrigidos para o peso foram semelhantes entre ambos os sexos. Não é necessário um ajuste de dose com base no sexo.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

De uma forma geral foram observados efeitos em estudos não clínicos a partir de níveis de exposição excessivos em relação ao nível máximo de exposição humana.

A modelagem farmacocinética e a simulação de dados em ratos sugerem que, quando coadministrado com febuxostate, a dose clínica de mercaptopurina /azatioprina deve ser reduzida para 20% ou menos da dose anteriormente prescrita, a fim de evitar possíveis efeitos hematológicos (ver secções 4.4 e 4.5).

Carcinogénese, mutagénese, diminuição da fertilidade

Em ratos macho, apenas se encontrou um aumento estatisticamente significativo dos tumores da bexiga (papiloma e carcinoma de células transicionais) em associação com cálculos de xantina no grupo de dose elevada, a cerca de 11 vezes a exposição humana. Não houve aumento significativo em qualquer outro tipo de tumor, quer nos machos quer nas fêmeas de ratinhos ou ratos. Estes achados são considerados como sendo uma consequência do metabolismo das purinas e da composição da urina específicos da espécie, sem relevância para o uso clínico.

Uma bateria padronizada de testes de genotoxicidade não revelou quaisquer efeitos genotóxicos biologicamente pertinentes do febuxostate.

Doses orais de até 48 mg/kg/dia de febuxostate mostraram não afetar a fertilidade nem o desempenho reprodutivo de ratos macho e fêmea.

Não houve evidência de diminuição da fertilidade, efeitos teratogénicos ou danos para o feto devido ao febuxostate. Houve toxicidade materna com doses elevadas, acompanhada por uma redução no índice de desmame e desenvolvimento reduzido na descendência em ratos a cerca de 4,3 vezes a exposição humana. Os estudos teratológicos, efetuados em ratas grávidas a cerca de 4,3 vezes e em coelhas prenhes a cerca de 13 vezes a exposição humana não revelaram quaisquer efeitos teratogénicos.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Núcleo do comprimido

Lactose mono-hidratada
Celulose microcristalina
Hidroxipropilcelulose
Croscarmellose sódica
Sílica coloidal hidratada
Estearato de magnésio

Revestimento do comprimido

Álcool polivinílico
Macrogol 3350
Dióxido de titânio (E171)
Talco
Óxido de ferro vermelho (E172)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blister (PVC/PVDC/PVC//Al) de 14, 28, 56 ou 84 comprimidos revestidos por película, em caixa.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Não existem requisitos especiais para eliminação.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Eslovénia

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

14 comprimidos revestidos: EU/1/18/1347/001

28 comprimidos revestidos: EU/1/18/1347/002

56 comprimidos revestidos: EU/1/18/1347/003

84 comprimidos revestidos: EU/1/18/1347/004

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO / RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 28 de março de 2019.

Data da última renovação: 7 de dezembro de 2023.

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no *site* da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Febuxostate Krka 120 mg comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido revestido por película contém 120 mg febuxostate.

Excipiente(s) com efeito conhecido

- lactose (mono-hidratada): 109 mg

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película (comprimido)

Comprimidos revestidos por película, biconvexos, em forma de cápsula, de cor castanho amarelado, com ranhura em ambos os lados. Dimensão do comprimido: aproximadamente 19 mm x 8 mm. A linha da ranhura destina-se apenas a facilitar a divisão, para ajudar a deglutição e não para dividir em doses iguais.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Febuxostate Krka está indicado no tratamento de hiperuricémia crónica em condições nas quais já tenha ocorrido deposição de urato (incluindo história, ou presença de, tofo e/ou artrite gotosa).

Febuxostate Krka está indicado na prevenção e tratamento da hiperuricémia em doentes adultos submetidos a quimioterapia para neoplasias hematológicas em risco intermédio a elevado de Síndrome de Lise Tumoral (SLT).

Febuxostate Krka é indicado em adultos.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Gota: A dose oral recomendada de Febuxostate Krka é de 80 mg uma vez ao dia, independentemente da ingestão de alimentos. Caso o nível de ácido úrico sérico seja > 6 mg/dl (357 µmol/l) após 2-4 semanas, pode considerar-se a administração de Febuxostate Krka 120 mg uma vez ao dia.

Febuxostate Krka atua de forma suficientemente rápida para permitir a reavaliação do ácido úrico sérico após 2 semanas. O objetivo terapêutico consiste em diminuir e manter o nível sérico de ácido úrico abaixo de 6 mg/dl (357 µmol/l).

Recomenda-se a profilaxia de episódios agudos de gota durante pelo menos 6 meses (ver secção 4.4).

Síndrome de Lise Tumoral:

A dose oral recomendada de Febuxostate Krka é de 120 mg uma vez ao dia, independentemente da ingestão de alimentos.

Febuxostate Krka deve ser iniciado dois dias antes do início da terapêutica citotóxica e continuado durante um mínimo de 7 dias; no entanto o tratamento pode ser prolongado até 9 dias de acordo com a duração da quimioterapia conforme a opinião clínica.

Idosos

Não é necessário ajuste de dose em idosos (ver secção 5.2).

Disfunção renal

A eficácia e segurança não foram completamente avaliadas em doentes com disfunção renal grave (depuração da creatinina < 30 ml/min, ver secção 5.2).

Não é necessário um ajuste de dose em doentes com disfunção renal ligeira ou moderada.

Disfunção hepática

A eficácia e segurança do febuxostate não foram estudadas em doentes com disfunção hepática grave (Classe C de Child Pugh).

Gota: A dose recomendada em doentes com disfunção hepática ligeira é de 80 mg. A informação disponível de doentes com disfunção hepática moderada é limitada.

Síndrome de Lise Tumoral: no ensaio principal de Fase III (FLORENCE) apenas indivíduos com insuficiência hepática grave foram excluídos da participação no ensaio. Não foi necessário ajuste da dose nos doentes incluídos com base na função hepática.

População pediátrica

A segurança e eficácia de Febuxostate Krka em crianças com menos de 18 anos de idade não foram ainda estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

Via oral.

Febuxostate Krka deve ser tomado oralmente e pode ser tomado com ou sem alimentos.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1 (ver também secção 4.8).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Afeções cardiovasculares

Em doentes com doenças cardiovasculares graves pré-existentes (por exemplo, enfarte do miocárdio, AVC ou angina instável), durante o desenvolvimento do produto e num estudo pós-registo (CARES), foi observado um número mais elevado de eventos cardiovasculares fatais com febuxostate quando comparado com o alopurinol.

Contudo, num estudo pós-registo subsequente (FAST), o febuxostate não foi inferior ao alopurinol na incidência de eventos cardiovasculares fatais e não fatais.

O tratamento deste grupo de doentes deve ser realizado cuidadosamente e deve ser monitorizado regularmente. Para mais detalhes sobre a segurança cardiovascular do febuxostate, consultar a secção 4.8 e a secção 5.1.

Prevenção e tratamento da hiperuricémia em doentes em risco de SLT

Os doentes submetidos a quimioterapia para neoplasias hematológicas em risco intermédio a elevado de Síndrome de Lise Tumoral tratados com Febuxostate Krka devem estar sob monitorização cardíaca conforme clinicamente apropriado.

Alergia ao medicamento / hipersensibilidade

Na experiência pós-comercialização têm sido notificados casos raros de reações alérgicas/de hipersensibilidade graves, incluindo Síndrome de Stevens-Johnson potencialmente fatal, necrólise epidérmica tóxica e choque/reacção anafilática aguda. Na sua maioria, estas reações ocorreram durante o primeiro mês de terapêutica com febuxostate. Alguns destes doentes, embora não todos, relataram disfunção renal e/ou hipersensibilidade anterior ao alopurinol.

Em alguns casos, as reações de hipersensibilidade graves, incluindo erupção a fármacos com eosinofilia e sintomas sistémicos (Síndrome DRESS), foram associadas a febre, complicações renais ou hepáticas.

Os doentes devem ser avisados dos sinais e sintomas e cuidadosamente monitorizados quanto aos sintomas de reações alérgicas/de hipersensibilidade (ver secção 4.8). O tratamento com febuxostate deve ser imediatamente descontinuado se ocorrerem reações alérgicas/de hipersensibilidade graves, incluindo Síndrome de Stevens-Johnson, uma vez que a interrupção precoce está associada a um melhor prognóstico. Se o doente desenvolveu reações alérgicas/de hipersensibilidade incluindo Síndrome de Stevens-Johnson e choque/reacção anafilática aguda, o febuxostate não deve ser nunca reiniciado neste doente.

Ataques agudos de gota (episódios agudos de gota)

Não se deve iniciar o tratamento com febuxostate até que o ataque agudo de gota tenha passado completamente. Podem ocorrer episódios agudos de gota durante o início do tratamento devido à alteração nos níveis séricos de ácido úrico resultantes da mobilização de urato a partir dos depósitos nos tecidos (ver secções 4.8 e 5.1). No início do tratamento com febuxostate, recomenda-se a profilaxia de episódios agudos durante pelo menos 6 meses com um AINE ou colquicina (ver secção 4.2).

Caso ocorra um episódio agudo de gota durante o tratamento com febuxostate, este não deve ser interrompido. O episódio agudo de gota deve tratar-se em simultâneo, conforme o apropriado para cada doente em particular. O tratamento continuado com febuxostate diminui a frequência e a intensidade dos episódios agudos de gota.

Deposição de xantina

Em doentes nos quais a taxa de formação de urato aumente grandemente (por ex. doença neoplásica e respetivo tratamento, síndrome de Lesch-Nyhan), a concentração absoluta de xantina na urina pode, em casos raros, aumentar o suficiente para permitir a deposição no trato urinário. Tal não foi observado no estudo clínico principal com Febuxostate Krka no Síndrome de Lise Tumoral. Dado não haver experiência com febuxostate, não se recomenda o seu uso em doentes com Síndrome de Lesch-Nyhan.

Mercaptopurina/azatioprina

O uso de febuxostate não é recomendado em doentes tratados concomitantemente com mercaptopurina/azatioprina uma vez que, a inibição da xantina oxidase pelo febuxostate pode aumentar as concentrações plasmáticas de mercaptopurina/azatioprina, que pode resultar em toxicidade grave.

Quando a combinação não pode ser evitada, é recomendada a redução da dose de mercaptopurina/azatioprina para 20% ou menos da dose previamente prescrita, a fim de evitar possíveis efeitos hematológicos (ver secções 4.5 e 5.3).

Os doentes devem ser monitorizados de perto e a dose de mercaptopurina/azatioprina deve ser subsequentemente ajustada com base na avaliação da resposta terapêutica e no início de eventuais efeitos tóxicos.

Recetores de transplante de órgãos

Dado não haver experiência em recetores de transplante de órgãos, não se recomenda o uso de febuxostate neste grupo de doentes (ver secção 5.1).

Teofilina

A administração simultânea de febuxostate 80 mg e teofilina 400 mg em dose única a indivíduos saudáveis demonstrou a ausência de qualquer interação farmacocinética (ver secção 4.5). O febuxostate 80 mg pode ser utilizado em doentes tratados em simultâneo com teofilina sem risco de aumento dos níveis plasmáticos de teofilina. Não estão disponíveis dados para febuxostate 120 mg.

Afeções hepáticas

Durante os estudos clínicos de fase 3 combinados, observaram-se anomalias ligeiras nos testes de função hepática em doentes tratados com febuxostate (5,0%). Recomendam-se testes de função hepática antes do início da terapêutica com febuxostate e periodicamente daí em diante, com base no parecer clínico (ver secção 5.1).

Disfunções da tiroide

Observaram-se valores aumentados de TSH ($> 5,5 \mu\text{UI/ml}$) em doentes a fazer tratamento prolongado com febuxostate (5,5%) em estudos de extensão abertos de longo prazo. É necessária cautela ao utilizar febuxostate em doentes com alteração da função tiroideia (ver secção 5.1).

Excipientes

Febuxostate Krka contém lactose. Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à lactose, deficiência total de lactase ou má absorção de glicose-galactose não devem tomar este medicamento. Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por comprimido ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Mercaptopurina/azatioprina

Com base no mecanismo de ação de febuxostate sobre a inibição da XO, não se recomenda o seu uso concomitante. A inibição da XO pelo febuxostate pode causar aumento das concentrações plasmáticas destes medicamentos que podem provocar mielotoxicidade. Em caso de administração concomitante com febuxostate, a dose de mercaptopurina/azatioprina deve ser reduzida para 20% ou menos da dose previamente prescrita (ver secções 4.4 e 5.3).

A adequação do ajuste de dose proposto, que se baseou numa análise de modelização e simulação a partir de dados pré-clínicos em ratos, foi confirmada pelos resultados de um estudo clínico de interação fármaco-fármaco em voluntários saudáveis, que receberam apenas azatioprina 100 mg e uma dose reduzida de azatioprina (25 mg) em combinação com o febuxostate (40 mg ou 120 mg).

Não foram efetuados estudos de interação medicamentosa do febuxostate com quimioterapia citotóxica. No ensaio principal do Síndrome de Lise Tumoral foi administrado febuxostate 120 mg por dia a doentes submetidos a diversos regimes de quimioterapia, incluindo anticorpos monoclonais. Contudo, durante este estudo não foram exploradas interações fármaco-fármaco e fármaco-doença. Assim, não podem ser excluídas possíveis interações com qualquer fármaco citotóxico administrado concomitantemente.

Rosiglitazona/Substratos da CYP2C8

O febuxostate demonstrou ser um inibidor fraco da CYP2C8 *in vitro*. Num estudo em indivíduos saudáveis, a administração simultânea de 120 mg de febuxostate uma vez por dia com uma dose oral única de 4 mg de rosiglitazona não teve qualquer efeito na farmacocinética da rosiglitazona e do seu metabolito N-desmetil rosiglitazona, o que indica que o febuxostate não é um inibidor da enzima CYP2C8 *in vivo*. Assim, não é expectável que a administração simultânea de febuxostate com rosiglitazona ou outros substratos da CYP2C8 requeira qualquer ajustamento de dose para esses compostos.

Teofilina

Foi realizado um estudo de interação com febuxostate em indivíduos saudáveis para avaliar se a inibição da XO pode causar um aumento nos níveis de teofilina em circulação, como notificado com outros inibidores da XO. Os resultados do estudo demonstraram que a administração simultânea de febuxostate 80 mg uma vez por dia com teofilina 400 mg em dose única não tem qualquer efeito na farmacocinética ou segurança da teofilina. Assim, não é aconselhada nenhuma precaução especial quando o febuxostate 80 mg e a teofilina são administrados em simultâneo. Não estão disponíveis dados para febuxostate 120 mg.

Naproxeno e outros inibidores da glucuronidação

O metabolismo de febuxostate depende das enzimas UDP-glucuronosil transferases (UGT). Os medicamentos que inibem a glucuronidação, tais como os AINEs e probenecide, podem, em teoria, afetar a eliminação do febuxostate. Em indivíduos saudáveis, o uso concomitante de febuxostate e naproxeno 250 mg 2 vezes por dia foi associado a um aumento na exposição ao febuxostate (C_{max} 28%, AUC 41% e $t_{1/2}$ 26%). Em estudos clínicos, o uso de naproxeno ou outros AINEs / inibidores da Cox-2 não foi relacionado com qualquer aumento significativo de acontecimentos adversos.

O febuxostate pode ser administrado concomitantemente com naproxeno sem que seja necessário qualquer ajuste do febuxostate ou do naproxeno.

Indutores da glucuronidação

Os indutores potentes de enzimas UGT podem originar um aumento do metabolismo e diminuição da eficácia do febuxostate. Por conseguinte, recomenda-se a vigilância do ácido úrico sérico 1-2 semanas após início de tratamento com um indutor potente da glucuronidação. Inversamente, a interrupção do tratamento com um indutor poderá originar aumento dos níveis plasmáticos de febuxostate.

Colquicina/indometacina/hidroclorotiazida/varfarina

O febuxostate pode ser coadministrado com colquicina ou indometacina sem que seja necessário qualquer ajuste do febuxostate ou da substância ativa administrada concomitantemente.

Não é necessário ajuste da dose do febuxostate quando administrado com hidroclorotiazida.

Não é necessário ajuste da dose da varfarina quando administrada com febuxostate. A administração de febuxostate (80 mg ou 120 mg uma vez por dia) com varfarina não teve qualquer efeito na farmacocinética da varfarina em indivíduos saudáveis. O INR e a atividade do Fator VII também não foram afetados pela administração concomitante de febuxostate.

Desipramina / substratos da CYP2D6

O febuxostate mostrou ser um inibidor fraco de CYP2D6 *in vitro*. Num estudo com indivíduos saudáveis, 120 mg de Febuxostate Krka 1 x dia (QID) originou um aumento médio de 22% da AUC da desipramina, um substrato da CYP2D6, o que indica um potencial efeito inibitório fraco do febuxostate sobre a enzima CYP2D6 *in vivo*. Portanto, não é de esperar que a coadministração de febuxostate com outros substratos da CYP2D6 exija qualquer ajuste da dose destes compostos.

Antiácidos

A ingestão concomitante de um antiácido que contenha hidróxido de magnésio e hidróxido de alumínio mostrou retardar a absorção do febuxostate (cerca de 1 hora) e causar uma diminuição de 32% na C_{max} , embora não se tenha observado uma alteração significativa na AUC. Por conseguinte, o febuxostate pode tomar-se independentemente do uso de antiácidos.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Os dados relativos a um número muito limitado de gravidezes expostas não indicaram quaisquer efeitos adversos do febuxostate sobre a gravidez ou sobre a saúde do feto / recém-nascido. Os estudos em animais não indicaram efeitos nocivos diretos ou indiretos no que respeita à gravidez, desenvolvimento embrionário/fetal ou parto (ver secção 5.3). Desconhece-se o risco potencial para o ser humano. O febuxostate não deve ser utilizado durante a gravidez.

Amamentação

Desconhece-se se o febuxostate é excretado no leite materno em seres humanos. Os estudos em animais mostraram a excreção desta substância ativa no leite materno e uma anomalia do desenvolvimento nas crias em amamentação. Não pode excluir-se um risco para o bebé em aleitamento. O febuxostate não deve ser utilizado durante a amamentação.

Fertilidade

Nos animais, estudos de reprodução com doses até 48 mg/kg/dia de febuxostate não mostraram quaisquer efeitos adversos dependentes da dose sobre a fertilidade (ver secção 5.3). O efeito de Febuxostate Krka sobre a fertilidade humana é desconhecido.

4.7 Efeito sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Foram reportadas sonolência, tonturas, parestesia e visão enevoada com o uso de febuxostate. Os doentes devem ter cautela antes de conduzirem, utilizarem máquinas ou participarem em atividades perigosas até estarem razoavelmente seguros de que o Febuxostate Krka não afeta adversamente o seu desempenho.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas notificadas com maior frequência nos ensaios clínicos (4072 indivíduos tratados com pelo menos uma dose de 10 mg a 300 mg), estudos de segurança pós-autorização (estudo FAST: 3001 sujeitos tratados com pelo menos uma dose de 80 mg a 120 mg) e experiência pós-comercialização em doentes com gota são episódios agudos de gota, anomalias na função hepática, diarreia, náuseas, cefaleia, tonturas, dispneia, erupção cutânea, prurido, artralgia, mialgia, dor nas extremidades, edema e fadiga. Estas reações adversas foram na sua maioria de gravidade ligeira a moderada. Reações raras e graves de hipersensibilidade ao febuxostate, algumas das quais associadas a sintomas sistémicos e eventos raros de morte súbita cardíaca, ocorreram na experiência pós-comercialização.

Lista tabelada de reações adversas

As reações adversas frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$) e raras ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$), observadas nos doentes tratados com febuxostate encontram-se listadas a seguir.

As frequências baseiam-se nos estudos e experiência pós-comercialização em doentes com gota.

As reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

Tabela 1: Reações adversas em estudos de fase 3 combinados, extensão de longo prazo, estudos de segurança pós-autorização e experiência pós-comercialização em doentes com gota.

Doenças do sangue e do sistema linfático	<u>Raras</u> Pancitopenia, trombocitopenia, agranulocitose*, anemia*
Doenças do sistema imunitário	<u>Raras</u> Reação anafilática*, hipersensibilidade ao fármaco*
Doenças endócrinas	<u>Pouco frequentes</u> Aumento do nível sanguíneo da hormona estimuladora da tiroide, hipotireoidismo*
Afeções oculares	<u>Pouco frequentes</u> Visão enevoada <u>Raras</u> Oclusão da artéria da retina
Doenças do metabolismo e da nutrição	<u>Frequentes***</u> Episódios agudos de gota <u>Pouco frequentes</u> Diabetes mellitus, hiperlipidemia, diminuição do apetite, aumento de peso <u>Raras</u> Diminuição de peso, aumento do apetite, anorexia
Perturbações do foro psiquiátrico	<u>Pouco frequentes</u> Diminuição da libido, insónia <u>Raras</u> Nervosismo, humor deprimido [#] , distúrbios do sono [#]
Doenças do sistema nervoso	<u>Frequentes</u> Cefaleia, tonturas <u>Pouco frequentes</u> Parestesia, hemiparesia, sonolência, letargia*, alterações do paladar, hipoestesia, hiposmia <u>Raras</u> Ageusia [#] , sensação de queimadura [#]
Afeções do ouvido e do labirinto	<u>Pouco frequentes</u> Acufenos <u>Raras</u> Vertigens [#]
Cardiopatias	<u>Pouco frequentes</u> Fibrilhação atrial, palpitações, alteração do ECG, bloqueio do ramo esquerdo (ver secção Síndrome de Lise Tumoral), taquicardia sinusal (ver secção Síndrome de Lise Tumoral), arritmia [#] <u>Raras</u> <u>Morte súbita cardíaca*</u>
Vasculopatias	<u>Pouco frequentes</u> Hipertensão, rubores, afrontamentos, hemorragia (ver secção Síndrome de Lise Tumoral) <u>Raras</u> Colapso circulatório [#]
Doenças do sistema respiratório	<u>Frequentes</u> Dispneia <u>Pouco frequentes</u> Bronquite, infeção do trato respiratório superior, infeção do trato respiratório inferior [#] , tosse, rinorreia [#] <u>Raras</u> Pneumonia [#]
Doenças gastrointestinais	<u>Frequentes</u> Diarreia**, náuseas <u>Pouco frequentes</u> Dor abdominal, dor abdominal alta [#] , distensão abdominal, doença de refluxo gastro-esofágico, vómitos, boca seca, dispepsia,

	obstipação, evacuação frequente, flatulência, desconforto gastrointestinal, ulceração da boca, inchaço dos lábios[#], pancreatite <u>Raras</u> Perfuração gastrointestinal[#], estomatite[#]
Afeções hepatobiliares	<u>Frequentes</u> Anomalias na função hepática** <u>Pouco frequentes</u> Colelitíase <u>Raras</u> Hepatite, icterícia*, lesão hepática*, colescistite[#]
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneas	<u>Frequentes</u> Erupção cutânea (incluindo vários tipos de erupção cutânea relatados com menores frequências, ver abaixo), prurido <u>Pouco frequentes</u> Dermatite, urticária, prurido, descoloração da pele, lesão na pele, petéquias, erupção cutânea macular, erupção cutânea maculopapular, erupção cutânea papular, hiperidrose, alopecia, eczema[#], eritema, suores noturnos[#], psoríase[#], erupção cutânea prurítica[#] <u>Raras</u> Necrólise epidérmica tóxica*, Síndrome de Stevens-Johnson*, angioedema*, erupção a fármacos com eosinofilia e sintomas sistêmicos*, erupção cutânea generalizada (grave)*, erupção cutânea esfoliativa, erupção cutânea folicular, erupção cutânea vesicular, erupção cutânea pustular, erupção cutânea eritematosa, erupção cutânea morbiliforme
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	<u>Frequentes</u> Artralgia, mialgia, dor na extremidade[#] <u>Pouco frequentes</u> Artrite, dor musculoesquelética, fraqueza muscular, espasmos musculares, rigidez muscular, bursite, inchaço articular[#], dores nas costas[#], rigidez musculoesquelética[#], rigidez articular <u>Raras</u> Rabdomiólise*, síndrome da coifa dos rotadores[#], polimialgia reumática[#]
Doenças renais e urinárias	<u>Pouco frequentes</u> Falência renal, nefrolitíase, hematúria, polaquiúria, proteinúria, urgência miccional, infecção do trato urinário[#] <u>Raras</u> Nefrite tubulointersticial*
Doenças dos órgãos genitais e da mama	<u>Pouco frequentes</u> Disfunção erétil
Perturbações de ordem geral e alterações no local de administração	<u>Frequentes</u> Edema, fadiga <u>Pouco frequentes</u> Dor no peito, desconforto no peito, dor[#], mal-estar[#] <u>Raras</u> Sede, sensação de calor[#]
Exames complementares de diagnóstico	<u>Pouco frequentes</u> Aumento da amilase sanguínea, diminuição da contagem de plaquetas, diminuição da contagem de glóbulos brancos, diminuição da contagem de linfócitos, aumento da creatinina sérica, diminuição da hemoglobina, aumento da ureia sérica, aumento dos triglicéridos sanguíneos, aumento do colesterol sanguíneo, diminuição do hematócrito, aumento da lactato

	desidrogenase sanguínea, aumento do potássio sanguíneo, aumento do INR [#] <u>Raras</u> Aumento da glucose sanguínea, prolongamento do tempo de tromboplastina parcial ativada, diminuição da contagem de glóbulos vermelhos, aumento da fosfatase alcalina sanguínea, aumento da creatinofosfoquinase sanguínea*
Lesões, intoxicações e complicações processuais	Pouco frequentes Contusão [#]

* Reações adversas provenientes da experiência pós-comercialização.

** Diarreia não infecciosa emergente com o tratamento e anomalias nos testes da função hepática nos estudos de Fase 3 combinados são mais frequentes em doentes tratados em simultâneo com colquicina.

*** Ver na secção 5.1 as incidências de episódios agudos de gota nos estudos de Fase III controlados e aleatorizados.

[#] Reações adversas provenientes de estudos de segurança pós-autorização

Descrição de reações adversas selecionadas

Na experiência pós-comercialização ocorreram raras reações graves de hipersensibilidade ao febuxostate, incluindo Síndrome de *Stevens-Johnson*, necrólise epidérmica tóxica e choque/reacção anafilática. O Síndrome de *Stevens-Johnson* e a necrólise epidérmica tóxica caracterizam-se por erupções cutâneas progressivas associadas a vesículas ou lesões na mucosa e irritação ocular. As reações de hipersensibilidade ao febuxostate podem estar associadas aos seguintes sintomas: reações cutâneas caracterizadas por erupção maculopapular infiltrada, erupções cutâneas generalizadas ou esfoliativas, mas também lesões cutâneas, edema facial, febre, anomalias hematológicas tais como trombocitopenia e eosinofilia e envolvimento de um único ou múltiplos órgãos (fígado e rim incluindo nefrite tubulointersticial) (ver secção 4.4).

Foram frequentemente observados episódios agudos de gota, logo após o início do tratamento e durante os primeiros meses. Depois disso, a frequência de episódios agudos de gota diminuiu de uma forma dependente do tempo. Recomenda-se a profilaxia dos episódios agudos de gota (ver secções 4.2 e 4.4).

Síndrome de Lise Tumoral

Resumo do perfil de segurança

No estudo de Fase III principal, randomizado, duplamente cego, FLORENCE (FLO-01) que comparou febuxostate com alopurinol (346 doentes submetidos a quimioterapia para neoplasias hematológicas e em risco intermédio a elevado de SLT, apenas 22 (6,4%) dos doentes apresentou reações adversas, nomeadamente 11 (6,4%) doentes em cada grupo de tratamento. A maioria das reações adversas foi ligeira a moderada.

Em geral, o ensaio FLORENCE não destacou qualquer preocupação de segurança particular para além da experiência prévia com febuxostate na gota, com excepção das seguintes três reações adversas (acima listadas na tabela 1).

Cardiopatias:

Pouco frequentes: bloqueio do ramo esquerdo, taquicardia sinusal.

Vasculopatias:

Pouco frequentes: hemorragia.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos

profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através **do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.**

4.9 Sobredosagem

Os doentes com sobredosagem devem ser tratados através de cuidados sintomáticos e de suporte.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Preparações antigota, preparações que inibem a produção de ácido úrico; código ATC: M04AA03.

Mecanismo de ação

O ácido úrico é o produto final do metabolismo das purinas em seres humanos e é gerado na cascata de hipoxantina → xantina → ácido úrico. Ambas as etapas das transformações referidas acima são catalizadas pela xantina oxidase (XO). O febuxostate é um derivado do 2-ariltiazol que exerce o seu efeito terapêutico de diminuição do ácido úrico sérico pela inibição seletiva da XO. O febuxostate é um inibidor potente da XO não seletivo para as purinas (NP-SIXO), com um valor K_i de inibição *in vitro* inferior a um nanomolar. O febuxostate mostrou inibir de forma potente tanto as formas oxidadas como as reduzidas de XO. Em concentrações terapêuticas, o febuxostate não inibe outras enzimas envolvidas no metabolismo das purinas ou das pirimidinas, nomeadamente a guanina desaminase, a hipoxantina guanina fosforibosiltransferase, a orotato fosforibosiltransferase, a orotidina monofosfato descarboxilase ou a purina nucleósido fosforilase.

Eficácia e segurança clínicas

Gota

A eficácia do febuxostate foi demonstrada em três estudos principais de Fase 3 (os dois estudos principais APEX e FACT e o estudo adicional CONFIRMS descritos adiante) que foram realizados em 4101 doentes com hiperuricémia e gota. Em cada um dos estudos principais de fase 3, o febuxostate mostrou uma capacidade superior para diminuir e manter os níveis séricos de ácido úrico em comparação com alopurinol. O objetivo primário de eficácia nos estudos APEX e FACT foi a proporção de doentes cujos últimos 3 valores mensais dos níveis séricos de ácido úrico eram $< 6,0$ mg/dl ($357 \mu\text{mol/l}$). No estudo de fase 3 adicional CONFIRMS, para o qual os resultados ficaram disponíveis após a primeira Autorização de Introdução no Mercado de febuxostate ter sido concedida, o objetivo primário de eficácia foi a proporção de doentes cujos níveis séricos de urato eram $< 6,0$ mg/dl na visita final. Nestes estudos não foram incluídos doentes com transplante de órgãos (ver secção 4.2).

Estudo APEX: Estudo de Eficácia de Febuxostate, Controlado por Placebo e Alopurinol (*Allopurinol and Placebo-Controlled Efficacy Study of Febuxostat*, APEX) foi um estudo de fase 3, aleatorizado, com dupla ocultação, multicêntrico, com duração de 28 semanas. Foram aleatorizados mil e setenta e dois (1072) doentes: placebo ($n = 134$), febuxostate 80 mg QID ($n = 267$), febuxostate 120 mg QID ($n = 269$), febuxostate 240 mg QID ($n = 134$) ou alopurinol (300 mg QID [$n = 258$] para doentes com um valor basal de creatinina sérica $\leq 1,5$ mg/dl ou 100 mg QID [$n = 10$] para doentes com um valor basal de creatinina sérica $> 1,5$ mg/dl e $\leq 2,0$ mg/dl). Foi utilizado um valor de duzentos e quarenta mg de febuxostate (o dobro da dose mais elevada recomendada) como dose de avaliação de segurança.

O estudo APEX mostrou uma superioridade estatisticamente significativa quer do braço de tratamento com febuxostate 80 mg QID quer com febuxostate 120 mg QID *versus* os braços de tratamento com as doses convencionalmente utilizadas de alopurinol 300 mg ($n = 258$) /100 mg ($n = 10$) na redução dos valores séricos de ácido úrico abaixo dos 6 mg/dl ($357 \mu\text{mol/l}$) (ver Tabela 2 e Figura 1).

Estudo FACT: Ensaio com Febuxostate, Controlado por Alopurinol (*Febuxostat Allopurinol Controlled Trial*, FACT) foi um estudo de fase 3, aleatorizado, com dupla ocultação, multicêntrico, com duração de 52 semanas. Foram aleatorizados setecentos e sessenta (760) doentes: febuxostate 80 mg QID (n = 256), febuxostate 120 mg QID (n = 251) ou alopurinol 300 mg QID (n = 253).

O estudo FACT mostrou a superioridade estatisticamente significativa quer do braço de tratamento com febuxostate 80 mg quer com febuxostate 120 mg QID *versus* o braço de tratamento com a dose convencionalmente utilizada de alopurinol 300 mg na redução e manutenção dos valores séricos de ácido úrico abaixo de 6 mg/dl (357 µmol/l).

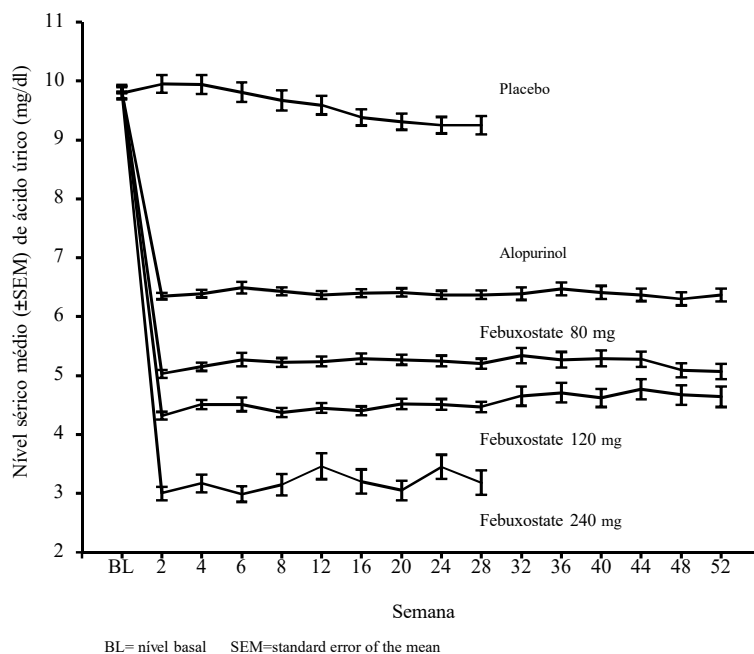
A Tabela 2 resume os resultados do parâmetro primário de eficácia:

Tabela 2
Proporção de doentes com níveis séricos de ácido úrico < 6,0 mg/dl (357 µmol/l)
nas últimas três consultas mensais

Estudo	Febuxostate 80 mg QID	Febuxostate 120 mg QID	Alopurinol 300 / 100 mg QID ¹
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 os resultados dos indivíduos a fazer 100 mg QID (n = 10: doentes com creatinina sérica > 1,5 e ≤2,0 mg/dl) ou 300 mg QID (n = 509) foram agrupados para as análises. * p < 0,001 vs alopurinol, # p < 0,001 vs 80 mg			

A capacidade do febuxostate para diminuir os níveis séricos de ácido úrico foi rápida e persistente. A redução do nível de ácido úrico para < 6,0 mg/dl (357 µmol/l) foi observada na consulta da Semana 2 e manteve-se ao longo do tratamento. Os níveis séricos médios de ácido úrico ao longo do tempo em cada grupo de tratamento dos dois estudos principais de Fase 3 são apresentados na Figura 1.

Figura 1: Níveis séricos médios de ácido úrico nos estudos principais de Fase 3 combinados



Nota: 509 doentes fizeram alopurinol 300 mg QID; 10 doentes com creatinina sérica > 1,5 e ≤2,0 mg/dl fizeram a dose de 100 mg QID. (10 dos 268 doentes do estudo APEX). Foram utilizados 240 mg de febuxostate para avaliar a segurança de febuxostate a pelo menos o dobro da dose mais elevada recomendada.

Estudo CONFIRMS: O estudo CONFIRMS foi um estudo de Fase 3, aleatorizado, controlado, de 26 semanas para avaliar a segurança e eficácia de febuxostate 40 mg e 80 mg, em comparação com alopurinol 300 mg ou 200 mg, em doentes com gota e hiperuricemia. Foram aleatorizados dois mil duzentos e sessenta e nove (2269) doentes: febuxostate 40 mg QID (n=757), febuxostate 80 mg QID (n=756), ou alopurinol 300/200 mg QID (n=756). Pelo menos 65% dos doentes tinham compromisso renal ligeiro-moderado (com depuração da creatinina de 30-89 ml/min). A profilaxia contra episódios agudos de gota foi obrigatória durante o período de 26 semanas.

A proporção de doentes com níveis séricos de urato < 6,0 mg/dl (357 μmol/l) na visita final foi de 45% para febuxostate 40 mg, 67% para febuxostate 80 mg e 42% para alopurinol 300/200 mg, respetivamente.

Objetivo primário no subgrupo de doentes com disfunção renal

O Estudo APEX avaliou a eficácia em 40 doentes com disfunção renal (ou seja, nível basal de creatinina sérica > 1,5 mg/dl e ≤2,0 mg/dl). Para os doentes com compromisso renal que foram aleatorizados para alopurinol, a dose foi limitada a 100 mg QID. O febuxostate atingiu o objetivo primário de eficácia em 44% (80 mg QID), 45% (120 mg QID) e 60% (240 mg QID) dos doentes, em comparação com 0% nos grupos de alopurinol 100 mg QID e de placebo.

Não houve diferenças clinicamente significativas na redução percentual da concentração sérica de ácido úrico em indivíduos saudáveis independentemente da respetiva função renal (58 % no grupo com função renal normal e 55% no grupo com disfunção renal grave).

Uma análise em doentes com gota e compromisso renal foi prospetivamente definida no estudo CONFIRMS e demonstrou que o febuxostate era significativamente mais eficaz na redução dos níveis séricos de urato para < 6 mg/dl em comparação com alopurinol 300 mg/200 mg em doentes com gota e compromisso renal ligeiro a moderado (65% dos doentes estudados).

Objetivo primário no subgrupo de doentes com nível sérico de ácido úrico ≥ 10 mg/dl

Cerca de 40% dos doentes (APEX e FACT combinados) tinham um valor basal de ácido úrico sérico ≥ 10 mg/dl. Neste subgrupo, o febuxostate atingiu o objetivo primário de eficácia (nível sérico de

ácido úrico < 6,0 mg/dl nas 3 últimas visitas) em 41% (80 mg QID), 48% (120 mg QID) e 66% (240 mg QID) dos doentes, em comparação com 9% no grupo de alopurinol 300 mg/100 mg QID e 0% no grupo de placebo.

No estudo CONFIRMS, a proporção de doentes que alcançou o objetivo primário de eficácia (nível sérico de ácido úrico < 6,0 mg/dl na visita final) nos doentes com um nível sérico basal de urato de $\geq$ 10 mg/dl tratados com febuxostate 40 mg QID foi de 27% (66/249), com febuxostate 80 mg QID de 49% (125/254) e com alopurinol 300 mg/200 mg QID de 31% (72/230), respetivamente.

Resultados clínicos: proporção de doentes que necessitaram de tratamento de um episódio agudo de gota

Estudo APEX: Durante o período de profilaxia de 8 semanas, uma maior proporção indivíduos no grupo de tratamento febuxostate 120 mg (36%) necessitou de tratamento para episódio agudo de gota em comparação com febuxostate 80 mg (28%), alopurinol 300 mg (23%) e placebo (20%). Os episódios agudos aumentaram após o período de profilaxia e diminuíram gradualmente ao longo do tempo. Entre 46% e 55% dos indivíduos receberam tratamento para episódios agudos de gota a partir da Semana 8 até à Semana 28. Foram observados episódios agudos de gota durante as últimas 4 semanas do estudo (Semanas 24-28) em 15% (febuxostate 80, 120 mg), 14% (alopurinol 300 mg) e 20% (placebo) dos indivíduos.

Estudo FACT: Durante o período de profilaxia de 8 semanas, uma maior proporção indivíduos no grupo de tratamento febuxostate 120 mg (36%) necessitou de tratamento para episódio agudo de gota em comparação com ambos os grupos de tratamento febuxostate 80 mg (22%) e alopurinol 300 mg (21%). Após o período de profilaxia de 8 semanas, as incidências de episódios agudos aumentaram e diminuíram gradualmente ao longo do tempo (64% e 70% dos indivíduos receberam tratamento para os episódios agudos de gota a partir da Semana 8 até à 52). Foram observados episódios agudos de gota durante as últimas 4 semanas do estudo (semanas 49-52) em 6-8% (febuxostate 80 mg, 120 mg) e 11% (alopurinol 300 mg) dos indivíduos.

A proporção de indivíduos que necessitaram de tratamento de um episódio agudo de gota (estudos APEX e FACT) foi numericamente inferior nos grupos que atingiram uma média de nível sérico pós-basal de urato < 6,0 mg/dl, < 5,0 mg/dl ou < 4,0 mg/dl em comparação com o grupo que atingiu um nível sérico pós-basal de urato $\geq$ 6,0 mg/dl durante as últimas 32 semanas do período de tratamento (intervalos da Semana 20 – Semana 24 à Semana 49 - 52).

Durante o estudo CONFIRMS, a percentagem de doentes que necessitou de tratamento para episódios agudos de gota (Dia 1 até ao Mês 6) foi de 31% e 25% para os grupos febuxostate 80 mg e alopurinol, respetivamente. Não foi observada diferença na proporção de doentes que necessitou de tratamento para episódios agudos de gota entre os grupos febuxostate 80 mg e 40 mg.

Estudos de extensão aberta, de longo prazo

Estudo EXCEL (C02-021): O estudo Excel foi um estudo de extensão de segurança aberto de Fase 3, multicêntrico, aleatorizado, controlado com alopurinol, de três anos, para doentes que tinham completado os estudos principais de Fase 3 (APEX ou FACT). Foram envolvidos 1086 doentes: febuxostate 80 mg QID (n=649), febuxostate 120 mg QID (n=292) e alopurinol 300/100 mg QID (n=145). Cerca de 69 % dos doentes não necessitou alteração de tratamento para atingir um tratamento final estável. Os doentes com 3 níveis consecutivos de ácido úrico sérico > 6,0 mg/dl foram retirados. Os níveis de urato sérico mantiveram-se ao longo do tempo (i.e. 91% e 93% dos doentes no tratamento inicial com febuxostate 80 mg e 120 mg, respetivamente, tiveram níveis de ácido úrico sérico < 6 mg/dl no Mês 36).

Três anos de dados mostraram uma diminuição da incidência de episódios agudos de gota com menos de 4% dos doentes a requerer tratamento devido a um episódio agudo (isto é, mais de 96% dos doentes não necessitou de tratamento de um episódio agudo) no Mês 16-24 e no Mês 30-36. 46% e 38% dos doentes em tratamento final estável com febuxostate 80 ou 120 mg QID, respetivamente, tiveram resolução completa dos tofos primários evidentes desde o início até à Visita Final.

O estudo FOCUS (TMX-01-005) foi um estudo de extensão de segurança aberto de Fase 2, multicêntrico, de 5 anos, em doentes que tinham completado 4 semanas de febuxostate em dupla ocultação no estudo TMX-00-004. Foram envolvidos 116 doentes que receberam inicialmente febuxostate 80 mg QID. 62 % dos doentes não necessitou de ajuste de dose para manter o nível sérico de ácido úrico <6 mg/dl e 38 % dos doentes necessitou de um ajuste de dose para alcançar a dose final estável.

A proporção de doentes com níveis séricos <6,0 mg/dl (357 µmol/l) na visita final foi superior a 80% (81-100%) em cada dose de febuxostate.

Durante os estudos clínicos de fase 3, observaram-se anomalias ligeiras nos testes de função hepática em doentes tratados com febuxostate (5,0%). Estas taxas foram semelhantes às notificadas com alopurinol (4,2%) (ver secção 4.4). Observaram-se valores aumentados de TSH (> 5,5 µUI/ml) em doentes a fazer tratamento prolongado com febuxostate (5,5%) e em doentes a fazer alopurinol (5,8%) nos estudos abertos a longo prazo (ver secção 4.4).

Síndrome de Lise Tumoral

A eficácia e a segurança de febuxostate na prevenção e tratamento do Síndrome de Lise Tumoral foram avaliadas no estudo FLORENCE (FLO-01). Febuxostate demonstrou uma actividade superior e mais rápida na redução de uratos em comparação com o alopurinol.

O ensaio FLORENCE foi o ensaio principal de fase III, randomizado (1:1), duplamente cego, que comparou febuxostate 120 mg uma vez por dia com alopurinol 200 a 600 mg por dia (dose diária média de alopurinol [$\pm$ desvio padrão]: 349,7 $\pm$ 112,90 mg) em termos do controlo do nível sérico de ácido úrico. Os doentes elegíveis tinham de ser candidatos ao tratamento com alopurinol ou sem acesso ao rasburicase. Os *endpoints* primários foram a área sob a curva de ácido úrico sérico (AAC AUs₁₋₈) e a alteração no nível de creatinina sérica (Cs), ambas desde o nível basal até ao Dia 8. Foram incluídos 346 doentes com neoplasias hematológicas submetidos a quimioterapia e em risco intermédio / elevado de Síndrome de Lise Tumoral. A AAC AUs₁₋₈ média (mg x h/dL) foi significativamente mais baixa com febuxostate (514,0 $\pm$ 225,71 vs 708,0 $\pm$ 234,42; diferença dos mínimos quadrados: -196.794 [intervalo de confiança 95%: -238.600; -154.988]; p <0001). Além disso, o nível médio de ácido úrico foi significativamente mais baixo com febuxostate desde as primeiras 24 horas de tratamento e em qualquer ponto no tempo seguinte. Não ocorreu qualquer diferença significativa na alteração da creatinina sérica média (%) entre febuxostate e o alopurinol (-0,83 $\pm$ 26,98 vs -4,92 $\pm$ 16,70 respetivamente; diferença dos mínimos quadrados: 4.0970 [intervalo de confiança 95%: -0.6467; 8.8406]; p=0.0903). Relativamente aos *endpoints* secundários não foi detetada qualquer diferença significativa em termos de incidência de SLT laboratorial (8,1% e 9,2% nos braços febuxostate e alopurinol, respetivamente; risco relativo: 0.875 [intervalo de confiança 95%: 0.4408; 1.7369]; p=0.8488) ou SLT clínica (1,7% e 1,2% nos braços febuxostate e alopurinol, respetivamente; risco relativo: 0.994 [intervalo de confiança 95%: 0.9691; 1.0199]; p=1.0000). A incidência global de sinais e sintomas e reações adversas ao fármaco emergentes com o tratamento foi de 67,6% vs 64,7% e 6,4% vs 6,4% com febuxostate e alopurinol respectivamente. No estudo FLORENCE o febuxostate demonstrou um controlo superior do nível de ácido úrico sérico em comparação com o alopurinol em doentes programados para receber este último. Não estão atualmente disponíveis dados da comparação de febuxostate com rasburicase.

A eficácia e segurança do febuxostate não foram estabelecidas em doentes com SLT agudo grave, por ex. em doentes que falharam outras terapêuticas redutoras de uratos.

Estudos de longo prazo pós-comercialização

O estudo CARES consistiu num estudo multicêntrico, aleatorizado, com dupla ocultação, de não inferioridade comparando os resultados CV com febuxostate versus alopurinol em doentes com gota e história de doença CV major incluindo EM, hospitalização por angina instável, procedimento de revascularização coronária ou cerebral, acidente vascular cerebral, hospitalização ataque isquémico transitório, doença vascular periférica ou diabetes mellitus com evidência de doença microvascular ou macrovascular. Para atingir a AUA inferior a 6 mg/dL, a dose de febuxostate foi titulada de 40 mg até 80 mg (independentemente da função renal) e a dose de alopurinol foi titulada em incrementos de

100 mg de 300 a 600 mg em doentes com função renal normal e insuficiência renal ligeira e de 200 a 400 mg em doentes com insuficiência renal moderada.

O parâmetro de avaliação primário no CARES foi o tempo para a primeira ocorrência de MACE, um composto de EM não fatal, acidente vascular cerebral não fatal, morte CV e angina instável com revascularização coronária de urgência.

Os parâmetros de avaliação (primário e secundário) foram analisados de acordo com a análise de intenção de tratar (ITT), incluindo todos os indivíduos que foram aleatorizados e tomaram pelo menos uma dose de medicação em estudo em dupla ocultação.

No total 56,6% dos doentes interromperam prematuramente o tratamento em estudo 45% dos pacientes não completaram todas as visitas no âmbito do ensaio.

No total 6190 doentes foram seguidos por uma média de 32 meses e a duração média da exposição foi de 728 dias para doentes no grupo de febuxostate (n= 3098) e 719 dias no grupo de alopurinol (n= 3092).

O parâmetro de avaliação primário MACE ocorreu em taxas semelhantes nos grupos de tratamento com febuxostate e com alopurinol (10,8% vs. 10,4% dos doentes, respetivamente; *hazard ratio* [HR] 1,03; intervalo de confiança [IC] a 95% repetido bilateral 0,89-1,21).

Na análise dos componentes individuais de MACE (parâmetro de avaliação secundário), a taxa de morte CV foi significativamente superior com febuxostate do que com alopurinol (4,3% vs. 3,2% dos doentes; HR 1,34; IC a 95% 1,03-1,73). A taxa de outros acontecimentos MACE foi semelhante nos grupos febuxostate e alopurinol, designadamente, EM não fatal (3,6% vs. 3,8% dos doentes; HR 0,93; IC a 95% 0,72-1,21), AVC não fatal (2,3% vs. 2,3% dos doentes; HR 1,01; IC a 95% 0,73-1,41) e revascularização coronária urgente devido a angina instável (1,6% vs. 1,8% dos doentes; HR 0,86; IC a 95% 0,59-1,26). A taxa de mortalidade por todas as causas também foi significativamente superior com febuxostate face ao alopurinol (7,8% vs. 6,4% dos doentes; HR 1,22; IC a 95% 1,01-1,47), tendo, principalmente, sido provocada pela maior taxa de morte CV nesse grupo (ver secção 4.4).

Taxas de hospitalização adjudicada por insuficiência cardíaca, hospitalizações por arritmias não associadas à isquemia, eventos tromboembólicos venosos e hospitalização por ataques isquémicos transitórios foram comparáveis para febuxostate e alopurinol.

O estudo FAST foi um estudo prospetivo, aleatorizado, aberto e cego cujo objetivo consistiu na comparação do perfil de segurança CV do febuxostate versus alopurinol em doentes com hiperuricémia crónica (em condições onde já tinha ocorrido deposição de urato) e fatores de risco CV (ou seja, doentes com 60 anos ou mais e com, pelo menos, um outro fator de risco CV). Os doentes elegíveis receberam tratamento com alopurinol antes da aleatorização e foram realizados ajustes de dose quando necessário, de acordo com a avaliação clínica, as recomendações EULAR e a posologia aprovada. No final da fase de introdução do alopurinol, doentes com um nível sérico de ácido úrico <0,36 mmol/L (<6 mg/dL) ou que receberam a dose máxima tolerada ou a dose máxima aprovada para o alopurinol foram aleatorizados numa proporção de 1:1 para receberem tratamento com febuxostate ou alopurinol. O objetivo primário do estudo FAST foi o tempo decorrido até à primeira ocorrência de qualquer evento incluído nos objetivos finais compostos do *Antiplatelet Trialists' Collaborative* (APTC) que incluiu: i) hospitalização por enfarte do miocárdio não-fatal/biomarcador positivo da síndrome coronária aguda (SCA); ii) AVC não-fatal; iii) morte devido a evento CV. A análise primária foi baseada na abordagem em tratamento.

No total, 6128 doentes foram aleatorizados, 3063 com febuxostate e 3065 com alopurinol. Na análise primária em tratamento, o febuxostate não foi inferior ao alopurinol na incidência do objetivo primário, o que ocorreu em 172 doentes (1.72/100) tratados com febuxostate comparativamente a 241 doentes (2.05/100) tratados com alopurinol, com um RR ajustado 0,85 (95% IC: 0,70, 1,03), $p < 0,001$. A análise em tratamento relativa ao objetivo primário no subgrupo de doentes com história de enfarte do miocárdio, AVC ou SCA não demonstrou haver diferenças significativas entre os grupos de tratamento: havia 65 (9,5%) doentes com eventos no grupo do febuxostate e 83 (11,8%) doentes com eventos no grupo do alopurinol; RR ajustado 1,02 (95% IC: 0,74-1,42); $p = 0,202$.

O tratamento com febuxostate não foi associado a um aumento da morte CV ou morte por todas as causas, em geral ou no subgrupo de doentes com antecedentes de enfarte do miocárdio, AVC ou SCA. No total, houve um menor número de mortes no grupo do febuxostate (62 mortes CV e 108 mortes por todas as causas) do que no grupo do alopurinol (82 mortes CV e 174 mortes por todas as causas).

Houve uma maior redução dos níveis de ácido úrico no tratamento com febuxostate comparativamente ao tratamento com alopurinol.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Em indivíduos saudáveis, as concentrações plasmáticas máximas ($C_{\text{máx}}$) e a área sob a curva da concentração plasmática vs tempo (AUC) do febuxostate aumentaram proporcionalmente à dose após doses únicas e múltiplas de 10 mg a 120 mg. Com doses entre 120 mg e 300 mg, observa-se um aumento mais acentuado na AUC do que o proporcional à dose do febuxostate. Não há uma acumulação apreciável quando se administram doses de 10 mg a 240 mg a cada 24 horas. O febuxostate tem uma semivida de eliminação terminal média aparente ($t_{1/2}$) de cerca de 5 a 8 horas.

Foram realizadas análises de farmacocinética/farmacodinâmica na população em 211 doentes com hiperuricemia e gota, tratados com febuxostate 40-240 mg QID. Em geral, os parâmetros farmacocinéticos do febuxostate estimados por estas análises são consistentes com os obtidos a partir de indivíduos saudáveis, o que indica que os indivíduos saudáveis são representativos para a avaliação farmacocinética/farmacodinâmica na população de doentes com gota.

Absorção

O febuxostate é rapidamente ($t_{\text{máx}}$ de 1,0-1,5 h) e bem (pelo menos 84%) absorvido. Após a administração de doses únicas ou múltiplas de 80 e 120 mg por via oral uma vez ao dia, a $C_{\text{máx}}$ é de cerca de 2,8-3,2 $\mu\text{g/ml}$ e de 5,0-5,3 $\mu\text{g/ml}$, respetivamente. Não foi estudada a biodisponibilidade absoluta da formulação de febuxostate em comprimidos.

Após a administração oral de doses múltiplas de 80 mg uma vez ao dia, ou de uma dose única de 120 mg com uma refeição de teor lipídico elevado, houve uma redução de 49% e 38% da $C_{\text{máx}}$ e uma redução de 18% e 16% da AUC, respetivamente. Contudo, não se observou uma alteração clinicamente significativa da redução percentual da concentração sérica de ácido úrico, quando analisada (dose múltipla de 80 mg). Por conseguinte, o febuxostate pode tomar-se independentemente da ingestão de alimentos.

Distribuição

O volume de distribuição aparente no estado de equilíbrio (V_{ss}/F) do febuxostate varia entre 29 a 75 l após administração oral de doses de 10-300 mg. A ligação do febuxostate às proteínas plasmáticas é de cerca de 99,2% (sobretudo à albumina) e é constante ao longo do intervalo de concentrações atingido com as doses de 80 e 120 mg. A ligação dos metabolitos ativos às proteínas plasmáticas varia de cerca de 82% a 91%.

Biotransformação

O febuxostate é extensivamente metabolizado por conjugação através do sistema enzimático da uridina difosfato glucuronosiltransferase (UDPGT) e oxidação pelo sistema do citocromo P450 (CYP). Foram identificados quatro metabolitos hidroxilo farmacologicamente ativos, dos quais três surgem no plasma humano. Os estudos *in vitro* com microsomas hepáticos humanos mostraram que estes metabolitos oxidativos são formados sobretudo através do CYP1A1, CYP1A2, CYP2C8 ou CYP2C9 e que o glucuronido de febuxostate é formado sobretudo através do UGT 1A1, 1A8 e 1A9.

Eliminação

O febuxostate é eliminado pelas vias hepática e renal. Após a administração oral de uma dose de 80 mg de febuxostate marcado com ^{14}C , cerca de 49% da dose foi recuperada na urina sob a forma de febuxostate inalterado (3%), acil glucoronido da substância ativa (30%), metabolitos oxidativos conhecidos e respetivos conjugados (13%) e outros metabolitos desconhecidos (3%). Adicionalmente à excreção urinária, cerca de 45% da dose foi recuperada nas fezes sob a forma de febuxostate

inalterado (12%), acil glucoronido da substância ativa (1%), metabolitos oxidativos conhecidos e respetivos conjugados (25%) e outros metabolitos desconhecidos (7%).

Disfunção renal

Após a administração de doses múltiplas de 80 mg de febuxostate a doentes com disfunção renal ligeira, moderada ou grave, a $C_{\max}$ do febuxostate não se alterou relativamente a indivíduos com função renal normal. A AUC total média do febuxostate aumentou cerca de 1,8 vezes, de 7,5 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ no grupo com função renal normal até 13,2 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ no grupo com disfunção renal grave. A $C_{\max}$ e a AUC dos metabolitos ativos aumentou até 2 e 4 vezes, respetivamente. Contudo, não é necessário um ajuste de dose em doentes com disfunção renal ligeira ou moderada.

Disfunção hepática

Após a administração de doses múltiplas de 80 mg de febuxostate a doentes com disfunção hepática ligeira (Classe A de Child-Pugh) ou moderada (Classe B de Child-Pugh), a $C_{\max}$ e a AUC do febuxostate e respetivos metabolitos não se alterou de forma significativa em comparação com indivíduos com função hepática normal. Não foram realizados estudos em doentes com disfunção hepática grave (Classe C de Child-Pugh).

Idade

Não se observaram alterações significativas da AUC do febuxostate ou dos respetivos metabolitos após a administração de doses múltiplas de febuxostate por via oral em idosos, em comparação com indivíduos saudáveis mais jovens.

Sexo

Após a administração oral de doses múltiplas de febuxostate, a $C_{\max}$ e a AUC foram, respetivamente, 24% e 12% mais elevadas nas mulheres do que nos homens. Contudo, os valores da $C_{\max}$ e da AUC corrigidos para o peso foram semelhantes entre ambos os sexos. Não é necessário um ajuste de dose com base no sexo.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

De uma forma geral foram observados efeitos em estudos não clínicos a partir de níveis de exposição excessivos em relação ao nível máximo de exposição humana.

A modelagem farmacocinética e a simulação de dados em ratos sugerem que, quando coadministrado com febuxostate, a dose clínica de mercaptopurina/azatioprina deve ser reduzida para 20% ou menos da dose anteriormente prescrita, a fim de evitar possíveis efeitos hematológicos (ver secções 4.4 e 4.5).

Carcinogénese, mutagénese, diminuição da fertilidade

Em ratos macho, apenas se encontrou um aumento estatisticamente significativo dos tumores da bexiga (papiloma e carcinoma de células transicionais) em associação com cálculos de xantina no grupo de dose elevada, a cerca de 11 vezes a exposição humana. Não houve aumento significativo em qualquer outro tipo de tumor, quer nos machos quer nas fêmeas de ratinhos ou ratos. Estes achados são considerados como sendo uma consequência do metabolismo das purinas e da composição da urina específicos da espécie, sem relevância para o uso clínico.

Uma bateria padronizada de testes de genotoxicidade não revelou quaisquer efeitos genotóxicos biologicamente pertinentes do febuxostate.

Doses orais de até 48 mg/kg/dia de febuxostate mostraram não afetar a fertilidade nem o desempenho reprodutivo de ratos macho e fêmea.

Não houve evidência de diminuição da fertilidade, efeitos teratogénicos ou danos para o feto devido ao febuxostate. Houve toxicidade materna com doses elevadas, acompanhada por uma redução no índice de desmame e desenvolvimento reduzido na descendência em ratos a cerca de 4,3 vezes a exposição humana. Os estudos teratológicos, efetuados em ratas grávidas a cerca de 4,3 vezes e em coelhas prenhes a cerca de 13 vezes a exposição humana não revelaram quaisquer efeitos teratogénicos.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Núcleo do comprimido

Lactose mono-hidratada
Celulose microcristalina
Hidroxipropilcelulose
Croscarmellose sódica
Sílica coloidal hidratada
Estearato de magnésio

Revestimento do comprimido

Álcool polivinílico
Macrogol 3350
Dióxido de titânio (E171)
Talco
Óxido de ferro amarelo (E172)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blister (PVC/PVDC/PVC//Al) de 14, 28, 56 ou 84 comprimidos revestidos por película, em caixa.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Não existem requisitos especiais de eliminação.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Eslovénia

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

14 comprimidos revestidos: EU/1/18/1347/005
28 comprimidos revestidos: EU/1/18/1347/006
56 comprimidos revestidos: EU/1/18/1347/007
84 comprimidos revestidos: EU/1/18/1347/008

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO / RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 28 de março de 2019.
Data da última renovação: 7 de dezembro de 2023.

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no *site* da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela libertação do lote

KRKA, d.d., Novo mesto
Šmarješka cesta 6
8501 Novo mesto
Eslovénia

TAD Pharma GmbH
Heinz-Lohmann-Straße 5
27472 Cuxhaven
Alemanha

O folheto informativo que acompanha o medicamento tem de mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote em causa.

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento sujeito a receita médica.

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

- **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

- **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

ANEXO III

ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**CAIXA****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Febuxostate Krka 80 mg comprimidos revestidos por película

febuxostate

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 80 mg de febuxostate.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose (mono-hidratada).

Consulte o folheto informativo para obter mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

comprimido revestido por película

14 comprimidos revestidos por película

28 comprimidos revestidos por película

56 comprimidos revestidos por película

84 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via oral

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Eslovénia

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

14 comprimidos revestidos por película: EU/1/18/1347/001

28 comprimidos revestidos por película: EU/1/18/1347/002

56 comprimidos revestidos por película: EU/1/18/1347/003

84 comprimidos revestidos por película: EU/1/18/1347/004

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Febuxostate Krka 80 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**CAIXA****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Febuxostate Krka 120 mg comprimidos revestidos por película

febuxostate

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 120 mg de febuxostate.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose (mono-hidratada).

Consulte o folheto informativo para obter mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

comprimido revestido por película

14 comprimidos revestidos por película

28 comprimidos revestidos por película

56 comprimidos revestidos por película

84 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via oral

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Eslovénia

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

14 comprimidos revestidos por película: EU/1/18/1347/005

28 comprimidos revestidos por película: EU/1/18/1347/006

56 comprimidos revestidos por película: EU/1/18/1347/007

84 comprimidos revestidos por película: EU/1/18/1347/008

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Febuxostate Krka 120 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS
CONTENTORAS**

BLISTER (PVC/PVDC/PVC//Al)

1. NOME DO MEDICAMENTO

Febuxostate Krka 80 mg comprimidos

febuxostate

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

KRKA

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTRAS

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS
CONTENTORAS**

BLISTER (PVC/PVDC/PVC//Al)

1. NOME DO MEDICAMENTO

Febuxostate Krka 120 mg comprimidos

febuxostate

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

KRKA

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTRAS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

Febuxostate Krka 80 mg comprimidos revestidos por película **Febuxostate Krka 120 mg comprimidos revestidos por película** febuxostate

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Febuxostate Krka e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Febuxostate Krka
3. Como tomar Febuxostate Krka
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Febuxostate Krka
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Febuxostate Krka e para que é utilizado

Os comprimidos Febuxostate Krka contêm a substância ativa febuxostate e são utilizados para tratar a gota, a qual está associada a um excesso de um composto químico chamado ácido úrico (urato) no organismo. Nalgumas pessoas, a quantidade de ácido úrico acumula-se no sangue e pode tornar-se demasiado elevada para permanecer solúvel. Quando isto acontece, podem formar-se cristais de urato nas articulações e nos rins, bem como em redor dos mesmos. Estes cristais podem causar dor súbita e intensa vermelhidão e inchaço numa articulação (o que é conhecido como ataque de gota). Se for deixado sem tratamento, podem formar-se depósitos maiores, chamados tofos nas articulações e em redor das mesmas. Estes tofos podem danificar as articulações e os ossos.

O Febuxostate Krka atua reduzindo os níveis de ácido úrico. Ao manter os níveis de ácido úrico baixos com a toma de Febuxostate Krka uma vez ao dia todos os dias, impede a acumulação dos cristais e, ao longo do tempo, reduz os sintomas. Ao manter os níveis de ácido úrico suficientemente baixos durante um período suficientemente prolongado pode também diminuir o tamanho dos tofos.

Febuxostate Krka 120 mg comprimidos são também utilizados para tratar e prevenir níveis sanguíneos elevados de ácido úrico que podem ocorrer quando começa a receber quimioterapia para cancro no sangue.

Quando é administrada a quimioterapia as células cancerosas são destruídas e os níveis de ácido úrico no sangue aumentam, a menos que a formação de ácido úrico seja evitada.

Febuxostate Krka é para adultos.

2. O que precisa de saber antes de tomar Febuxostate Krka

Não tome Febuxostate Krka

- Se tem alergia ao febuxostate ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de começar a tomar Febuxostate Krka:

- Se tem, ou já teve, problemas de coração, insuficiência cardíaca ou acidente vascular cerebral,
- Se tem, ou já teve, problemas de rins e/ou reação alérgica grave ao alopurinol (um medicamento usado para o tratamento da gota),
- Se tem, ou já teve, doença hepática ou anomalias nos testes de função hepática,
- Se está a fazer tratamento para os níveis elevados de ácido úrico em resultado de síndrome de Lesch-Nyhan (uma doença rara hereditária em que há demasiado ácido úrico no sangue),
- Se tem problemas de tiroide.

Se tiver reações alérgicas ao Febuxostate Krka, pare de tomar este medicamento (ver também a secção 4). Possíveis sintomas de reações alérgicas podem ser:

- erupção na pele incluindo formas graves (ex. vesículas, nódulos, erupção com comichão, esfoliativa), comichão,
- inchaço dos membros ou face,
- dificuldades em respirar,
- febre com nódulos linfáticos aumentados,
- mas também situações alérgicas com risco de vida com paragem cardíaca e respiratória.

O seu médico pode decidir interromper definitivamente o tratamento com Febuxostate Krka.

Verificaram-se casos raros de erupções na pele com risco de vida (Síndrome de Stevens-Johnson) com o uso de febuxostate, aparecendo inicialmente como manchas avermelhadas tipo alvo, ou manchas circulares frequentemente com vesícula central no tronco. Pode também incluir úlceras na boca, garganta, nariz, órgãos genitais e conjuntivite (olhos vermelhos e inchados). A erupção pode progredir para formação de vesículas ou descamação da pele generalizadas.

Se desenvolveu Síndrome de Stevens-Johnson com o uso de febuxostate, não deve reiniciar nunca o tratamento com Febuxostate Krka. Se desenvolver uma erupção ou estes sintomas de pele, consulte imediatamente o seu médico e informe-o que está a tomar este medicamento.

Se estiver a ter um ataque de gota (um início súbito de dor intensa, sensibilidade, vermelhidão, calor e inchaço numa articulação), espere que o ataque de gota passe antes de iniciar o tratamento pela primeira vez com Febuxostate Krka.

Em algumas pessoas, os ataques de gota podem ter episódios agudos ao iniciar determinados medicamentos que controlam os níveis de ácido úrico. Nem todas as pessoas têm episódios agudos, mas poderá ter um mesmo que esteja a tomar Febuxostate Krka e sobretudo durante as primeiras semanas ou meses de tratamento. É importante continuar a tomar Febuxostate Krka mesmo que tenha um episódio agudo, uma vez que o Febuxostate Krka ainda está a atuar para reduzir o ácido úrico. Ao longo do tempo, os ataques de gota irão ocorrer com menos frequência e serão menos dolorosos se continuar a tomar Febuxostate Krka todos os dias.

O seu médico irá receitar-lhe outros medicamentos frequentemente, caso sejam necessários para ajudar a prevenir ou a tratar os sintomas dos ataques (tais como dor ou inchaço numa articulação).

Em doentes com níveis muito elevados de uratos (por ex. doentes submetidos a quimioterapia para o cancro), o tratamento com medicamentos redutores do ácido urico pode levar à deposição de xantina no trato urinário, com possíveis pedras, apesar de tal não ter sido observado em doentes tratados com febuxostate para o Síndrome de Lise Tumoral.

O seu médico poderá pedir-lhe para fazer análises ao sangue para verificar se o fígado está a funcionar normalmente.

Crianças e adolescentes

Não dê este medicamento a crianças com menos de 18 anos de idade pois a segurança e eficácia não foram estabelecidas.

Outros medicamentos e Febuxostate Krka

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente ou vier a tomar outros medicamentos.

É particularmente importante que informe o seu médico ou farmacêutico caso esteja a tomar medicamentos que contenham qualquer das substâncias seguintes, dado que estas podem interagir com Febuxostate Krka e o seu médico poderá querer tomar medidas que sejam necessárias:

- Mercaptopurina (utilizada para o tratamento de cancro).
- Azatioprina (utilizada para reduzir a resposta imunitária).
- Teofilina (utilizada para o tratamento da asma).

Gravidez e amamentação

Não se sabe se Febuxostate Krka poderá prejudicar o bebé que ainda não nasceu. Febuxostate Krka não deve ser utilizado durante a gravidez. Não se sabe se Febuxostate Krka é excretado no leite materno humano. Não deve tomar Febuxostate Krka se está a amamentar ou se estiver a planejar amamentar.

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Deve estar ciente de que poderá sentir tonturas, sonolência, visão enevoada e dormência ou uma sensação de formigamento durante o tratamento com este medicamento e não deve conduzir nem utilizar máquinas se tiver estes sintomas.

Febuxostate Krka contém lactose e sódio

Se foi informado pelo seu médico que tem intolerância a alguns açúcares, contacte-o antes de tomar este medicamento.

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por comprimido ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

3. Como tomar Febuxostate Krka

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

- A dose habitual é de um comprimido por dia. A linha da ranhura existe apenas para o ajudar a partir o comprimido, caso tenha dificuldade em engoli-lo inteiro.
- Os comprimidos devem ser ingeridos pela boca e podem ser tomados com ou sem alimentos.

Gota

Febuxostate Krka encontra-se disponível sob a forma de comprimido de 80 mg ou comprimido de 120 mg. O seu médico ter-lhe-á receitado a dose mais adequada para si.

Continue a tomar Febuxostate Krka todos os dias, mesmo se não estiver a ter um episódio agudo ou um ataque de gota.

Prevenção e tratamento de níveis elevados de ácido úrico em doentes submetidos a quimioterapia para o cancro

Febuxostate Krka está disponível como um comprimido de 120 mg.

Comece a tomar Febuxostate Krka dois dias antes da quimioterapia e continue a tomar de acordo com a indicação do seu médico. Habitualmente o tratamento é curto.

Se tomar mais Febuxostate Krka do que deveria

Na eventualidade de uma sobredosagem accidental, pergunte ao seu médico o que fazer, ou contacte as urgências mais próximas.

Caso se tenha esquecido de tomar Febuxostate Krka

Caso se esqueça de tomar uma dose de Febuxostate Krka, tome-a assim que se recordar, a menos que esteja quase na hora de tomar a sua dose seguinte: nesse caso, não tome a dose esquecida e tome a sua

dose seguinte à hora habitual. Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

Se parar de tomar Febuxostate Krka

Não pare de tomar Febuxostate Krka sem consultar o seu médico, mesmo que se sinta melhor. Se parar de tomar Febuxostate Krka, os níveis de ácido úrico poderão começar a subir e os sintomas poderão agravar-se devido à formação de novos cristais de urato nas articulações e nos rins, bem como em redor dos mesmos.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Pare de tomar este medicamento e contacte imediatamente o seu médico ou vá a serviço de urgência próximo se ocorrerem os seguintes efeitos indesejáveis raros (podem afetar até 1 em 1000 pessoas), pois pode seguir-se uma reação alérgica grave:

- reações anafiláticas, hipersensibilidade ao fármaco (ver também a secção 2 “Advertências e precauções”)
- erupções cutâneas com risco de vida, caracterizadas pela formação de vesículas e descamação da pele e revestimento interior das cavidades corporais, ex. boca e órgão genitais, úlceras dolorosas na boca e/ou áreas genitais, acompanhadas por febre, inflamação da garganta e cansaço (Síndrome de *Steven- Johnson*/ necrólise epidérmica tóxica), ou por nódulos linfáticos aumentados, aumento do fígado, hepatite (até falência hepática), aumento da contagem sanguínea de glóbulos brancos (erupção a fármacos com eosinofilia e sintomas sistémicos - síndrome DRESS) (ver secção 2)
- erupções generalizadas na pele

Os efeitos indesejáveis frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas) são:

- alterações nos resultados dos testes ao fígado
- diarreia
- dor de cabeça
- erupção na pele (incluindo vários tipos de erupção, por favor consultar as secções “pouco frequentes” e “raros”)
- náuseas
- aumento dos sintomas de gota
- inchaço localizado devido à retenção de líquidos nos tecidos (edema)
- tonturas
- falta de ar
- comichão
- dor nas extremidades, dor nos músculos/articulações
- fadiga.

Outros efeitos indesejáveis não mencionados acima estão listados abaixo.

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas):

- diminuição do apetite, alteração dos níveis de açúcar no sangue (diabetes) da qual um sintoma poderá ser sede excessiva, aumento dos níveis de gordura no sangue, aumento de peso
- perda de apetite sexual
- dificuldade em adormecer, sonolência
- dormência, formigamento, sensibilidade diminuída ou alterada (hipoestesia, hemiparesia ou parestesia), alteração do paladar, diminuição do olfacto (hiposmia)

- traçado anormal no ECG, batimentos cardíacos rápidos ou irregulares, sentir os batimentos do seu coração (palpitação)
- afrontamentos ou rubor (por ex. vermelhidão no rosto ou no pescoço), aumento da tensão arterial, sangramento (hemorragia, observada apenas em doentes a tomar quimioterapia para perturbações no sangue)
- tosse, desconforto ou dor no peito, inflamação da passagem nasal e/ou garganta (infecção do trato respiratório superior), bronquite, infecção do trato respiratório inferior
- boca seca, dor/desconforto abdominal ou gases, dor abdominal alta, azia/indigestão, prisão de ventre, eliminação mais frequente de fezes, vômitos, desconforto no estômago
- erupção cutânea pruriginosa, urticária, inflamação da pele, descoloração da pele, pequenas manchas vermelhas ou púrpuras na pele, pequenas manchas planas vermelhas na pele, área vermelha, plana na pele, coberta por pequenos inchaços confluentes, erupção, áreas de vermelhidão e manchas na pele, aumento da sudorese, suores noturnos, alopecia, vermelhidão da pele (eritema), psoríase, eczema, outros tipos de problemas de pele
- câimbra muscular, fraqueza muscular, bursite ou artrite (inflamação das articulações, geralmente acompanhada de dor, inchaço e/ou rigidez), dor nas costas, espasmos musculares, rigidez dos músculos e/ou articulações
- sangue na urina, micção frequente anormal, alterações nos testes à urina (aumento do nível de proteínas na urina), redução da capacidade dos rins em funcionarem adequadamente, infecção do trato urinário
- dor no peito, desconforto no peito
- pedras na vesícula biliar ou nos ductos biliares (colelitíase)
- aumento do nível sanguíneo da hormona estimuladora da tiróide (TSH)
- alterações sanguíneas ou da quantidade de glóbulos ou plaquetas (alterações nos resultados das análises ao sangue)
- pedras nos rins
- dificuldades de ereção
- diminuição da atividade da glândula tiroideia
- visão embaçada, alterações da visão
- zumbido nos ouvidos
- rinorreia
- ulceração da boca
- inflamação do pâncreas: os sintomas frequentes são dor abdominal, náuseas e vômitos
- necessidade urgente de urinar
- dor
- mal-estar
- aumento do INR
- contusão
- inchaço do lábio.

Raros (podem afetar até 1 em 1000 pessoas):

- lesão muscular, uma ocorrência que em ocasiões raras, pode ser grave. Pode causar problemas musculares e, principalmente, se, ao mesmo tempo, não se sentir bem ou tiver uma temperatura elevada, pode ter sido causado por uma degradação muscular anormal. Contacte o seu médico imediatamente se sentir dor muscular, sensibilidade ou fraqueza
- inchaço grave das camadas mais profundas da pele, especialmente ao redor dos olhos, órgãos genitais, mãos, pés ou língua, com possibilidade de respiração difícil súbita
- febre elevada associada a erupção na pele tipo sarampo, nódulos linfáticos aumentados, aumento do fígado, hepatite (até falência hepática), aumento da contagem de glóbulos brancos no sangue (leucocitose, com ou sem eosinofilia)
- vários tipos de erupção na pele (ex. com manchas brancas, com vesículas, com vesículas com pús, com descamação da pele, erupção tipo sarampo), eritema generalizado, necrose e desprendimento em bolhas da epiderme e membranas mucosas, resultando em esfoliação e possível septicemia (Síndrome de *Steven-Johnson*/necrólise epidérmica tóxica)
- nervosismo
- sensação de sede
- redução do peso, aumento do apetite, perda descontrolada do apetite (anorexia)

- contagem de glóbulos (glóbulos brancos ou vermelhos) anormalmente baixa
- alterações ou diminuição da quantidade de urina devido à inflamação dos rins (nefrite tubulointersticial)
- inflamação do fígado (hepatite)
- amarelecimento da pele (icterícia)
- infecção da bexiga
- lesão hepática
- nível aumentado da creatinofosfoquinase sanguínea (um indicador de lesão muscular)
- morte súbita cardíaca
- baixa contagem de glóbulos vermelhos (anemia)
- depressão
- distúrbios do sono
- perda do paladar
- sensação de queimadura
- vertigens
- falência circulatória
- infecção pulmonar (pneumonia)
- aftas; inflamação da boca
- perfuração gastrointestinal
- síndrome da coifa dos rotadores
- polimialgia reumática
- sensação de calor
- perda súbita da visão, devido ao bloqueio de uma artéria no olho.

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Febuxostate Krka

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem, após VAL/EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Febuxostate Krka

- A substância ativa é febuxostate.
Cada comprimido revestido por película contém 80 mg de febuxostate.
Cada comprimido revestido por película contém 120 mg de febuxostate.
- Os outros componentes são lactose mono-hidratada, celulose microcristalina, hidroxipropilcelulose, croscarmellose sódica, sílica coloidal hidratada e estearato de magnésio no núcleo do comprimido e álcool polivinílico, macrogol 3350, dióxido de titânio (E171), talco, óxido de ferro amarelo (E172) – apenas para comprimidos revestidos por película de 120 mg e óxido de ferro vermelho (E172) – apenas no revestimento dos comprimidos revestidos por película de 80 mg.

Ver secção 2 “Febuxostate Krka contém lactose e sódio”.

Qual o aspeto de Febuxostate Krka e conteúdo da embalagem

Febuxostate Krka 80 mg são comprimidos revestidos por película (comprimidos), biconvexos, ovais, de cor rosada, com ranhura numa das faces. Dimensão dos comprimidos: aproximadamente 16 mm x 8 mm. A linha da ranhura destina-se apenas a facilitar a divisão, para ajudar a deglutição e não para dividir em doses iguais.

Febuxostate Krka 120 mg são comprimidos revestidos por película (comprimidos), biconvexos, em forma de cápsula, de cor castanho amarelado, com ranhura em ambos os lados. Dimensão do comprimido: aproximadamente 19 mm x 8 mm. A linha da ranhura destina-se apenas a facilitar a divisão, para ajudar a deglutição e não para dividir em doses iguais.

Febuxostate Krka está disponível em caixas contendo blisters de 14, 28, 56 ou 84 comprimidos revestidos por película em *blisters*.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Eslovénia

Fabricante

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Eslovénia

TAD Pharma GmbH, Heinz-Lohmann-Straße 5, 27472 Cuxhaven, Alemanha

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

België/Belgique/Belgien

KRKA Belgium, SA.

Tél/Tel: + 32 (0) 487 50 73 62

Lietuva

UAB KRKA Lietuva

Tel: + 370 5 236 27 40

България

КРКА България ЕООД

Тел.: + 359 (02) 962 34 50

Luxembourg/Luxemburg

KRKA Belgium, SA.

Tél/Tel: + 32 (0) 487 50 73 62 (BE)

Česká republika

KRKA ČR, s.r.o.

Tel: + 420 (0) 221 115 150

Magyarország

KRKA Magyarország Kereskedelmi Kft.

Tel.: + 36 (1) 355 8490

Danmark

KRKA Sverige AB

Tlf: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

Malta

E. J. Busuttill Ltd.

Tel: + 356 21 445 885

Deutschland

TAD Pharma GmbH

Tel: + 49 (0) 4721 606-0

Nederland

KRKA Belgium, SA.

Tel: + 32 (0) 487 50 73 62 (BE)

Eesti

KRKA, d.d., Novo mesto Eesti filiaal

Tel: + 372 (0) 6 671 658

Norge

KRKA Sverige AB

Tlf: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

Ελλάδα

KRKA ΕΛΛΑΣ ΕΠΕ

Τηλ: + 30 2100101613

Österreich

KRKA Pharma GmbH, Wien

Tel: + 43 (0)1 66 24 300

España

KRKA Farmacéutica, S.L.

Tel: + 34 911 61 03 80

Polska

KRKA-POLSKA Sp. z o.o.

Tel.: + 48 (0)22 573 7500

France

KRKA France Eurl
Tél: + 33 (0)1 57 40 82 25

Hrvatska

KRKA - FARMA d.o.o.
Tel: + 385 1 6312 101

Ireland

KRKA Pharma Dublin, Ltd.
Tel: + 353 1 413 3710

Ísland

LYFIS ehf.
Sími: + 354 534 3500

Italia

KRKA Farmaceutici Milano S.r.l.
Tel: + 39 02 3300 8841

Κύπρος

KI.PA. (PHARMACAL) LIMITED
Τηλ: + 357 24 651 882

Latvija

KRKA Latvija SIA
Tel: + 371 6 733 86 10

Portugal

KRKA Farmacêutica, Sociedade Unipessoal Lda.
Tel: + 351 (0)21 46 43 650

România

KRKA Romania S.R.L., Bucharest
Tel: + 4 021 310 66 05

Slovenija

KRKA, d.d., Novo mesto
Tel: + 386 (0) 1 47 51 100

Slovenská republika

KRKA Slovensko, s.r.o.
Tel: + 421 (0) 2 571 04 501

Suomi/Finland

KRKA Finland Oy
Puh/Tel: + 358 20 754 5330

Sverige

KRKA Sverige AB
Tel: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

Este folheto foi revisto pela última vez em

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no *site* da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.