

## RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

<b>Nombre del producto:</b>	FEBUXOSTAT-NAN 80 mg
<b>Forma farmacéutica:</b>	Comprimido recubierto
<b>Fortaleza:</b>	80 mg
<b>Presentación:</b>	Estuche por 2 blísteres OPA-AL-PVC/AL con 14 comprimidos recubiertos cada uno.
<b>Titular del Registro Sanitario, ciudad, país:</b>	EMPRESA UNITARIA DE PRODUCCIÓN REPUBLICANA "ACADEMPHARM", Minsk, República de Belarús.
<b>Fabricante (es) del producto, ciudad (es), país (es):</b>	EMPRESA UNITARIA DE PRODUCCIÓN REPUBLICANA "ACADEMPHARM", Minsk, República de Belarús. Producto terminado.
<b>Número de Registro Sanitario:</b>	047-25D3
<b>Fecha de Inscripción:</b>	11 de abril de 2025
<b>Composición:</b>	Cada comprimido recubierto contiene:
	Febuxostato 80,0 mg
	Lactosa monohidratada 76,5 mg
	Amarillo "sunset" (E172) 0,415 mg
<b>Plazo de validez:</b>	24 meses
<b>Condiciones de almacenamiento:</b>	No requiere condiciones especiales de almacenamiento.

### Indicaciones terapéuticas:

Tratamiento de la hiperuricemia crónica en afecciones acompañadas de depósito de cristales de urato (en presencia de tofos y/o artritis gotosa, incluidos antecedentes de artritis gotosa).

Tratamiento y prevención de la hiperuricemia en pacientes adultos con tratamiento citostático para la hemoblastosis con riesgo de riesgo moderado a alto de desarrollar síndrome de desintegración tumoral.

Febuxostat-NAN está indicado para su uso en adultos.

### Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes del medicamento;  
Embarazo y lactancia;  
Menores de 18 años.

### Precauciones:

Enfermedades cardiovasculares

No se recomienda el uso de febuxostat-NAN en pacientes con enfermedad cardiovascular grave previamente diagnosticada (por ejemplo, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular o angina inestable) a menos que no haya terapias alternativas disponibles. En los estudios APEX y FACT, en el grupo de febuxostat general en comparación con el grupo de alopurinol, los investigadores informaron un aumento en el número de anomalías cardiovasculares de GCAAT (criterios de valoración en el grupo de coanálisis de antiagregantes plaquetarios (GCAAT), incluida la muerte cardiovascular, el infarto de miocardio no mortal, el accidente cerebrovascular no mortal) (1,3 en comparación con 0,3 eventos por 100 pacientes-año (PL)), a diferencia del estudio CONFIRMS (véase la sección 5.1 para una descripción detallada del estudio). La incidencia de trastornos cardiovasculares notificada por los investigadores en los estudios combinados de fase 3 (APEX, FACT y CONFIRMS) fue de 0,7 en comparación con una incidencia de 0,6 casos por cada 100 pacientes-año. En estudios a largo plazo a gran escala, la incidencia de deterioro cardiovascular de HCAAT informada por los investigadores fue de 1,2 y 0,6 eventos por 100 pacientes-año para febuxostat y alopurinol, respectivamente. Las diferencias no fueron estadísticamente significativas y no hubo relación causal entre estos trastornos y el febuxostat. Como factores de riesgo en estos pacientes, se reveló la presencia de enfermedades que surgieron a partir de aterosclerosis y/o infarto de miocardio, o insuficiencia cardíaca congestiva en la anamnesis. En el estudio CARES posterior a la comercialización, la incidencia de eventos cardiovasculares adversos graves fue similar en los pacientes que tomaban febuxostat en comparación con los pacientes tratados con alopurinol, pero se observó una mayor incidencia de muerte cardiovascular (4,3 % frente a 3,2 % de los pacientes; IC del 95 %: 1,03-1,73).

#### Enfermedades hepáticas

En los ensayos clínicos combinados de fase III con febuxostat, el 5,0% de los pacientes presentaron insuficiencia hepática leve. Por lo tanto, se recomienda que se evalúe la función hepática antes de prescribir febuxostat y luego regularmente durante el tratamiento si está indicado.

#### Enfermedades de la tiroides

En estudios abiertos de extensión a largo plazo, se notificó un aumento de la TSH (>5,5 µUI/mL) en pacientes tratados con febuxostat durante mucho tiempo. (5,5%). Febuxostat-NAN debe administrarse con precaución a pacientes con deterioro de la función tiroidea.

### **Advertencias especiales y precauciones de uso:**

#### Alergia/hipersensibilidad al medicamento

Durante la vigilancia posterior a la comercialización, ha habido informes raros de reacciones alérgicas/hipersensibilidad graves, incluido el síndrome de Stevens-Johnson potencialmente mortal, necrólisis epidérmica tóxica y reacción/shock anafiláctico agudo. En la mayoría de los casos, estas reacciones ocurren durante el primer mes de tratamiento con febuxostat. Algunos de estos pacientes, pero no todos, han reportado la presencia de insuficiencia renal y/o hipersensibilidad previa al alopurinol. En algunos casos, en las reacciones graves de hipersensibilidad, incluido el síndrome de reacción a medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), la fiebre, los cambios en los análisis de sangre, los riñones o el hígado estuvieron involucrados en el proceso patológico.

Los pacientes deben ser informados de los signos y síntomas y deben ser vigilados de cerca para detectar síntomas de reacciones alérgicas/hipersensibilidad (ver sección 4.4). El tratamiento con febuxostat debe interrumpirse inmediatamente en caso de reacciones alérgicas/hipersensibilidad graves, incluido el síndrome de Stevens-Johnson, que mejora el pronóstico de retirada precoz del fármaco. Si un paciente experimenta una reacción alérgica/hipersensibilidad, incluyendo el síndrome de Stevens-Johnson y una reacción/shock anafiláctico agudo, no debe volver a tomar febuxostat.

#### Exacerbación (ataque) de la gota

El tratamiento con febuxostat debe iniciarse solo después del alivio de la exacerbación de la gota. Febuxostat-NAN puede provocar ataques de gota al inicio del tratamiento debido a un

cambio en la concentración de ácido úrico, que se acompaña de la liberación de urato de los depósitos de tejidos (ver sección "Efectos secundarios"). Al inicio del tratamiento con febuxostat, se recomienda prescribir AINE o colchicina durante al menos 6 meses para prevenir los ataques de gota (ver sección "Dosis y vía de administración").

Si se desarrolla un ataque mientras toma febuxostat, se debe continuar el tratamiento. Al mismo tiempo, se debe llevar a cabo un tratamiento adecuado de la exacerbación de la gota. Con el uso prolongado de febuxostat, la frecuencia y la gravedad de los ataques de gota disminuyen.

#### Deposición de xantina

En pacientes con formación acelerada de urato (por ejemplo, neoplasias malignas o síndrome de Lesch-Nyhan), en casos raros, es posible un aumento significativo de la concentración absoluta de xantinas en la orina, acompañada de su depósito en el tracto urinario. Debido a la experiencia limitada con febuxostat en esta afección, no está indicado en pacientes con síndrome de Lesch-Nyhan.

#### Mercaptopurina/azatioprina

No se recomienda el uso de febuxostat-NAN en pacientes que reciben mercaptopurina/azatioprina porque la inhibición de la xantina oxidasa puede provocar un aumento de las concentraciones plasmáticas y un aumento de la toxicidad. No se han realizado estudios para estudiar las interacciones farmacológicas en humanos.

Sobre la base de modelos preclínicos, en el caso de uso concomitante de febuxostat, la dosis de mercaptopurina/azatioprina debe reducirse al 20% o menos de la dosis prescrita previamente para evitar posibles efectos sobre el sistema hematopoyético (ver sección Advertencias y Precauciones).

Pacientes que se han sometido a un trasplante de órganos

No se recomienda el uso de febuxostat en pacientes sometidos a trasplante de órganos debido a la falta de experiencia.

#### Teofilina

No se observó ninguna interacción farmacocinética cuando se utilizó una dosis única de 80 mg de febuxostat y 400 mg de teofilina simultáneamente en voluntarios sanos (ver sección Advertencias y Precauciones). Por lo tanto, el uso concomitante de febuxostat 80 mg y teofilina no conlleva el riesgo de aumentar las concentraciones plasmáticas de teofilina. No se ha estudiado el uso concomitante de febuxostat 120 mg y teofilina.

#### Excipientes

Febuxostat-NAN contiene lactosa, por lo que no debe utilizarse en pacientes con enfermedades hereditarias tan raras como intolerancia a la lactosa, síndrome de deficiencia de lactasa o síndrome de malabsorción de glucosa-galactosa.

### **Efectos indeseables:**

#### Información general sobre el perfil de seguridad

Las reacciones adversas más frecuentes en pacientes con gota durante el uso de febuxostat según los resultados de los estudios clínicos y según el seguimiento postcomercialización fueron: ataque de gota, deterioro de la función hepática, diarrea, náuseas, cefalea, erupción cutánea y edema. En la mayoría de los casos, estos fenómenos se caracterizaron por una gravedad leve o moderada. Durante el período de vigilancia posterior a la comercialización, se han notificado casos raros de reacciones de hipersensibilidad al febuxostat, acompañadas en algunos casos de síntomas sistémicos.

#### Lista de reacciones adversas

Las reacciones adversas se presentan según las clases de sistemas de órganos y la frecuencia de aparición: frecuentes ( $\geq 1/100$  pero  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1000$  pero  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10000$  pero  $< 1/1000$ ).

La incidencia de reacciones adversas se basa en los datos de los estudios clínicos y la experiencia posterior a la comercialización en pacientes con gota.

#### Trastornos de la sangre y del sistema linfático:

Raros: pancitopenia, trombocitopenia, agranulocitosis\*.

Trastornos del sistema inmunitario:

Raros: reacciones anafilácticas\*, hipersensibilidad al medicamento\*.

Trastornos endocrinos:

Poco frecuentes: aumento de la concentración plasmática de hormona estimulante de la tiroides.

Trastornos oculares:

Raros - visión borrosa.

Trastornos metabólicos y nutricionales:

Frecuentes\*\*\* – ataques de gota;

Poco frecuentes – diabetes mellitus, hiperlipidemia, disminución del apetito, aumento de peso;

Raros – pérdida de peso, aumento del apetito, anorexia.

Trastornos mentales:

Poco frecuentes: disminución de la libido, insomnio;

Raros: nerviosismo.

Trastornos del sistema nervioso:

Comunes: dolor de cabeza;

Poco frecuentes: mareos, parestesia, hemiparesia, somnolencia, cambio en la percepción del gusto, hipoestesia, hiposmia (sentido del olfato debilitado).

Trastornos del órgano auditivo y del laberinto:

Raros – tinnitus.

Trastornos cardíacos:

Poco frecuentes: fibrilación auricular, palpitaciones, cambios en el ECG, bloqueo de rama izquierda (ver sección "Síndrome de disgregación tumoral"), taquicardia sinusal (ver sección "Síndrome de disgregación tumoral"); raros: muerte cardíaca súbita\*.

Trastornos vasculares:

Poco frecuentes: aumento de la presión arterial, enrojecimiento de la sangre en la cara, sensación de calor, hemorragia (ver sección "Síndrome de desintegración tumoral").

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

Poco frecuentes: disnea, bronquitis, infecciones del tracto respiratorio superior, tos.

Trastornos gastrointestinales:

Frecuentes: diarrea\*\*, náuseas;

Poco frecuentes: dolor abdominal, hinchazón, enfermedad por reflujo gastroesofágico, vómitos, mucosa oral seca, fenómenos dispépticos, estreñimiento, deposiciones frecuentes, flatulencias, molestias abdominales;

Raras: pancreatitis, estomatitis ulcerosa.

Trastornos hepáticos y del tracto biliar:

Frecuentes: alteración de la función hepática\*\*;

Poco frecuentes: colelitiasis;

Raros: hepatitis, ictericia\*, daño hepático\*.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Comunes: erupción cutánea (incluidos varios tipos de erupción que se mencionan a continuación con menor frecuencia);

Poco frecuentes: dermatitis, urticaria, picazón en la piel, decoloración de la piel, lesiones cutáneas, petequias, erupción macular, erupción maculopapular, erupción papular;

Raros: epidérmicos tóxicos necrólisis\*, síndrome de Stevens-Johnson\*, angioedema\*, reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos\*, erupción generalizada grave\*, eritema, erupción exfoliativa, erupción folicular, erupción vesicular, erupción pustulosa, erupción pruriginosa\*, erupción eritematosa, erupción similar al sarampión, alopecia, hiperhidrosis.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo:

Poco frecuentes: artralgia, artritis, mialgia, dolor musculoesquelético, debilidad muscular, espasmo muscular, tensión muscular, bursitis;

Raros: rabdomiólisis\*, rigidez articular, rigidez del músculo esquelético.

Trastornos renales y del tracto urinario:

Poco frecuentes: insuficiencia renal, nefrolitiasis, hematuria, polaquiuria, proteinuria;

Raros: nefritis tubulointersticial\*, urgencia para orinar.

Trastornos del sistema reproductivo y de la glándula mamaria:

Poco frecuentes: disfunción eréctil.

Trastornos generales y trastornos en el lugar de la inyección:

Comunes: hinchazón;

Poco frecuentes: aumento de la fatiga, dolor en el pecho, malestar en el pecho;

Raros: sed.

Efectos sobre los resultados de las pruebas de laboratorio e instrumentales:

Poco frecuentes: aumento de la actividad de la amilasa en sangre, disminución del recuento de plaquetas, disminución del recuento de glóbulos blancos, disminución del recuento de linfocitos, aumento del contenido de creatina en sangre, aumento de la creatinina en sangre, disminución de la hemoglobina, aumento de la concentración de urea en la sangre, aumento de la concentración de triglicéridos en la sangre, aumento de la concentración de colesterol en la sangre, disminución del hematocrito, aumento actividad de lactato deshidrogenasa en la sangre, aumento del contenido de potasio en la sangre;

Raros: aumento de la concentración de glucosa en plasma, prolongación del tiempo de tromboplastina parcial activada, disminución del número de eritrocitos, aumento de la actividad de la fosfatasa alcalina en el plasma sanguíneo\*.

\* Reacciones adversas observadas durante la vigilancia post-comercialización.

\*\* La diarrea no infecciosa y las anomalías hepáticas observadas en los estudios de fase III fueron más comunes con el uso concomitante de colchicina.

Para obtener más información sobre el desarrollo de ataques agudos de gota, consulte la sección Precauciones.

Descripción de las reacciones adversas individuales

En el período posterior a la comercialización, ha habido informes raros de reacciones alérgicas graves (reacciones de hipersensibilidad), incluido el síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, reacciones anafilácticas/shock. El síndrome de Stevens-Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica se caracterizan por la aparición de una erupción cutánea progresiva combinada con lesiones ampollosas de la piel o las membranas mucosas, así como irritación ocular. Las reacciones de hipersensibilidad al febuxostat también pueden presentarse con los siguientes síntomas: reacciones cutáneas caracterizadas por erupciones maculopapulares infiltrativas; erupción generalizada o exfoliativa, así como lesiones cutáneas, edema facial, fiebre, trastornos hematopoyéticos como trombocitopenia y eosinofilia, y afectación de uno o más órganos (hígado y riñones, incluida la nefritis tubulointersticial) (ver sección Advertencias y Precauciones).

Los ataques de gota generalmente se observan poco después del inicio del tratamiento y durante los primeros meses de terapia. Posteriormente, la frecuencia de los ataques disminuye. Se recomienda para prevenir el desarrollo de ataques agudos de gota.

Síndrome de desintegración tumoral

Resumen del perfil de seguridad

En el ensayo aleatorizado doble ciego de fase 3 FLORENCE (FLO-01), que comparó febuxostat y alopurinol (346 pacientes que recibieron quimioterapia para enfermedades hematológicas malignas con un riesgo moderado a alto de desarrollar síndrome de desintegración tumoral), solo 22 (6,4%) pacientes en general tuvieron reacciones adversas, es decir, 11 (6,4%) pacientes en cada grupo de tratamiento. La mayoría de las reacciones adversas fueron de leves a moderadas.

En general, el ensayo FLORENCE no reveló ningún problema de seguridad, además de la experiencia previa con febuxostat en pacientes con gota, con la excepción de las tres reacciones adversas siguientes.

Trastornos cardíacos:

Poco frecuentes: bloqueo de rama izquierda, taquicardia sinusal.

Trastornos vasculares:

Poco frecuentes: sangrado.

## **Posología y modo de administración:**

### Dosificación

#### Gota

La dosis recomendada de febuxostat es de 80 mg una vez al día con o sin alimentos. Si la concentración de ácido úrico en el suero sanguíneo supera los 6 mg/dL (357 µmol/L) después de 2-4 semanas, la dosis del fármaco puede aumentarse a 120 mg una vez al día.

La disminución de la concentración de ácido úrico en el suero sanguíneo se produce en el contexto del uso de febuxostat con bastante rapidez, lo que permite la redeterminación de la concentración de ácido úrico en 2 semanas desde el inicio de la toma del fármaco. El objetivo del tratamiento es reducir y mantener la concentración de ácido úrico en el suero sanguíneo a un nivel inferior a 6 mg/dL (357 µmol/L).

La duración recomendada de la prevención de los ataques de gota es de al menos 6 meses.

#### Síndrome de desintegración tumoral

La dosis oral recomendada de febuxostat es de 120 mg una vez al día, con o sin alimentos.

El febuxostat debe iniciarse dos días antes del inicio de la terapia citotóxica y continuarse durante al menos 7 días; sin embargo, la duración de la terapia puede extenderse a 9 días, según la duración de la quimioterapia y la evaluación clínica.

#### Grupos especiales de pacientes

##### Pacientes de edad avanzada

En pacientes de edad avanzada, no es necesario cambiar la dosis (ver sección Advertencias y Precauciones).

##### Deterioro de la función renal

En pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min, ver sección Advertencias y Precauciones)), la eficacia y la seguridad de febuxostat no se han estudiado suficientemente.

En pacientes con insuficiencia renal leve a moderada, no es necesario ajustar la dosis.

##### Deterioro de la función hepática

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

Gota: en la insuficiencia hepática leve, la dosis recomendada del fármaco es de 80 mg. La experiencia con el fármaco en la función hepática moderada es limitada.

Síndrome de desintegración tumoral: solo se excluyeron del ensayo clínico de fase III (FLORENCE) a los pacientes con insuficiencia hepática grave. No fue necesario ajustar la dosis en función de la función hepática para los pacientes incluidos en el ensayo.

#### Niños

No se ha establecido la seguridad y eficacia de febuxostat en niños y adolescentes menores de 18 años. No se dispone de datos relevantes.

#### Forma de administración

Para administración oral.

El febuxostat-NAN se toma por vía oral con o sin alimentos.

## **Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:**

### Mercaptopurina/azatioprina

Dado el mecanismo de acción de febuxostat (inhibición de la xantina oxidasa), no se recomienda la coadministración. La inhibición de la xantina oxidasa por febuxostat puede conducir a un aumento de la concentración de mercaptopurina, azatioprina en el plasma sanguíneo y a un aumento de su efecto tóxico. No se han realizado estudios en humanos sobre la interacción de febuxostat con sustancias (distintas de la teofilina) metabolizadas con xantina oxidasa.

Sobre la base de modelos preclínicos, en el caso de uso concomitante de febuxostat, la dosis de mercaptopurina/azatioprina debe reducirse al 20% o menos de la dosis prescrita previamente para evitar posibles efectos sobre el sistema hematopoyético (ver sección Advertencias y Precauciones).

No se han investigado interacciones farmacológicas entre febuxostat y otros fármacos citostáticos. En el ensayo pivotal para el síndrome de desintegración tumoral, los pacientes con múltiples regímenes de quimioterapia, incluso anticuerpos monoclonales, recibieron febuxostat en una dosis de 120 mg. Por lo tanto, no se puede descartar una posible interacción de febuxostat con quimioterapia citotóxica concomitante.

#### Sustratos isoenzimáticos de rosiglitazona/CYP2C8

Según los datos *in vitro*, febuxostat es un inhibidor débil de la isoenzima CYP2C8. En voluntarios sanos, no se observaron cambios en los parámetros farmacocinéticos de la rosiglitazona y su metabolito N-dimetil rosiglitazona en voluntarios sanos con el uso concomitante de 120 mg de febuxostat una vez al día y una dosis única de 4 mg de rosiglitazona, lo que indica la ausencia de propiedades de febuxostat de un inhibidor de la isoenzima CYP2C8 *in vivo*. No es necesario ajustar la dosis cuando se utilizan febuxostat y rosiglitazona (u otros sustratos del CYP2C8) concomitantemente.

#### Teofilina

Se llevó a cabo un estudio de febuxostat en sujetos sanos para evaluar si la inhibición de la xantina oxidasa podría ir acompañada de un aumento de las concentraciones sanguíneas de teofilina (como se ha informado para otros inhibidores de la xantina oxidasa). Una dosis de 80 mg y teofilina no requiere precauciones especiales. No se ha estudiado el uso concomitante de febuxostat 120 mg y teofilina.

#### Naproxeno y otros inhibidores de la glucuronidación

El metabolismo de febuxostat depende de la actividad de las enzimas uridina difosfato glucuroniltransferasa (UDPGT). Los fármacos que inhiben el proceso de glucuronidación, por ejemplo, los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y el probenecid, teóricamente pueden afectar a la eliminación de febuxostat. En voluntarios sanos, el uso concomitante de febuxostat y naproxeno a una dosis de 250 mg dos veces al día mostró un aumento del 28% en febuxostat C<sub>max</sub>, un 41% de AUC y un 26% en t<sub>1/2</sub>. En los ensayos clínicos, el uso concomitante de febuxostat y naproxeno u otros AINE/inhibidores de la COX-2 no se asoció con un aumento clínicamente significativo en la incidencia de eventos adversos.

No es necesario ajustar la dosis cuando se utilizan febuxostat y naproxeno concomitantemente.

#### Inductores de glucuronidación

El uso concomitante de febuxostat con potentes inductores de glucuronidación puede aumentar su metabolismo y reducir su eficacia. En caso de uso simultáneo, es necesario controlar la concentración de ácido úrico en el suero sanguíneo 1-2 semanas después del inicio de la terapia. En caso de retirada del inductor de glucuronidación, es posible un aumento de la concentración plasmática de febuxostat.

#### Colchicina/Indometacina/Hidroclorotiazida/Warfarina

El febuxostat puede utilizarse concomitantemente con colchicina o indometacina sin ajuste de dosis.

Además, no es necesario ajustar la dosis de febuxostat cuando se utiliza concomitantemente con hidroclorotiazida.

En caso de uso concomitante de febuxostat con warfarina, no es necesario ajustar la dosis de warfarina. El uso concomitante de febuxostat (80 mg o 120 mg una vez al día) con warfarina no tuvo ningún efecto sobre la farmacocinética de warfarina en voluntarios sanos.

El uso concomitante con febuxostat tampoco tuvo ningún efecto sobre el cociente normalizado internacional y la actividad del factor VII.

#### Sustratos de desipramina/CYP2D6

Según los datos obtenidos *in vitro*, febuxostat es un inhibidor débil de la isoenzima CYP2D6. En un estudio en voluntarios sanos, se observó un aumento del 22% en el AUC de la desipramina (un sustrato de la isoenzima CYP2D6) durante el uso de febuxostat a una dosis de 120 mg una vez al día, lo que indica un efecto inhibidor débil del febuxostat sobre la isoenzima CYP2D6 *in vivo*. Por lo tanto, no es necesario ajustar la dosis cuando se utilizan sustratos de febuxostat y CYP2D6 concomitantemente.

#### Antiácidos

Cuando se utilizó concomitantemente con antiácidos que contenían hidróxido de magnesio o hidróxido de aluminio, hubo una disminución en la absorción de febuxostat (aproximadamente 1 hora) y una disminución en C<sub>max</sub> en un 32%, pero el AUC de febuxostat no cambió significativamente. Por lo tanto, febuxostat puede tomarse concomitantemente con antiácidos.

### **Uso en Embarazo y lactancia:**

#### **Embarazo**

La experiencia limitada con febuxostat durante el embarazo indica que no hay efectos adversos sobre el embarazo y la salud fetal/neonatal. En estudios con animales, no hubo efectos secundarios directos o indirectos del fármaco en el curso del embarazo, el desarrollo embrionario/fetal y el proceso de parto. Se desconoce el riesgo potencial para los seres humanos. En este sentido, el uso de febuxostat está contraindicado durante el embarazo.

#### **Lactancia**

Se desconoce si el febuxostat se excreta en la leche materna humana. En estudios con animales, se ha observado que el principio activo pasa a la leche materna y tiene un efecto negativo en el desarrollo de los recién nacidos lactantes. Por lo tanto, no se puede descartar un riesgo para los bebés. En este sentido, febuxostat está contraindicado durante la lactancia.

#### **Fertilidad**

Los estudios de fertilidad animal en los que se utilizó el fármaco a dosis de hasta 48 mg/kg/día no han encontrado un efecto adverso dependiente de la dosis sobre la fertilidad (ver sección Preclínica y seguridad). Se desconoce el efecto del febuxostat sobre la función reproductiva en los seres humanos.

### **Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:**

Se han notificado casos de somnolencia, mareos, parestesias y visión borrosa durante el tratamiento con febuxostat. Por lo tanto, se aconseja a los pacientes que reciben febuxostat que tengan cuidado con respecto a la conducción, el mantenimiento de la maquinaria y otras actividades potencialmente peligrosas hasta que estén firmemente convencidos de que febuxostat no interferirá con estas actividades.

### **Sobredosis:**

En caso de sobredosis de drogas, está indicado el tratamiento sintomático y de soporte.

### **Propiedades farmacodinámicas:**

Código ATC: M04AA03

Grupo farmacoterapéutico: M: Sistema muscoesquelético; M04: Preparados antigotosos; M04A: Preparados antigotosos; M04AA: Preparados que inhiben la producción de ácido úrico

#### **Mecanismo de acción**

El ácido úrico es el producto final del metabolismo de las purinas en los seres humanos y se forma por la siguiente reacción: hipoxantina → xantina → ácido úrico. En ambas etapas de esta reacción, la xantina oxidasa actúa como catalizador. El febuxostat es un derivado del 2-ariltiazol. Su acción terapéutica se basa en la reducción de las concentraciones séricas de ácido úrico mediante la inhibición selectiva de la xantina oxidasa inhibidor de la xantina oxidasa (NP-SIXO), su K<sub>i</sub> (constante de inhibición) *in vitro* es inferior a 1 nM. Se ha demostrado que el febuxostat inhibe significativamente la actividad de las formas oxidadas y reducidas de la xantina oxidasa. A concentraciones terapéuticas, febuxostat no tiene ningún efecto sobre otras enzimas implicadas en el metabolismo de las purinas o pirimidinas, como

la guanina desaminasa, la hipoxantina guanina fosforribosiltransferasa, la orotatofosforribosil transferasa, orotidina monofosfato descarboxilasa o purina nucleósido fosforilasa.

#### Eficacia clínica y seguridad

La eficacia de febuxostat se confirmó en la fase 3 de los tres estudios pivotaes (los dos estudios pivotaes APEX y FACT y el estudio adicional CONFIRMS que se describe a continuación), que incluyeron a 4101 pacientes con hiperuricemia y gota. En cada uno de estos estudios pivotaes de fase 3, febuxostat fue más eficaz para reducir y mantener las concentraciones séricas de ácido úrico en comparación con el alopurinol. El criterio principal de valoración de la eficacia en ambos estudios fue la proporción de pacientes con una concentración de ácido úrico sérico menor o igual a 6,0 mg/dl (357  $\mu$ mol/l) en los últimos tres meses. En el estudio adicional de fase 3 CONFIRMS, cuyos resultados estuvieron disponibles después de la primera autorización de comercialización de febuxostat, el criterio principal de valoración de la eficacia fue la proporción de pacientes con una concentración de ácido úrico sérico inferior o igual a 6,0 mg/dl en la última visita. Estos estudios no incluyeron a pacientes que se habían sometido a un trasplante de órganos.

Estudio APEX: El Estudio de Eficacia de Alopurinol y Placebo de Febuxostat (APEX) fue un estudio aleatorizado, doble ciego y multicéntrico con una duración de 28 semanas. Se aleatorizaron un total de 1072 pacientes: placebo (n=134), febuxostat 80 mg una vez al día/día (n=267), febuxostat 120 mg una vez al día/día (n=269), febuxostat 240 mg una vez al día/día (n=134) o alopurinol 300 mg una vez al día/día (n=258) para pacientes con una concentración basal de creatinina sérica de  $\leq 1,5$  mg/dL o 100 mg una vez al día (n=10) para pacientes con una concentración basal de creatinina sérica de  $> 1,5$  mg/dL y  $\leq 2,0$  mg/dl). Para evaluar la seguridad, se administró febuxostat a una dosis de 240 mg (2 veces la dosis máxima recomendada).

El estudio APEX mostró una ventaja estadísticamente significativa de febuxostat 80 mg una vez al día y febuxostat 120 mg una vez al día en comparación con alopurinol 300 mg (n = 258)/100 mg (n = 10) en la reducción de las concentraciones séricas de ácido úrico por debajo de 6 mg/dL (357  $\mu$ mol/L).

Estudio FACT: El estudio de eficacia de fase 3 del Ensayo Controlado de Allopurinol (FACT) de Febuxostat fue un estudio aleatorizado, doble ciego y multicéntrico con una duración de 52 semanas. Se aleatorizaron 760 pacientes: febuxostat 80 mg una vez al día/día (n=256), febuxostat 120 mg una vez al día/día (n=251) o alopurinol 300 mg una vez al día/día (n=253).

El estudio FACT mostró una ventaja estadísticamente significativa de febuxostat 80 mg una vez al día y febuxostat 120 mg una vez al día en comparación con alopurinol a la dosis habitual de 300 mg para reducir y mantener las concentraciones séricas de ácido úrico por debajo de 6 mg/dL (357  $\mu$ mol/L).

El febuxostat redujo rápidamente la concentración sérica de ácido úrico, y este efecto persistió durante mucho tiempo. Se observó una disminución en las concentraciones séricas de ácido úrico  $< 6,0$  mg/dL (357  $\mu$ mol/L) ya en la segunda semana del estudio y continuó durante todo el tratamiento.

El estudio CONFIRMS: El estudio CONFIRMS fue un estudio aleatorizado y controlado de fase 3, de 26 semanas de duración, que se llevó a cabo para evaluar la seguridad y eficacia de febuxostat a dosis de 40 mg y 80 mg en comparación con alopurinol a dosis de 300 mg y 200 mg en pacientes con gota e hiperuricemia. Se aleatorizaron 2269 pacientes: febuxostat 40 mg una vez al día/día (n=757), febuxostat 80 mg una vez al día/día (n=756) o alopurinol 300/200 mg una vez al día (n=756). Al menos el 65% de los pacientes presentaban insuficiencia renal leve a moderada (con aclaramiento de creatinina de 30-89 ml/min). La profilaxis de la gota fue obligatoria durante más de 26 semanas.

La proporción de pacientes con una concentración sérica de ácido úrico  $< 6,0$  mg/dL (357  $\mu$ mol/L) en la última visita fue del 45% para febuxostat 40 mg, del 67% para febuxostat 80 mg y del 42% para alopurinol 300/200 mg, respectivamente.

**Propiedades farmacocinéticas (Absorción, distribución, biotransformación, eliminación):**

En voluntarios sanos, la concentración plasmática máxima (C<sub>max</sub>) y el área bajo la curva de concentración-tiempo (AUC) para febuxostat aumentaron de manera proporcional a la dosis después de dosis únicas y múltiples del fármaco en dosis que oscilaron entre 10 mg y 120 mg. Cuando se administra en dosis de 10 mg-240 mg cada 24 horas, no se ha observado acumulación del fármaco. La vida media aparente de eliminación terminal (t<sub>1/2</sub>) del febuxostat es de aproximadamente 5-8 horas.

Los parámetros farmacocinéticos en pacientes con hiperuricemia y gota tratados con febuxostat fueron comparables a los de voluntarios sanos.

#### Absorción

Después de la administración oral, febuxostat se absorbe rápidamente (t<sub>max</sub> 1,0-1,5 horas) y bien (al menos 84%). Con dosis orales únicas o múltiples de febuxostat en dosis de 80 mg o 120 mg una vez al día, la C<sub>max</sub> es de aproximadamente 2,8-3,2 µg/mL y 5,0-5,3 µg/mL, respectivamente. No se ha estudiado la biodisponibilidad absoluta de los comprimidos de febuxostat.

Con dosis múltiples de 80 mg una vez al día o dosis únicas de 120 mg en combinación con alimentos grasos, la C<sub>max</sub> disminuye en un 49% y un 38%, respectivamente, y el AUC en un 18% y un 16%, respectivamente. Sin embargo, esto no se acompaña de un cambio clínicamente significativo en el grado de disminución de la concentración sérica de ácido úrico (con dosis múltiples de 80 mg). Por lo tanto, febuxostat se puede tomar con o sin alimentos.

#### Distribución

El volumen aparente de distribución en estado estacionario (V<sub>ss</sub>/F) de febuxostat oscila entre 29 y 75 L después de la administración oral a una dosis de 10-300 mg. La unión a proteínas plasmáticas (principalmente albúmina) es del 99,2% y no cambia con los aumentos de dosis de 80 mg a 120 mg. Para los metabolitos activos, la unión a proteínas plasmáticas oscila entre el 82% y el 91%.

#### Biotransformación

El febuxostat experimenta un metabolismo activo por conjugación de la uridina difosfato glucuronil transferasa (UGT) y oxidación de la enzima citocromo P450 (CYP). Se han descrito un total de cuatro metabolitos hidroxilo farmacológicamente activos de febuxostat, tres de los cuales se encuentran en el plasma humano. En estudios *in vitro* En los microsomas hepáticos humanos, se ha demostrado que estos metabolitos oxidados están formados principalmente por CYP1A1, CYP1A2, CYP2C8 o CYP2C9, mientras que el glucurónido de febuxostat está formado principalmente por UGT 1A1, 1A8 y 1A9.

#### Eliminación

Tras la administración oral de febuxostat marcado con el radioisótopo <sup>14</sup>C a una dosis de 80 mg, aproximadamente el 49% se excretó en la orina como febuxostato inalterado (3%), el ingrediente activo acil glucurónido (30%), metabolitos oxidados conocidos y sus conjugados (13%) y otros metabolitos desconocidos (3%). Además de la excreción renal, aproximadamente el 45% se excretó en las heces como febuxostato inalterado (12%), acilglucurónido del principio activo (1%), metabolitos oxidados conocidos y sus conjugados (25%) y otros metabolitos desconocidos (7%).

#### Deterioro de la función renal

Con dosis múltiples de febuxostat a 80 mg, no se observaron cambios en la C<sub>max</sub> de febuxostat en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave en comparación con los pacientes con función renal normal. El AUC total medio de febuxostat aumentó aproximadamente 1,8 veces, de 7,5 µg·h/mL en pacientes con función renal normal a 13,2 µg·h/mL en pacientes con insuficiencia renal grave. y el AUC de los metabolitos activos aumentó 2 y 4 veces, respectivamente. Por lo tanto, en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada, no es necesario ajustar la dosis del fármaco.

#### Deterioro de la función hepática

No se observaron cambios significativos en la C<sub>max</sub> y el AUC de febuxostat y sus metabolitos con dosis múltiples de febuxostat 80 mg en pacientes con insuficiencia hepática leve (Clase A de Child-Pugh) o moderada (Clase B de Child-Pugh) en comparación con

pacientes con función hepática normal. No se han realizado estudios del fármaco en pacientes con insuficiencia hepática grave (Clase C de Child-Pugh).

Edad

Con la administración oral múltiple de febuxostat, no se observaron cambios significativos en el AUC de febuxostat y sus metabolitos en pacientes de edad avanzada en comparación con voluntarios jóvenes sanos.

Piso

Con la administración oral múltiple de febuxostat, la  $C_{max}$  y el AUC de febuxostat fueron un 24% y un 12% más altos en las mujeres que en los hombres, respectivamente, sin embargo, los valores de  $C_{max}$  y AUC ajustados por peso fueron similares para ambos grupos.

**Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:**

Cualquier medicamento o desperdicio no utilizado debe eliminarse de acuerdo con los requisitos locales.

**Fecha de aprobación/ revisión del texto:** 11 de abril de 2025.