FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Febuxostat MABO 80 mg comprimidos recubiertos con película EFG.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 80 mg de febuxostat equivalente a 82,28 mg de hemihidrato de febuxostat.

Excipiente(s) con efecto conocido
Cada comprimido contiene 76,68 mg de lactosa (como monohidrato)

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos recubiertos con película (comprimidos).

Comprimidos de color amarillo claro o amarillo, recubiertos con película, en forma de cápsula, con el número "80" grabado en una de las caras y liso en el otro, con dimensiones 16.5 mm x 7.0 mm ± 5%.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Febuxostat MABO 80 mg está indicado en el tratamiento de la hiperuricemia crónica en situaciones en las que ya se ha producido depósito de urato (incluyendo los antecedentes o la presencia de tofos y/o artritis gotosa).

Febuxostat MABO está indicado en adultos.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

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

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

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

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

Insuficiencia renal
No se han evaluado completamente la eficacia y la seguridad en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min, ver sección 5.2).
No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada.

Insuficiencia hepática

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

No se ha estudiado la eficacia y la seguridad de febuxostat en pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child Pugh).
La dosis recomendada en pacientes con insuficiencia hepática leve es de 80 mg. La información disponible en pacientes con insuficiencia hepática moderada es limitada.

Población pediátrica
No se ha establecido la seguridad y eficacia de febuxostat en niños de edad inferior a 18 años. No se dispone de datos.

Forma de administración
Vía oral.
Febuxostat MABO se debe tragar y se puede tomar con o sin alimentos.

4.3. Contraindicaciones

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

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

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

Alergia/ Hipersensibilidad al medicamento
En la experiencia post-comercialización se han notificado raros casos de reacciones alérgicas/ de hipersensibilidad graves, incluyendo Síndrome de Stevens-Johnson potencialmente fatal, Necrolisis epidérmica tóxica y reacciones anafilácticas agudas/ shock. En la mayoría de los casos, estas reacciones ocurrieron durante el primer mes de tratamiento con febuxostat. En algunos, pero no en todos estos pacientes, se notificó alteración de la función renal y/o hipersensibilidad previa a alopurinol. En algunos casos, estas reacciones de hipersensibilidad graves, incluyendo hipersensibilidad a medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos (síndrome de DRESS) se asociaron a fiebre, alteraciones hematológicas, de la función renal o hepática. Se debe advertir a los pacientes acerca de los signos y síntomas y controlar estrechamente la aparición de síntomas de reacciones alérgicas/ de hipersensibilidad (ver sección 4.8). El tratamiento con febuxostat se debe interrumpir inmediatamente si aparecen reacciones alérgicas/ de hipersensibilidad graves, incluyendo el Síndrome de Stevens-Johnson, ya que una retirada temprana del medicamento está asociada a un mejor pronóstico. Si el paciente ha desarrollado reacciones alérgicas/ de hipersensibilidad incluyendo síndrome de Stevens-Johnson y reacciones anafilácticas agudas/ shock, no se debe reiniciar en ningún momento el tratamiento con febuxostat.

Crisis agudas de gota (exacerbación de la gota)
En caso de crisis aguda de gota, el tratamiento con febuxostat no debe iniciarse hasta que dicha crisis se haya resuelto por completo. Pueden producirse crisis gotosas al inicio del tratamiento debido al cambio de

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

la concentración de ácido úrico en suero, lo que provoca la movilización del urato de los depósitos tisulares (ver secciones 4.8 y 5.1). Se recomienda administrar al inicio del tratamiento con febuxostat una profilaxis contra las exacerbaciones de al menos 6 meses con un AINE o con colchicina (ver sección 4.2).
Si se produce una crisis gotosa durante el tratamiento con febuxostat, éste no debe interrumpirse. La crisis se tratará al mismo tiempo, del modo más adecuado para el paciente. El tratamiento continuo con febuxostat reduce la frecuencia y la intensidad de las crisis de gota.

Depósito de xantina
En pacientes en los que la producción de urato está muy incrementada (por ejemplo, tumor maligno y su tratamiento, síndrome de Lesch-Nyhan), la concentración absoluta de xantina en la orina podría, en casos raros, aumentar lo suficiente para que se produjesen depósitos en las vías urinarias.

No se recomienda el tratamiento con febuxostat en estas poblaciones debido a la falta de experiencia.

Mercaptopurina/azatioprina
No se recomienda administrar febuxostat a pacientes tratados de forma concomitante con mercaptopurina/azatioprina. Si no se puede evitar la combinación, se debe realizar un control estricto del paciente. Se recomienda reducir la dosis de mercaptopurina o azatioprina para evitar posibles efectos hematológicos (ver sección 4.5).

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

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

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

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

Advertencias sobre excipientes
Los comprimidos de febuxostat contienen lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Los comprimidos de febuxostat contienen sodio. Este medicamento contiene menos de 23 mg de sodio (1 mmol) por comprimido; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Mercaptopurina/azatioprina

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Dado el mecanismo de acción de febuxostat sobre la inhibición de la XO, no se recomienda su uso concomitante. La inhibición de la XO por febuxostat puede ocasionar un aumento de las concentraciones plasmáticas de estos medicamentos, dando lugar a toxicidad (ver sección 4.4). No se han realizado estudios de interacciones farmacológicas de febuxostat con medicamentos que se metabolizan por la XO.
No se han realizado estudios de interacciones farmacológicas de febuxostat con quimioterápicos citotóxicos.

Por tanto, no hay datos disponibles sobre la seguridad de febuxostat durante el tratamiento con citotóxicos.

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

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

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

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

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

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

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

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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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

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

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

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

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

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

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8. Reacciones adversas

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

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

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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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

Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Raras Pancitopenia, trombocitopenia
Trastornos del sistema inmunológico	Raras Reacciones anafilácticas*, reacciones de hipersensibilidad al medicamento*
Trastornos endocrinos	Poco frecuentes Aumento de la TSH en sangre
Trastornos oculares	Raras Visión borrosa
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Frecuentes*** Crisis agudas de gota Poco frecuentes Diabetes mellitus, hiperlipidemia,disminución del apetito, aumento de peso Raras Disminución de peso, aumento del apetito, anorexia
Trastornos psiquiátricos	Poco frecuentes Disminución de la libido, insomnio Raras Nerviosismo
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes Cefalea Poco frecuentes Mareos, parestesia, hemiparesis, somnolencia, alteración del gusto, hipoestesia, hiposmia
Trastornos del oído y del laberinto	Raras Tinnitus
Trastornos cardiacos	Poco frecuentes Fibrilación auricular, palpitaciones, ECG anormal
Trastornos vasculares	Poco frecuentes Hipertensión, rubor, sofocos
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Poco frecuentes Disnea, bronquitis, infección del tracto respiratorio superior, tos
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes Diarrea**, náuseas Poco frecuentes: Dolor abdominal, distensión abdominal, reflujo gastroesofágico, vómitos, sequedad de boca, dispepsia, estreñimiento, deposiciones frecuentes, flatulencia, malestar gastrointestinal Raras Pancreatitis, úlceras bucales

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Trastornos hepatobiliares	Frecuentes Anomalías en las pruebas de la función hepática (PFH)** Poco frecuentes Colelitiasis Raras Hepatitis, ictericia*, daño hepático*
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes Erupción (incluyendo varios tipos de erupción, notificadas con menor frecuencia, ver abajo) Poco frecuentes Dermatitis, urticaria, prurito, decoloración de la piel, lesiones en la piel, petequias, erupción macular, erupción maculopapular, erupción papular Raras Necrolisis epidérmica tóxica*, Síndrome de Stevens-Johnson*, angioedema*, hipersensibilidad a medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos*, erupción generalizada (grave)*, eritema, erupción exfoliativa, erupción folicular, erupción vesicular, erupción pustular, erupción pruriginosa*, erupción eritematosa, erupción morbiliforme, alopecia, hiperhidrosis
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Poco frecuentes Artralgia, artritis, mialgia, dolor musculoesquelético, debilidad muscular, espasmos musculares, tirantez muscular, bursitis Raras Rabdomiolisis*, rigidez en las articulaciones, rigidez músculo esquelético
Trastornos renales y urinarios	Poco frecuentes Insuficiencia renal, nefrolitiasis, hematuria, polaquiuria, proteinuria Raras Nefritis túbulo-intersticial*, urgencia miccional
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Poco frecuentes Disfunción eréctil
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuentes Edema Poco frecuentes Fatiga, dolor en el pecho, malestar en el pecho Raras Sed

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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

* Reacciones adversas observadas en la experiencia post-comercialización
** Diarrea de causa no infecciosa asociada al tratamiento y anomalías en las pruebas de la función hepática en los ensayos combinados de fase 3 son síntomas más frecuentes en pacientes tratados al mismo tiempo con colchicina.
*** Para las incidencias de crisis agudas de gota en los ensayos individuales aleatorizados controlados de fase 3, ver sección 5.1.

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

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

Notificación de sospechas de reacciones adversas
Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: https://www.notificaram.es .

4.9. Sobredosis

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

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Preparado antigotoso, preparados que inhiben la producción de ácido úrico; código ATC: M04AA03

Mecanismo de acción

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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

Eficacia clínica y seguridad

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

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

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

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

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

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

Tabla 2

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

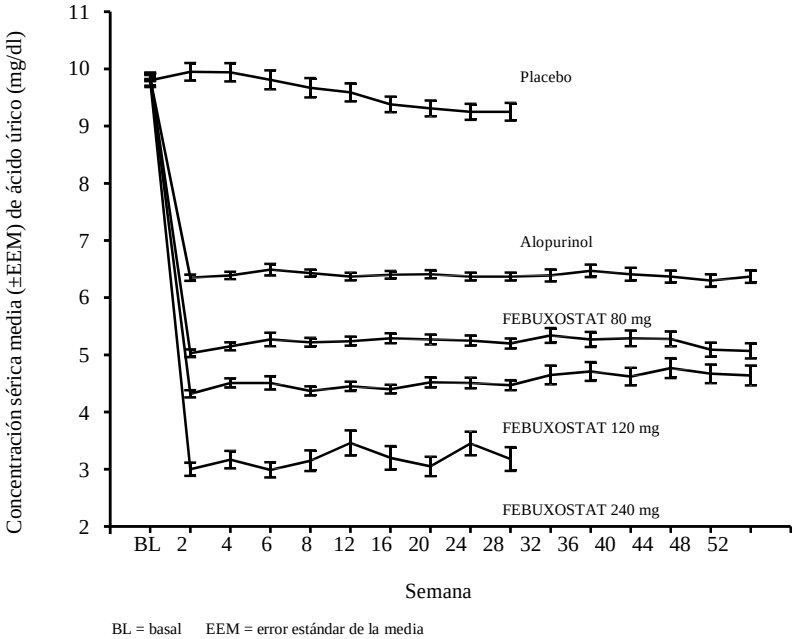
MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Ensayo	Febuxostat 80 mg 1 vez al día	Febuxostat 120 mg 1 vez al día	Alopurinol 300 / 100 mg 1 vez al día[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] Para el análisis se acumularon los sujetos que recibieron 100 mg 1 vez al día (n = 10; pacientes con creatinina en suero >1,5 y ≤2,0 mg/dl) o 300 mg 1 vez al día (n = 509).
* p <0,001 frente a alopurinol, # p <0,001 frente a 80 mg

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

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



BL = basal EEM = error estándar de la media

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

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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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

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

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

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

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

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

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

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

La proporción de sujetos que necesitaron tratamiento por una exacerbación de la gota (estudios APEX y FACT) fue numéricamente inferior en los grupos que alcanzaron una concentración sérica media de urato después del momento basal < 6,0 mg/dl, < 5,0 mg/dl o < 4,0 mg/dl que en el grupo que alcanzó una

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

concentración sérica media de urato después del momento basal ≥ 6,0 mg/dl durante las últimas 32 semanas del periodo de tratamiento (intervalos de la semana 20-24 a la 49-52).

Durante el ensayo CONFIRMS, el porcentaje de pacientes que requirió tratamiento para crisis agudas de gota (Día 1 del Mes 6) fueron del 31% y del 25% para los grupos de febuxostat 80 mg y alopurinol, respectivamente.
No se observó ninguna diferencia en la proporción de pacientes que requirieron tratamiento para crisis agudas de gota entre los grupos de febuxostat 80 mg y 40 mg.

Estudios abiertos de extensión a largo plazo
Estudio EXCEL (C02-021): El estudio Excel de Fase 3, de 3 años, abierto, multicéntrico, aleatorizado, controlado con alopurinol es un estudio de extensión de los estudios pivotales de Fase 3 (APEX o FACT). Se reclutaron un total de 1.086 pacientes: febuxostat 80 mg 1 vez al día (n=649), febuxostat 120 mg 1 vez al día (n=292) y alopurinol 300/100 mg 1 vez al día (n=145). Alrededor del 69% de los pacientes no requirió un cambio de tratamiento para conseguir un tratamiento final estable. Los pacientes que tuvieron los niveles de ácido úrico en suero por encima de 6,0 mg/dL tres veces consecutivas, fueron rechazados. Los niveles de urato en suero se mantuvieron con el tiempo (por ejemplo el 91% y el 93% de los pacientes con un tratamiento inicial de febuxostat 80 mg y 120 mg, respectivamente, tenían el ácido úrico en suero < 6 mg/dl al mes 36).

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

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

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

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

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

5.2. Propiedades farmacocinéticas

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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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

Absorción

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

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

Distribución

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

Biotransformación

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

Eliminación

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

Insuficiencia renal

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

Insuficiencia hepática

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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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

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

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

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

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

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

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

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

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Núcleo del comprimido
Lactosa monohidrato
Celulosa microcristalina (E460)
Estearato de magnesio (E470b)
Hidroxipropilcelulosa (E463)
Croscarmelosa sódica
Sílice coloidal anhidra (E551)

Recubrimiento del comprimido
Alcohol polivinílico (E1203)
Talco (E553b)
Dióxido de titanio (E171)
Macrogol 3350 (E1521)
Copolímero de ácido metacrílico - acrilato de etilo (1: 1) (tipo A)

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Óxido de hierro amarillo (E172)
Hidrógeno carbonato de sodio (E500 (ii))

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

48 meses.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blister de aluminio-OPA / Alu / PVC o Aluminio-PVC / PE / PVDC.

Febuxostat MABO 80 mg se comercializa en envases de 14, 28, 42, 56, 84 y 98 comprimidos recubiertos con película EFG.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

MABO-FARMA S.A.
Calle Vía de los Poblados 3,
Edificio 6, 28033, Madrid,
España.

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

82.850

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

Febrero 2018

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Noviembre 2021

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios