FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Gotaric 120 mg comprimidos recubiertos con película EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 120 mg de febuxostat (como hemihidrato).

Excipiente(s) con efecto conocido:
Cada comprimido contiene 114,75 mg de lactosa (como monohidrato).
Cada comprimido contiene 7,16 mg de sodio.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Comprimidos recubiertos con película de color amarillo, con forma de cápsula (aproximadamente 19 mm de largo y 8 mm de ancho), biconvexos (aproximadamente 6 mm de grosor) grabados con "120" en una cara y superficie lisa en la otra.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

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

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

Este producto está indicado en adultos..

4.2. Posología y forma de administración

Posología
Gota
La dosis oral recomendada de febuxostat 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 120 mg una vez al día.

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

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

Síndrome de Lisis Tumoral:
La dosis oral recomendada de febuxostat es 120 mg una vez al día independientemente de las comidas.
Se debe empezar a tomar febuxostat dos días antes del inicio de la terapia citotóxica y continuar el tratamiento un mínimo de 7 días; no obstante el tratamiento se puede prolongar hasta 9 días según la duración del tratamiento quimioterápico y según criterio clínico.

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

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

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

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

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

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

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

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

4.3. Contraindicaciones

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

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Enfermedades cardiovasculares
Tratamiento de la hiperuricemia crónica
En pacientes con enfermedad cardiovascular grave preexistente (por ejemplo, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular o angina inestable), durante el desarrollo del producto y en un estudio posterior al registro (CARES), se observó un mayor número de eventos cardiovasculares mortales con febuxostat en comparación con alopurinol.
Sin embargo, en un estudio subsiguiente posterior al registro (FAST), febuxostat no fue inferior a alopurinol en la incidencia de tanto eventos cardiovasculares mortales como eventos cardiovasculares no mortales.
El tratamiento de este grupo de pacientes debe realizarse con precaución y deben ser monitorizados regularmente.
Para más detalles sobre la seguridad cardiovascular de febuxostat, ver la sección 4.8 y la sección 5.1

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

Alergia/ Hipersensibilidad al medicamento
En la experiencia post-comercialización se han notificado raros casos de reacciones alérgicas/de hipersensibilidad graves, incluyendo Síndrome de Stevens-Johnson potencialmente mortal, Necrólisis

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

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

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

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

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

Si no se puede evitar la combinación, se recomienda reducir la dosis de mercaptopurina o azatioprina al 20% o menos de la dosis previamente prescrita para evitar posibles efectos hematológicos (ver las secciones 4.5 y 5.3).

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

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

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

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

Febuxostat 80 mg se puede utilizar en pacientes tratados concomitantemente 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).

Los comprimidos de febuxostat contienen lactosa y sodio
Los pacientes con intolerancia hederitaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

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

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Mercaptopurina/azatioprina
Dado el mecanismo de acción de febuxostat sobre la inhibición de la XO, no se recomienda su uso concomitante. La inhibición de la XO por febuxostat puede ocasionar un aumento de las concentraciones plasmáticas de estos medicamentos, dando lugar a mielotoxicidad.
En caso de administración concomitante con febuxostat, la dosis de mercaptopurina/azatioprina se debe reducir al 20% o menos de la dosis previamente prescrita (ver las secciones 4.4 y 5.3).
La adecuación del ajuste de dosis propuesto, que se basó en un análisis de modelización y simulación de datos preclínicos en ratas, fue confirmada por los resultados de un estudio clínico de interacción farmacológica en voluntarios sanos, que recibieron 100 mg de azatioprina sola y una dosis reducida de azatioprina (25 mg) en combinación con febuxostat (40 o 120 mg).

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

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

Teofilina
Se ha realizado un estudio de interacción con febuxostat en sujetos sanos para evaluar si la inhibición de la XO puede provocar un incremento de la concentración de teofilina circulante como se ha notificado con otros inhibidores de la XO. Los resultados del estudio mostraron que la administración conjunta una vez al

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

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 de febuxostat depende de las enzimas uridina glucuroniltransferasa (UGT). Los medicamentos que inhiben la glucuronidación, como AINEs o probenecid, podrían teóricamente afectar la eliminación de 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 a febuxostat ($C_{máx}$ 28%, AUC 41% y $t_{1/2}$ 26%). En ensayos clínicos, el uso de naproxeno u otros AINEs/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 o 2 semanas después de iniciar el tratamiento con un inductor potente de la glucuronidación. En cambio, la interrupción del tratamiento con un inductor podría elevar la concentración plasmática de febuxostat.

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

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

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

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

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

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

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

Lactancia

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

Se desconoce si febuxostat se excreta con la leche materna humana. Estudios en 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 con dosis de hasta 48 mg/kg/día no mostraron efectos adversos dosis-dependientes en la fertilidad (ver sección 5.3). El efecto de febuxostat en la fertilidad humana se desconoce.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8. Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad
Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia en ensayos clínicos (4,072 sujetos tratados al menos con una dosis de entre 10 y 300 mg), estudios de seguridad post-autorización (estudio FAST: 3.001 sujetos tratados al menos con una dosis desde 80 mg a 120 mg) y de la experiencia post-comercialización en pacientes con gota son crisis agudas de gota, alteraciones de la función hepática, diarrea, náuseas, cefalea, mareo, disnea, erupción, prurito, artralgia, mialgia, dolor en las extremidades, edema y fatiga. 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, y acontecimientos raros de muerte súbita cardiaca.
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.

La frecuencia está basada en estudios y experiencia post-comercialización en pacientes con gota.

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

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

Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Raras Pancitopenia, trombocitopenia, agranulocitosis*, anemia#
Trastornos del sistema inmunológico	Raras Reacción anafiláctica*, reacciones de hipersensibilidad al medicamento*
Trastornos endocrinos	Poco frecuentes Aumento de la TSH en sangre, hipotiroidismo#
Trastornos oculares	Poco frecuentes Visión borrosa Raras Oclusión de la arteria retinal#
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Frecuentes*** Crisis agudas de gota Poco frecuentes Diabetes mellitus, hiperlipidemia, disminución del apetito, aumento de peso Raras

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

	Disminución de peso, aumento del apetito, anorexia
Trastornos psiquiátricos	Poco frecuentes Disminución de la líbido, insomnio Raras Nerviosismo, estado de ánimo deprimido#, trastorno del sueño#
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes Cefalea, mareo Poco frecuentes Parestesia, hemiparesis, somnolencia, letargo#, alteración del gusto, hipoestesia, hiposmia Raras Ageusia#, sensación de ardor#
Trastornos del oído y del laberinto	Poco frecuentes Tinnitus Raras Vértigo#
Trastornos cardiacos	Poco frecuentes Fibrilación auricular, palpitaciones, ECG anormal, bloqueo de rama izquierda (ver sección Síndrome de Lisis Tumoral), taquicardia sinusal (ver sección Síndrome de Lisis Tumoral), arritmia# Raras Muerte súbita cardiaca*
Trastornos vasculares	Poco frecuentes Hipertensión, rubor, sofocos, hemorragia (ver sección Síndrome de Lisis Tumoral) Raras Colapso circulatorio#
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuentes Disnea Poco frecuentes Bronquitis, infección del tracto respiratorio superior, infección del tracto respiratorio inferior#, tos, rinorrea# Raras Neumonía#
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes Diarrea**, náuseas Poco frecuentes Dolor abdominal, dolor en la zona superior del abdomen#, distensión abdominal, reflujo gastroesofágico, vómitos, sequedad de boca, dispepsia, estreñimiento, deposiciones frecuentes, flatulencia, malestar gastrointestinal, úlceras bucales, hinchazón de los labios#, pancreatitis#Raras Perforación gastrointestinal#, estomatitis
Trastornos hepatobiliares	Frecuentes Anomalías en las pruebas de la función hepática (PFH)** Poco frecuentes Colelitiasis Raras Hepatitis, ictericia*, daño hepático*, colecistitis#
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes Erupción (incluyendo varios tipos de erupción, notificadas con menor frecuencia, ver abajo), prurito Poco frecuentes

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

	Dermatitis, urticaria, decoloración de la piel, lesiones en la piel, petequias, erupción macular, erupción maculopapular, erupción papular, hiperhidrosis, alopecia, eczema#, eritema, sudores nocturnos#, psoriasis#, erupción pruriginosa Raras Necrólisis epidérmica tóxica*, Síndrome de Stevens-Johnson*, angioedema*, hipersensibilidad a medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos*, erupción generalizada (grave)*, erupción exfoliativa, erupción folicular, erupción vesicular, erupción pustular, erupción eritematosa, erupción morbiliforme
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Frecuentes Artralgia, mialgia, dolor en las extremidades Poco frecuentes Artritis, dolor musculoesquelético, debilidad muscular, espasmos musculares, tirantez muscular, bursitis, inflamación articular#, dolor de espalda#, rigidez músculoesquelética, rigidez en las articulaciones Raras Rabdomiólisis*, síndrome del manguito rotador#, polimialgia reumática#
Trastornos renales y urinarios	Poco frecuentes Insuficiencia renal, nefrolitiasis, hematuria, polaquiuria, proteinuria, urgencia miccional, infección del tracto urinario# Raras Nefritis túbulo-intersticial*
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Poco frecuentes Disfunción eréctil
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuentes Edema, fatiga Poco frecuentes Dolor en el pecho, malestar en el pecho, dolor#, malestar# Raras Sed, sensación de calor#
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 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, incremento del INR# 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 *
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Poco frecuentes Contusión#

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

* 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.
[#] Reacciones adversas procedentes de estudios de seguridad post-autorización

Descripción de reacciones adversas seleccionadas
En la experiencia post-comercialización han ocurrido raros casos de reacciones de hipersensibilidad graves a febuxostat, incluyendo Síndrome de Stevens-Johnson, Necrólisis Epidérmica Tóxica y reacciones anafilácticas/shock. El Síndrome de Stevens-Johnson y la Necrólisis Epidérmica Tóxica se caracterizan por erupciones cutáneas progresivas asociadas a vesículas o lesiones mucosas e irritación ocular. Las reacciones de hipersensibilidad a 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 de gota se observaron poco después del inicio del tratamiento y durante los primeros meses. Posteriormente, la frecuencia de las crisis de gota disminuye de una manera tiempo-dependiente. Se recomienda profilaxis para las crisis de gota (ver sección 4.2 y 4.4).

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

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

Trastornos cardiacos:
Poco frecuentes: bloqueo de rama izquierda, taquicardia sinusal.

Trastornos vasculares:
Poco frecuentes: hemorragia.

Notificación de sospechas de reacciones adversas
Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema 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.

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

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

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

Mecanismo de acción
El ácido úrico es el producto final del metabolismo de las purinas en el hombre, y se produce en la cadena hipoxantina → xantina → ácido úrico. Las dos transformaciones anteriores están catalizadas por la xantina oxidasa (XO). 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. Febuxostat en un inhibidor no purínico potente y selectivo de la XO con un valor de inhibición Ki *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, febuxostat no inhibe otras enzimas que intervienen en el metabolismo de la purina o la pirimidina, en particular la guanina desaminasa, la hipoxantina guanina fosforribosiltransferasa, la orotato fosforribosiltransferasa, la orotidina monofosfato descarboxilasa o la purino nucleósido fosforilasa.

Eficacia clínica y seguridad
Gota
La eficacia de febuxostat se demostró en tres ensayos 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 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

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

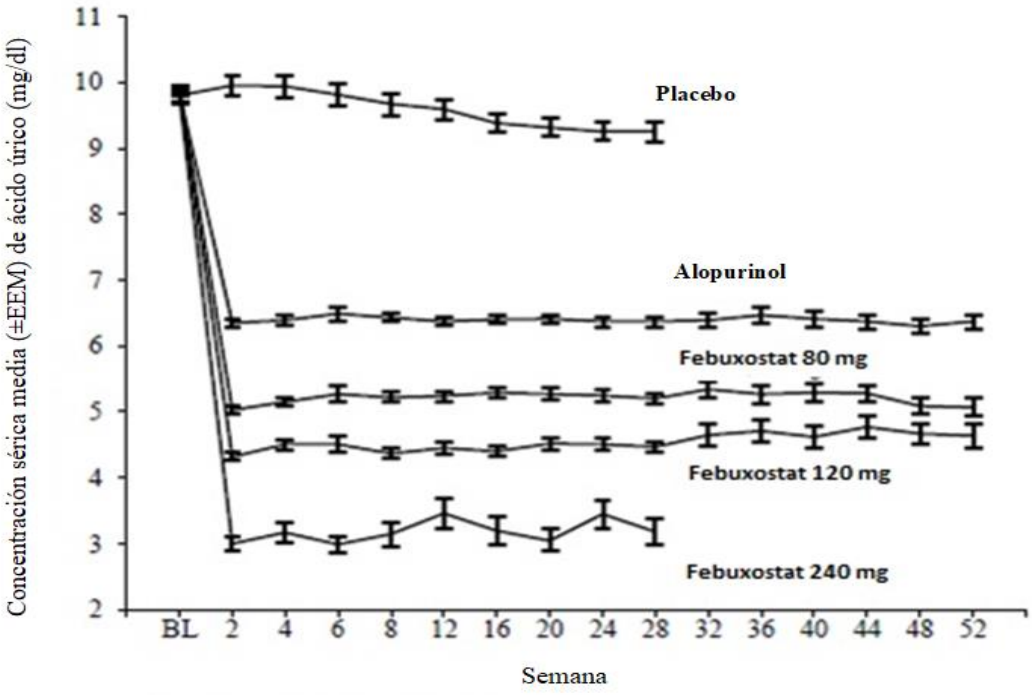
Proporción de pacientes con concentración de ácido úrico en suero <6,0 mg/dl (357 µmol/l)
Tres últimas visitas mensuales

Ensayo	Febuxostat 80 mg 1 vez al día	Febuxostat 120 mg 1 vez al día	Alopurinol 300/100 mg 1 vez al 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 EMM = 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 alopurinol 300 mg o 200 mg, en pacientes con gota e hiperuricemia. Se aleatorizaron dos mil doscientos sesenta y nueve (2.269) pacientes: febuxostat 40 mg 1 vez al día (n=757), febuxostat 80 mg 1 vez al día (n=756), o

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

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

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

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

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

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

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

Resultados clínicos: proporción de pacientes que necesitaron tratamiento por una exacerbación de la gota
Ensayo Apex: Una mayor proporción de pacientes del grupo de tratamiento de febuxostat 120 mg (36%) requirió tratamiento para crisis 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 de gota entre la semana 8 y la 28. Se observaron crisis 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 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 de gota de la semana 8 a la 52). Se observaron crisis 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 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 de gota entre los grupos de febuxostat 80 mg y 40 mg.

Estudios abiertos de extensión a largo plazo
Estudio EXCEL (C02-021): El estudio Excel de Fase III, de 3 años, abierto, multicéntrico, aleatorizado, controlado con alopurinol es un estudio de extensión de los estudios 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 (357 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).

Estudios Post-comercialización a largo plazo
El estudio CARES fue un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, de no inferioridad que comparó los resultados cardiovasculares de febuxostat versus alopurinol en pacientes con gota e historia de enfermedad cardiovascular grave incluyendo infarto de miocardio, hospitalización por angina inestable, proceso de revascularización coronario o cerebral, accidente cerebrovascular, hospitalización por accidente isquémico transitorio, enfermedad vascular periférica o diabetes mellitus con evidencia de enfermedad micro o macrovascular. Para conseguir niveles de ácido úrico en suero menores de 6 mg/dl, la dosis de febuxostat fue escalonada desde 40 mg hasta 80 mg (independientemente de la función renal), y la dosis de alopurinol fue escalonada con incrementos de 100 mg, desde 300 mg hasta 600 mg en pacientes con función renal normal e insuficiencia renal leve y desde 200 mg hasta 400 mg para pacientes con insuficiencia renal moderada.

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

La variable principal en el CARES fue el tiempo hasta la primera aparición de acontecimientos adversos cardiovasculares graves (MACE), una variable compuesta por infarto de miocardio no mortal, accidente cerobrovascular no mortal, muerte cardiovascular y angina inestable con revascularización coronaria urgente.
Las variables (principal y secundaria) fueron analizadas según el análisis por intención de tratar (ITT) incluyendo todos los pacientes que fueron aleatorizados y que recibieron al menos una dosis de medicación del estudio doble ciego.
En conjunto, el 56,6% de los pacientes discontinuaron el tratamiento prematuramente y un 45% de los pacientes no completaron todas las visitas del estudio.
Un total de 6.190 pacientes fueron seguidos durante una media de 32 meses y la mediana de duración de la exposición fue de 728 días para pacientes del grupo febuxostat (n=3098) y de 719 días para el grupo de alopurinol (n=3092).
La variable principal MACE ocurrió en un porcentaje similar en el grupo de tratamiento con febuxostat y en el grupo de tratamiento con alopurinol (10,8 % vs 10,4% de los pacientes respectivamente; hazard ratio [HR] 1,03; intervalo de confianza [IC] del 95% repetido bilateral 0,87-1,23).
En el análisis de los componentes individuales del MACE, el porcentaje de muerte cardiovascular fue superior en el grupo de febuxostat que en el grupo de alopurinol (4,3% vs 3,2% de los pacientes respectivamente; HR 1,34; 95% IC 1,03-1,73). Los porcentajes de otros acontecimientos MACE fueron similares en los grupos febuxostat y alopurinol, por ejemplo infarto de miocardio no mortal (3,6% vs 3,8 % de los pacientes, HR 0,93, 95% IC 0,72-1,21), accidente cerebrovascular no mortal (2,3% vs 2,3% de los pacientes, HR 1,01, 95% IC 0,73-1,41) y revascularización urgente debido am angina inestable (1,6% vs 1,8% de los pacientes, HR 0,86, 95% IC 0,59-1,26). El porcentaje de mortalidad por cualquier causa fue también superior con febuxostat que con alopurinol (7,8% vs 6,4% de los pacientes, HR 1,22, 95% IC 1,01-1,47) debido principalmente a un mayor porcentaje de muertes cardiovasculares en ese grupo (ver sección 4.4).
Los porcentajes de hospitalización adjudicados por insuficiencia cardíaca, ingresos hospitalarios por arritmias no asociadas con isquemia, acontecimientos tromboembólicos venosos y hospitalización por accidentes isquémicos transitorios fueron comparables para febuxostat y alopurinol.

El estudio FAST fue un estudio prospectivo, aleatorizado, abierto y ciego que comparó el perfil de seguridad cardiovascular de febuxostat frente a alopurinol en pacientes con hiperuricemia crónica (en condiciones en las que ya se había producido el depósito de urato) y factores de riesgo cardiovascular (es decir, pacientes de 60 años o más y con al menos otro factor de riesgo cardiovascular). Los pacientes elegibles recibieron tratamiento con alopurinol antes de la aleatorización, y se requirieron ajustes de dosis cuando fue necesario, según el criterio clínico, las recomendaciones de la EULAR y la posología aprobada. Al final de la fase de introducción del alopurinol, los pacientes con un nivel de ácido úrico en suero de <0,36 mmol/L (<6 mg/dL) o que recibían la dosis máxima tolerada o la dosis máxima autorizada de alopurinol fueron aleatorizados en una proporción de 1:1 para recibir tratamiento con febuxostat o con alopurinol. La variable principal del estudio FAST fue el tiempo transcurrido hasta la primera aparición de cualquier acontecimiento incluido en la variable compuesta de la Antiplatelet Trialists' Collaborative (APTC), que incluía: i) hospitalización por infarto de miocardio no mortal/síndrome coronario agudo (SCA) con biomarcador; ii) accidente cerebrovascular no mortal; iii) muerte debida a un acontecimiento cardiovascular. El análisis primario se basó en el enfoque durante el tratamiento (OT).
En total, se aleatorizaron 6.128 pacientes, 3.063 con febuxostat y 3.065 con alopurinol. La mediana del tiempo de tratamiento fue más corta en el grupo de febuxostat en comparación con el grupo de alopurinol (1.227 días frente a 1.393 días).
En el análisis primario de OT, febuxostat no fue inferior a alopurinol en la incidencia de la variable principal, que se produjo en 172 pacientes (1,72/100 pacientes-años) con febuxostat en comparación con 241 pacientes (2,05/100 pacientes-años) con alopurinol, con un HR ajustado de 0,85 (IC del 95%: 0,70, 1,03), p<0,001. El análisis de OT para la variable principal en el subgrupo de pacientes con antecedentes de infarto de miocardio, ictus o SCA no mostró diferencias significativas entre los grupos de tratamiento: hubo 65 (9,5%) pacientes con eventos en el grupo de febuxostat y 83 (11,8%) pacientes con eventos en el grupo de alopurinol; HR ajustado 1,02 (IC 95%: 0,74-1,42); p=0,202.
El tratamiento con febuxostat no se asoció a un aumento de muertes cardiovasculares ni de muertes por cualquier causa, ni en general ni en el subgrupo de pacientes con antecedentes de infarto de miocardio, ictus o SCA. En general, hubo menos muertes en el grupo de febuxostat (62 muertes cardiovasculares y

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

108 muertes por todas las causas), que en el grupo de alopurinol (82 muertes cardiovasculares y 174 muertes por cualquier causa).
Hubo una mayor reducción de los niveles de ácido úrico en el tratamiento con febuxostat en comparación con el tratamiento con alopurinol.

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

FLORENCE fue un ensayo pivotal de fase III, aleatorizado (1:1), doble ciego, que comparó febuxostat 120 mg administrado una vez al día con alopurinol administrado en dosis de 200 a 600 mg al día (dosis media diaria de alopurinol [± desviación estándar]: 349,7 ± 112,90 mg) en términos de control de los niveles de ácido úrico en plasma. Los pacientes elegibles tenían que ser candidatos al tratamiento con alopurinol o no tener acceso a rasburicasa. Las variables primarias fueron tanto el área bajo la curva de ácido úrico en plasma (AUC sUA1-8) como los cambios en los niveles de creatinina en plasma, desde la basal hasta el día 8.

En total se incluyeron 346 pacientes con neoplasia hematológica maligna, sometidos a quimioterapia, y con un riesgo de intermedio a alto de Síndrome de Lisis Tumoral. El AUC sUA1-8 (mgxh/dl) medio fue significativamente inferior con febuxostat (514,0 ± 225,71 vs 708,0 ± 234,42; diferencia de medias de mínimos cuadrados: -196,794 [intervalo de confianza del 95%: -238,600; -154,988]; p< 0,0001). Además, los niveles medios de ácido úrico en plasma fueron significativamente inferiores con febuxostat tras las primeras 24 horas de tratamiento y en cualquiera de los demás puntos. No hubo diferencias significativas en el cambio de la media de creatinina en plasma (%) entre febuxostat y alopurinol (-0,83 ± 26,98 vs -4,92 ± 16,70 respectivamente; diferencia de medias de mínimos cuadrados: 4,0970 [intervalo de confianza del 95%: -0,6467; 8,8406]; p=0,0903). Respecto a las variables secundarias, no se detectaron diferencias significativas en términos de incidencia en parámetros analíticos de SLT (8,1% y 9,2 % en el brazo de febuxostat y alopurinol, respectivamente; riesgo relativo: 0,875 [intervalo de confianza del 95%: 0,4408; 1,7369]; p=0,8488), ni en manifestaciones clínicas de SLT (1,7% y 1,2% en el brazo de febuxostat y alopurinol, respectivamente; riesgo relativo: 0,994 [intervalo de confianza del 95%: 0,9691; 1,0199]; p=1,0000). La incidencia total de signos y síntomas surgidos con el tratamiento y de reacciones adversas fue del 67,6% vs 64,7% y del 6,4% vs 6,4% con febuxostat y alopurinol, respectivamente. En el estudio FLORENCE, febuxostat demostró un control de los niveles de ácido úrico en plasma superior en comparación con alopurinol. Actualmente no se dispone de datos comparativos entre febuxostat y rasburicasa.
La eficacia y seguridad de febuxostat no ha sido establecida en pacientes con SLT aguda grave, p ej. en pacientes que fracasaron con otros tratamientos reductores de los niveles de urato.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

En sujetos sanos, la concentración plasmática máxima ($C_{máx}$) 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.

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

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

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).

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

Sexo

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

Después de varias dosis orales de febuxostat, los valores de $C_{máx}$ 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.

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

Carcinogénesis, mutagénesis, alteración de la fertilidad
En ratas macho se ha observado un aumento estadísticamente significativo de los tumores de vejiga (papiloma y carcinoma de células transicionales) solo 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
Celulosa microcristalina
Lactosa monohidrato
Croscarmelosa sódica
Hidroxipropilcelulosa
Sílice coloidal hidratada
Estearato de magnesio

Recubrimiento del comprimido
Alcohol polivinílico
Dióxido de titanio (E171)
Macrogol 3350
Talco
Óxido de hierro amarillo (E172)

6.2. Incompatibilidades

No procede.

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

6.3. Periodo de validez

3 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blister transparente Aclar/PVC/Aluminio.

Tamaños de envase: 14, 28, 42, 56, 84 y 98 comprimidos recubiertos con película.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases..

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Especialidades Farmacéuticas Centrum, S.A.
C/ Sagitario, 14
03006 Alicante (España)
Grupo Asacpharma

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

84.139

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

Mayo 2019

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Julio 2022

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios http://www.aemps.gob.es

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