

1. NOME DO MEDICAMENTO

Urosat 80 mg comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido contém 80 mg de febuxostate.

Excipiente(s) com efeito conhecido:

Cada comprimido contém 76,50 mg de lactose.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película (comprimido).

Comprimidos de cor amarelo-pálida a amarela, oblongos, biconvexos, revestidos por película, com a gravação “80” numa das faces e lisos na outra face.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Urosat está indicado no tratamento de hiperuricémia crónica em quadros clínicos nos quais já tenha ocorrido deposição de urato (incluindo história, ou presença de, tofo e/ou artrite gotosa).

Urosat é indicado em adultos.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

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

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

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

Idosos

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

Disfunção renal

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

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

Disfunção hepática

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

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

População pediátrica

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

Modo de administração

Via oral.

Urosat deve ser tomado oralmente e pode ser tomado com ou sem alimentos.

4.3 Contraindicações

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

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Afeções cardiovasculares

Não se recomenda o tratamento com febuxostate em doentes com doença cardíaca isquémica ou insuficiência cardíaca congestiva.

Nos estudos APEX e FACT foi observada uma incidência numericamente superior de acontecimentos cardiovasculares APTC (objetivos definidos no estudo Anti-Platelet Trialists' Collaboration (APTC) incluindo morte cardiovascular, enfarte do miocárdio não fatal, acidente vascular cerebral não fatal) notificados pelo investigador no grupo total de febuxostate, comparativamente com o grupo de alopurinol (1,3 vs. 0,3 acontecimentos por 100 Patient Years (PYs)), mas não no estudo CONFIRMS (ver secção 5.1 para características detalhadas dos estudos). A incidência de acontecimentos cardiovasculares APTC notificados pelo investigador nos estudos de Fase 3 combinados (estudos APEX, FACT e CONFIRMS) foi de 0,7 vs. 0,6 acontecimentos por 100 PYs. Nos estudos de extensão de longo prazo a incidência de acontecimentos cardiovasculares APTC notificados pelo investigador foi de 1,2 e 0,6 acontecimentos por 100 PYs para o febuxostate e para o alopurinol, respetivamente. Não foram detetadas diferenças estatisticamente significativas nem foi estabelecida uma relação causal com o febuxostate. Os fatores de risco identificados nestes doentes foram um historial médico de doença aterosclerótica e/ou enfarte do miocárdio ou de insuficiência cardíaca congestiva.

Alergia ao medicamento / hipersensibilidade

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

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

Ataques agudos de gota (episódios agudos de gota)

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

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

Deposição de xantina

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

Mercaptopurina/azatioprina

Não se recomenda o uso de febuxostate em doentes tratados em simultâneo com mercaptopurina/azatioprina. Quando a combinação não pode ser evitada os doentes devem ser monitorizados de perto. A redução da dose de mercaptopurina ou azatioprina é recomendada, a fim de evitar possíveis efeitos hematológicos (ver secção 4.5).

Recetores de transplante de órgãos

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

Teofilina

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

Afeções hepáticas

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

Disfunções da tiroide

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

Urosat contém lactose. Os doentes com problemas hereditários raros de intolerância à lactose, deficiência Lapp-lactase ou má absorção de glicose-galactose não devem tomar este medicamento.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Mercaptopurina/azatioprina

Com base no mecanismo de ação de febuxostate sobre a inibição da XO, não se recomenda o seu uso concomitante. A inibição da XO pelo febuxostate pode causar aumento das concentrações plasmáticas destes medicamentos que podem provocar toxicidade (ver secção 4.4). Não foram realizados estudos de interação medicamentosa do febuxostate com fármacos que são metabolizadas pela XO.

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

Rosiglitazona/Substratos da CYP2C8

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

expectável que a administração simultânea de febuxostate com rosiglitazona ou outros substratos da CYP2C8 requeira qualquer ajustamento de dose para esses compostos.

Teofilina

Foi realizado um estudo de interação com febuxostate em indivíduos saudáveis para avaliar se a inibição da XO pode causar um aumento nos níveis de teofilina em circulação, como notificado com outros inibidores da XO. Os resultados do estudo demonstraram que a administração simultânea de febuxostate 80 mg uma vez por dia com teofilina 400 mg em dose única não tem qualquer efeito na farmacocinética ou segurança da teofilina.

Assim, não é aconselhada nenhuma precaução especial quando o febuxostate 80 mg e a teofilina são administrados em simultâneo. Não estão disponíveis dados para febuxostate 120 mg.

Naproxeno e outros inibidores da glucuronidação

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

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

Indutores da glucuronidação

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

Colquicina/indometacina/hidroclorotiazida/varfarina

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

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

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

Desipramina / substratos da CYP2D6

O febuxostate mostrou ser um inibidor fraco de CYP2D6 in vitro. Num estudo com indivíduos saudáveis, 120 mg de febuxostate 1xdia (QID) originou num aumento médio de 22% da AUC da desipramina, um substrato da CYP2D6, o que indica um potencial efeito inibitório fraco do febuxostate sobre a enzima CYP2D6 in vivo.

Portanto, não é de esperar que a coadministração de febuxostate com outros substratos da CYP2D6 exija qualquer ajuste da dose destes compostos.

Antiácidos

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

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

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

Amamentação

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

Fertilidade

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

4.7 Efeito sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Foram reportadas sonolência, tonturas, parestesia e visão enevoada com o uso de febuxostate.

Os doentes devem ter cautela antes de conduzirem, utilizarem máquinas ou participarem em atividades perigosas até estarem razoavelmente seguros de que o Urosat não afeta adversamente o seu desempenho.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas notificadas com maior frequência nos ensaios clínicos (4072 indivíduos tratados com pelo menos uma dose de 10 mg a 300 mg) e experiência pós-comercialização são episódios agudos de gota, anomalias na função hepática, diarreia, náuseas, cefaleia, erupção cutânea e edema. Estas reações adversas foram na sua maioria de gravidade ligeira a moderada. Reações raras e graves de hipersensibilidade ao febuxostate, algumas das quais associadas a sintomas sistémicos, ocorreram na experiência pós-comercialização.

Lista tabelada de reações adversas

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

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

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

Classes de sistemas de órgãos	Frequência	Termo preferencial
Doenças do sangue e do sistema linfático	Raras	Pancitopenia, trombocitopenia
Doenças do sistema imunitário	Raras	Reação anafilática*, hipersensibilidade ao fármaco*
Doenças endócrinas	Pouco frequentes	Aumento do nível sanguíneo da hormona estimuladora da tiroide
Afeções oculares	Raras	Visão enevoada
Doenças do metabolismo e da nutrição	Frequentes***	Episódios agudos de gota
	Pouco frequentes	Diabetes mellitus, hiperlipidemia, diminuição do apetite, aumento de peso
	Raras	Diminuição de peso, aumento do apetite, anorexia
Perturbações do foro psiquiátrico	Pouco frequentes	Diminuição da libido, insónia
	Raras	Nervosismo
Doenças do sistema nervoso	Frequentes	Cefaleia
	Pouco frequentes	Tonturas, parestesia, hemiparesia, sonolência, alterações do paladar,

		hipoestesia, hiposmia
Afeções do ouvido e do labirinto	Raras	Acufenos
Cardiopatias	Pouco frequentes	Fibrilhação atrial, palpitações, alteração do ECG
Vasculopatias	Pouco frequentes	Hipertensão, rubores, afrontamentos
Doenças do sistema respiratório	Pouco frequentes	Dispneia, bronquite, infecção do trato respiratório superior, tosse
Doenças gastrointestinais	Frequentes	Diarreia**, náuseas
	Pouco frequentes	Dor abdominal, distensão abdominal, doença de refluxo gastroesofágico, vômitos, boca seca, dispepsia, obstipação, evacuação frequente, flatulência, desconforto gastrointestinal
	Raras	Pancreatite, ulceração na boca
Afeções hepatobiliares	Frequentes	Anomalias na função hepática**
	Pouco frequentes	Colelitíase
	Raras	Hepatite, icterícia*, lesão hepática*
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Frequentes	Erupções cutâneas (incluindo vários tipos de erupções cutâneas relatadas com menores frequências, ver abaixo)
	Pouco frequentes	Dermatite, urticária, prurido, descoloração da pele, lesão na pele, petéquias, erupção cutânea macular, erupção cutânea maculopapular, erupção cutânea papular
	Raras	Necrólise epidérmica tóxica*, Síndrome de Stevens-Johnson*, angioedema*, erupção a fármacos com eosinofilia e sintomas sistêmicos*, erupção cutânea generalizada (grave)*, eritema, erupção cutânea esfoliativa, erupção cutânea folicular, erupção cutânea vesicular, erupção cutânea pustular, erupção cutânea prurítica*, erupção cutânea eritematosa, erupção cutânea morbiliforme, alopecia, hiperidrose
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Pouco frequentes	Artralgia, artrite, mialgia, dor musculoesquelética, fraqueza muscular, espasmos musculares, rigidez muscular, bursite
	Raras	Rabdomiólise*, rigidez articular, rigidez musculoesquelética
Doenças renais e urinárias	Pouco frequentes	Falência renal, nefrolitíase, hematúria, polaquíúria, proteinúria

	Raras	Nefrite tubulointersticial*, urgência miccional
Doenças dos órgãos genitais e da mama	Pouco frequentes	Disfunção eréctil
Perturbações de ordem geral e alterações no local de administração	Frequentes	Edema
	Pouco frequentes	Fadiga, dor no peito, desconforto no peito
	Raras	Sede
Exames complementares de diagnóstico	Pouco frequentes	Aumento da amilase sanguínea, diminuição da contagem de plaquetas, diminuição da contagem de glóbulos brancos, diminuição da contagem de linfócitos, aumento da creatinina sérica, diminuição da hemoglobina, aumento da ureia sérica, aumento dos triglicéridos sanguíneos, aumento do colesterol sanguíneo, diminuição do hematócrito, aumento da lactato desidrogenase sanguínea, aumento do potássio sanguíneo
	Raras	Aumento da glucose sanguínea, prolongamento do tempo de tromboplastina parcial ativada, diminuição da contagem de glóbulos vermelhos, aumento da fosfatase alcalina sanguínea, aumento da creatinofosfoquinase sanguínea *

* Reações adversas provenientes da experiência pós-comercialização

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

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

Descrição de reações adversas seleccionadas

Na experiência pós-comercialização ocorreram raras reações graves de hipersensibilidade ao febuxostate, incluindo Síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica e choque/reacção anafilática.

O Síndrome de Stevens-Johnson e a necrólise epidérmica tóxica caracterizam-se por erupções cutâneas progressivas associadas a vesículas ou lesões na mucosa e irritação ocular. As reações de hipersensibilidade ao febuxostate podem estar associadas aos seguintes sintomas: reações cutâneas caracterizadas por erupção maculopapular infiltrada, erupções cutâneas generalizadas ou esfoliativas, mas também lesões cutâneas, edema facial, febre, anomalias hematológicas tais como trombocitopenia e eosinofilia e

envolvimento de um único ou múltiplos órgãos (fígado e rim incluindo nefrite tubulointersticial) (ver secção 4.4).

Foram frequentemente observados episódios agudos de gota, logo após o início do tratamento e durante os primeiros meses.

Depois disso, a frequência de episódios agudos de gota diminui de uma forma dependente do tempo. Recomenda-se a profilaxia dos episódios agudos de gota (ver secção 4.2 e 4.4).

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente ao INFARMED, I.P.:

INFARMED, I.P.

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

Fax: + 351 21 798 73 97

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

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

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 9.3 – Aparelho locomotor. Medicamentos usados para o tratamento da gota, código ATC: M04AA03

Mecanismo de ação

O ácido úrico é o produto final do metabolismo das purinas em seres humanos e é gerado na cascata de hipoxantina → xantina → ácido úrico. Ambas as etapas das transformações referidas acima são catalizadas pela xantina oxidase (XO). O febuxostate é um derivado do 2-ariltiazol que exerce o seu efeito terapêutico de diminuição do ácido úrico sérico pela inibição seletiva da XO. O febuxostate é um inibidor potente da XO não seletivo para as purinas (NP-SIXO), com um valor K_i de inibição in vitro inferior a um nanomolar. O febuxostate mostrou inibir de forma potente tanto as formas oxidadas como as reduzidas de XO. Em concentrações terapêuticas, o febuxostate não inibe outras

enzimas envolvidas no metabolismo das purinas ou das pirimidinas, nomeadamente a guanina desaminase, a hipoxantina guanina fosforibosiltransferase, a orotato fosforibosiltransferase, a orotidina monofosfato descarboxilase ou a purina nucleósido fosforilase.

Eficácia e segurança clínicas

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

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

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

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

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

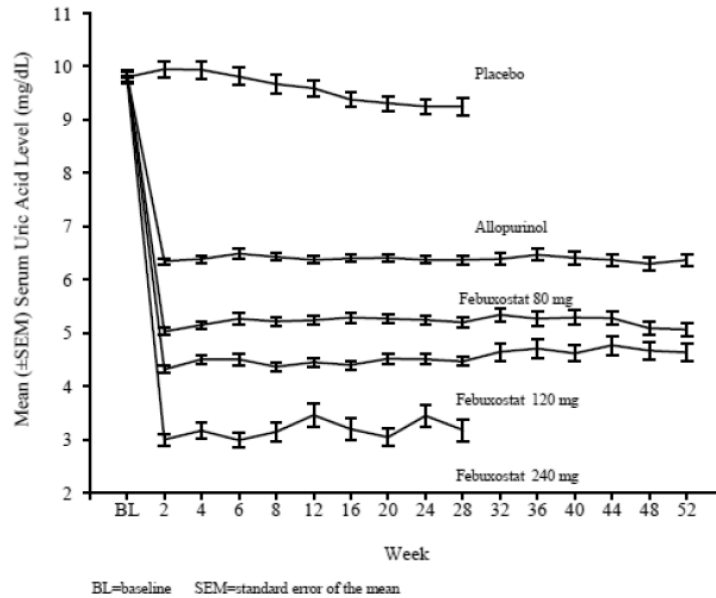
A Tabela 2 resume os resultados do parâmetro primário de eficácia:

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

Estudo	Febuxostate 80 mg QID	Febuxostate 120 mg QID	Alopurinol 300 / 100 mg QID ¹
APEX (28 semanas)	48% * (n = 262)	65% *, # (n = 269)	22% (n = 268)
FACT (52 semanas)	53% * (n = 255)	62% * (n = 250)	21% (n = 251)
Resultados combinados	51% * (n = 517)	63% *, # (n = 519)	22% (n = 519)
¹ os resultados dos indivíduos a fazer 100 mg QID (n = 10: doentes com creatinina sérica >1,5 e ≤2,0 mg/dl) ou 300 mg QID (n = 509) foram agrupados para as análises. * p < 0,001 vs alopurinol, # p < 0,001 vs 80 mg			

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

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



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

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

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

Objetivo primário no subgrupo de doentes com disfunção renal

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Estudos de extensão aberta, de longo prazo

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

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

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

O estudo FOCUS (TMX-01-005) foi um estudo de extensão de segurança aberto de Fase 2, multicêntrico, de 5 anos, em doentes que tinham completado 4 semanas de febuxostate em dupla ocultação no estudo TMX-00-004.

Foram envolvidos 116 doentes que receberam inicialmente febuxostate 80 mg QID. 62 % dos doentes não necessitou de ajuste de dose para manter o nível sérico de ácido úrico <6 mg/dl e 38 % dos doentes necessitou de um ajuste de dose para alcançar a dose final estável.

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

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

5.2 Propriedades farmacocinéticas

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

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

Absorção

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

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

Distribuição

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

Biotransformação

O febuxostate é extensivamente metabolizado por conjugação através do sistema enzimático da uridina difosfato glucuronosiltransferase (UDPGT) e oxidação pelo sistema do citocromo P450 (CYP).

Foram identificados quatro metabolitos hidroxilo farmacologicamente ativos, dos quais três surgem no plasma humano. Os estudos in vitro com microsomas hepáticos humanos mostraram que estes metabolitos oxidativos são formados sobretudo através do CYP1A1, CYP1A2, CYP2C8 ou CYP2C9 e que o glucuronido de febuxostate é formado sobretudo através do UGT 1A1, 1A8 e 1A9.

Eliminação

O febuxostate é eliminado pelas vias hepática e renal. Após a administração oral de uma dose de 80 mg de febuxostate marcado com ^{14}C , cerca de 49% da dose foi recuperada na urina sob a forma de febuxostate inalterado (3%), acil glucuronido da substância ativa (30%), metabolitos oxidativos conhecidos e respetivos conjugados (13%) e outros metabolitos desconhecidos (3%). Adicionalmente à excreção urinária, cerca de 45% da dose foi recuperada nas fezes sob a forma de febuxostate inalterado (12%), acil glucuronido da substância ativa (1%), metabolitos oxidativos conhecidos e respetivos conjugados (25%) e outros metabolitos desconhecidos (7%).

Disfunção renal

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

Disfunção hepática

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

Idade

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

Sexo

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

5.3 Dados de segurança pré-clínica

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

Carcinogênese, mutagênese, diminuição da fertilidade

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

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

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

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

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Núcleo do comprimido

Lactose

Celulose microcristalina

Estearato de magnésio

Hidroxipropilcelulose

Croscarmelose sódica

Laurilsulfato de sódio

Sílica coloidal anidra

Revestimento do comprimido

Álcool polivinílico

Dióxido de titânio (E171)

Macrogol 3350

Talco

Óxido de ferro amarelo (E172)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

30 meses.

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blister branco de PVC/PE/PVDC-Alumínio e blister transparente de PVC/PCTFE-Alumínio.

O Urosat 80 mg encontra-se disponível nas apresentações de 14, 28 e 56 comprimidos revestidos por película.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Não existem requisitos especiais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Pygen Lda.

Av. do Lago, n. 470

Bloco 2 – ATL6

2765-420 Estoril

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

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

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO