

**INDICADO
NO TRATAMENTO
DE HIPERURICEMIA
CRÓNICA**

Adenuric[®]
(febuxostate)

em quadros clínicos nos quais
já tenha ocorrido deposição de urato

*incluindo história, ou presença de tofo e/ou artrite gotosa¹

**MAIS EFICAZ DO QUE
O ALOPURINOL A ATINGIR E
A MANTER O ALVO TERAPÊUTICO¹**

AUS
<6
mg/dl

**NÃO É NECESSÁRIO O AJUSTE DE DOSE
em situações de disfunção renal ligeira
a moderada ou nos idosos¹**

1 DIA
1x | **ADENURIC[®]**
80 mg



PRECAUÇÃO ESPECIAL: Deve ser evitado o tratamento com febuxostate em doentes com doença CV grave pré-existente [por ex. enfarte do miocárdio, acidente vascular cerebral (AVC) ou angina instável], a menos que não haja outras opções terapêuticas adequadas¹

Referência bibliográfica: 1. Adenuric. Resumo das Características do Medicamento.



A. MENARINI PORTUGAL

A. MENARINI PORTUGAL - FARMACÊUTICA S.A.
Quinta da Fonte, Edifício D. Manuel I, Piso 2 - A.
Rua dos Malhões n.º 1, 2770 - 071 Paço de Arcos
NIPC: 501 572 570. Tel.: +351 21 093 55 00
E-mail: menporfarma@menarini.pt • www.menarini.com

Adenuric[®] é uma marca registada de Teijin Pharma Ltd. Tóquio, Japão
ESTE TEXTO FOI ESCRITO AO ABRIGO DO NOVO ACORDO ORTOGRÁFICO
Para mais informações deverá contactar o Titular de A.I.M. IECRCM inclusas.
MSRM. Comparticipado RG 69%; RE 84%.
PT-ADE-9-2020

Informações Essenciais Compatíveis com o Resumo das Características do Medicamento Adenuric 80 mg, comprimido revestido por película. Cada comprimido contém 80 mg de febuxostate. Excipientes com efeito conhecido: Cada comprimido contém 76,50 mg de lactose mono-hidratada. **Indicações terapêuticas:** Tratamento de hiperuricemia crônica em quadros clínicos nos quais já tenha ocorrido deposição de urato (incluindo história, ou presença de, tofo e/ou artrite gotosa). **Posologia e modo de administração:** **Posologia:** A dose oral recomendada de ADENURIC é de 80 mg uma vez ao dia, independentemente da ingestão de alimentos. Caso o nível de ácido úrico sérico seja > 6 mg/dl (357 µmol/l) após 2-4 semanas, pode considerar-se a administração de ADENURIC 120 mg uma vez ao dia. ADENURIC atua de forma suficientemente rápida para permitir a reavaliação do ácido úrico sérico após 2 semanas. O objetivo terapêutico consiste em diminuir e manter o nível sérico de ácido úrico abaixo de 6 mg/dl (357 µmol/l). Recomenda-se a profilaxia de episódios agudos de gota durante pelo menos 6 meses. **Idosos:** Não é necessário ajuste de dose em idosos. **Disfunção renal:** A eficácia e segurança não foram completamente avaliadas em doentes com disfunção renal grave (depuração da creatinina < 30 ml/min). 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 ADENURIC em crianças com menos de 18 anos de idade não foram ainda estabelecidas. Não existem dados disponíveis. **Modo de administração:** Via oral. ADENURIC deve ser tomado oralmente e pode ser tomado com ou sem alimentos. **Contraindicações:** Hipersensibilidade à substância activa ou a qualquer um dos excipientes. **Advertências e precauções especiais de utilização:** **Afeções cardiovasculares:** Deve ser evitado o tratamento com febuxostate em doentes com doença CV grave pré-existente (por ex. enfarte do miocárdio, acidente vascular cerebral (AVC) ou angina instável), a menos que não haja outras opções terapêuticas adequadas. 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. 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. No estudo CARES pós-registo a taxa de eventos MACE foi semelhante em doentes tratados com febuxostate versus tratados com alopurinol (HR 1,03; IC 95% 0,87-1,23), mas foi observada uma taxa mais elevada de mortes cardiovasculares (4,3% vs. 3,2% dos doentes; HR 1,34; IC95% 1,03-1,73). **Alergia ao medicamento / hipersensibilidade:** Na experiência pós-comercialização têm sido notificados casos raros de reações alérgicas/de hipersensibilidade graves, incluindo Síndrome de Stevens-Johnson potencialmente fatal, necrólise epidérmica tóxica e choque/reacção anafilática aguda. Na sua maioria, estas reações ocorreram durante o primeiro mês de terapêutica com febuxostate. Alguns destes doentes, embora não todos, relataram disfunção renal e/ou hipersensibilidade anterior ao alopurinol. Em alguns casos, as reações de hipersensibilidade graves, incluindo erupção a fármacos com eosinofilia e sintomas sistémicos (Síndrome DRESS), foram associadas a febre, complicações hematológicas, renais ou hepáticas. Os doentes devem ser avisados dos sinais e sintomas e cuidadosamente monitorizados quanto aos sintomas de reações alérgicas/de hipersensibilidade. O tratamento com febuxostate deve ser imediatamente descontinuado se ocorrerem reações alérgicas/de hipersensibilidade graves, incluindo Síndrome de Stevens-Johnson, uma vez que a interrupção precoce está associada a um melhor prognóstico. Se o doente desenvolveu reações alérgicas/de hipersensibilidade incluindo Síndrome de Stevens-Johnson e choque/reacção anafilática aguda, o febuxostate não deve ser nunca reiniciado neste doente. **Ataques agudos de gota (episódios agudos de gota):** Não se deve iniciar o tratamento com febuxostate até que o ataque agudo de gota tenha passado completamente. Podem ocorrer episódios agudos de gota durante o início do tratamento devido à alteração nos níveis séricos de ácido úrico resultantes da mobilização de urato a partir dos depósitos nos tecidos. No início do tratamento com febuxostate, recomenda-se a profilaxia de episódios agudos durante pelo menos 6 meses com um AINE ou colquicina. 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 tracto 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 pois a inibição da xantina oxidase pelo febuxostate pode causar aumento das concentrações plasmáticas de mercaptopurina /azatioprina que pode resultar em toxicidade grave. Nenhum estudo de interação foi realizado em humanos. Quando a combinação não pode ser evitada a redução da dose de mercaptopurina/azatioprina é recomendada. Com base na modelação e análise de simulação de dados de um estudo pré-clínico em ratos, quando coadministrado com febuxostate, a dose de mercaptopurina /azatioprina deve ser reduzida para 20% ou menos da dose prescrita anteriormente a fim de evitar possíveis efeitos hematológicos. Os doentes devem ser monitorizados de perto e a dose de mercaptopurina/azatioprina deve ser subsequentemente ajustada com base na avaliação da resposta terapêutica e no início de eventuais efeitos tóxicos. **Recetores de transplante de órgãos:** Dado não haver experiência em recetores de transplante de órgãos, não se recomenda o uso de febuxostate neste grupo de doentes. **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. O febuxosta-

te 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. **Disfunções da tireóide:** Observaram-se valores aumentados de TSH (> 5,5 µUI/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 tireoideia. **Lactose:** Os comprimidos de febuxostate contêm 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. **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. Não foram realizados estudos de interação medicamentosa em humanos do febuxostate com fármacos que são metabolizados pela XO (excepto teofilina). A modelagem e análise de simulação de dados de um estudo pré-clínico em ratos, indica que, no caso de administração concomitante com febuxostate, a dose de mercaptopurina /azatioprina seja reduzida para 20% ou menos da dose previamente prescrita. Não foram efetuados estudos de interação medicamentosa do febuxostate com outra quimioterapia citotóxica. Não estão disponíveis dados relativos à segurança do febuxostate durante outra terapêutica citotóxica. **Rosiglitazona/Substratos da CYP2C8:** O febuxostate demonstrou ser um inibidor fraco da CYP2C8 *in vitro*. Num estudo em indivíduos saudáveis, a administração simultânea de 120 mg de febuxostate uma vez por dia com uma dose oral única de 4 mg de rosiglitazona não teve qualquer efeito na farmacocinética da rosiglitazona e do seu metabolito N-desmetil rosiglitazona, o que indica que o febuxostate não é um inibidor da enzima CYP2C8 *in vivo*. Assim, não é expectável que a administração simultânea de febuxostate com rosiglitazona ou outros substratos da CYP2C8 requeira qualquer ajustamento de dose para esses compostos. **Teofilina:** Foi realizado um estudo de interação com febuxostate em indivíduos saudáveis para avaliar se a inibição da XO pode causar um aumento nos níveis de teofilina em circulação, como notificado com outros inibidores da XO. Os resultados do estudo demonstraram que a administração simultânea de febuxostate 80 mg uma vez por dia com teofilina 400 mg em dose única não tem qualquer efeito na farmacocinética ou segurança da teofilina. Assim, não é aconselhada nenhuma precaução especial quando o febuxostate 80 mg e a teofilina são administrados em simultâneo. Não estão disponíveis dados para febuxostate 120 mg. **Naproxeno e outros inibidores da glucuronidação:** O metabolismo de febuxostate depende das enzimas UGT (UDP-glucuronosil transferases). Os medicamentos que inibem a glucuronidação, tais como os AINEs e probenecide, podem, em teoria, afectar a eliminação do febuxostate. Em indivíduos saudáveis, o uso concomitante de febuxostate e naproxeno 250mg 2x/dia (bid) foi associado a um aumento na exposição ao febuxostate (C_{max} 28%, AUC 41% e t_{1/2} 26%). Em estudos clínicos, o uso de naproxeno ou outros AINEs / inibidores da Cox-2 não foi relacionado com qualquer aumento significativo de acontecimentos adversos. O febuxostate pode ser administrado concomitantemente com naproxeno sem que seja necessário qualquer ajuste do febuxostate ou do naproxeno. **Indutores da glucuronidação:** Os indutores potentes de enzimas UGT podem originar um aumento do metabolismo e diminuição da eficácia do febuxostate. Por conseguinte, recomenda-se a vigilância do ácido úrico sérico 1-2 semanas após início de tratamento com um indutor potente da glucuronidação. Inversamente, a interrupção do tratamento com um indutor poderá originar aumento dos níveis plasmáticos de febuxostate. **Colquicina/indometacina/hidroclorotiazida/varfarina:** O febuxostate pode ser coadministrado com colquicina ou indometacina sem que seja necessário qualquer ajuste do febuxostate ou da substância activa 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 Factor 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 ADENURIC 1x/dia (QID) originou um aumento médio de 22% da AUC da desipramina, um substrato da CYP2D6, o que indica um potencial efeito inibitório fraco do febuxostate sobre a enzima CYP2D6 *in vivo*. Portanto, não é de esperar que a coadministração de febuxostate com outros substratos da CYP2D6 exija qualquer ajuste da dose destes compostos. **Antiácidos:** A ingestão concomitante de um antiácido que contenha hidróxido de magnésio e hidróxido de alumínio mostrou retardar a absorção do febuxostate (cerca de 1 hora) e causar uma diminuição de 32% na C_{max}, embora não se tenha observado uma alteração significativa na AUC. Por conseguinte, o febuxostate pode tomar-se independentemente do uso de antiácidos. **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 (≥ 1/100 a < 1/10), pouco frequentes (≥ 1/1000 a < 1/100) e raras (≥ 1/10.000 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**

Doenças do sangue e do sistema linfático	Raras: Pancitopenia, trombocitopenia, agranulocitose*
Doenças do sistema imunitário	Raras: Reação anafilática*, hipersensibilidade ao fármaco*
Doenças endócrinas	Pouco frequentes: Aumento do nível sanguíneo da hormona estimuladora da tireóide
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 Raras: Morte súbita cardíaca*
Vasculopatias	Pouco frequentes: Hipertensão, rubores, afrontamentos
Doenças do sistema respiratório	Pouco frequentes: Dispneia, bronquite, infeção do trato respiratório superior, tosse
Doenças gastrointestinais	Frequentes: Diarreia**, náuseas Pouco frequentes: Dor abdominal, distensão abdominal, doença de refluxo gastro-esofágico, vómitos, 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 relacionadas com menores frequências, ver abaixo) Pouco frequentes: Dermite, 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 sistémicos, 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, 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, hematuria, polaquiúria, proteinúria Raras: Nefrite tubulointersticial*, urgência miccional
Doenças dos órgãos genitais e da mama	Pouco frequentes: Disfunção erétil
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.

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

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.

Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente ao Infarmed, I.P. (Tel: +351 21 798 73 73; Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita); Fax: + 351 21 798 73 97; E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt; internet: <http://extranet.infarmed.pt/page.seram.frontoffice.seramhomepage>).

Titular da Autorização de Introdução no Mercado (A.I.M.): Menarini International Operations Luxembourg S.A., 1, Avenue de la Gare, L-1611 Luxembourg _ Luxemburgo. **Representante Local do Titular da A.I.M.:** A. Menarini Portugal – Farmacêutica, S.A., Quinta da Fonte, Edifício D. Manuel I, Piso 2 - A, Rua dos Malhões nº. 1, 2770-071 Paço de Arcos, Portugal, Tel: +351 210 935 500

Informações revistas em Julho de 2019. Para mais informações deverá contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado: A. Menarini Portugal – Farmacêutica, S.A. Medicamento sujeito a receita médica. Refª. 07/2019