

Mebux-40/80

Febuxostat Tablets 40 mg / 80 mg

i) International Non-proprietary Name (INN) for each active ingredient:

Febuxostat

ii) Pharmacology:

Pharmacodynamics:

Febuxostat a xanthine oxidase inhibitor, achieves its therapeutic effect by decreasing serum uric acid. It is not expected to inhibit other enzymes involved in purine and pyrimidine synthesis and metabolism at therapeutic concentrations.

Effect on Uric Acid and Xanthine Concentrations: In healthy subjects, febuxostat resulted in a dose dependent decrease in 24-hour mean serum uric acid concentrations and an increase in 24-hour mean serum xanthine concentrations. In addition, there was a decrease in the total daily urinary uric acid excretion. Also, there was an increase in total daily urinary xanthine excretion. Percent reduction in 24-hour mean serum uric acid concentrations was between 40% and 55% at the exposure levels of 40 mg and 80 mg daily doses.

Effect on Cardiac Repolarization: The effect of ULORIC on cardiac repolarization as assessed by the QTc interval was evaluated in normal healthy subjects and in patients with gout febuxostat in doses up to 300 mg daily, at steady-state, did not demonstrate an effect on the QTc interval.

Pharmacokinetics:

Absorption: The absorption of radiolabeled febuxostat following oral dose administration was estimated to be at least 49% (based on total radioactivity recovered in urine). Maximum plasma concentrations of febuxostat occurred between 1 and 1.5 hours post-dose. After multiple oral 40 mg and 80 mg once daily doses, C_{max} is approximately 1.6 ± 0.6 mcg/mL (N=30), and 2.6 ± 1.7 mcg/mL (N=227), respectively. Absolute bioavailability of the febuxostat tablet has not been studied. Following multiple 80 mg once daily doses with a high fat meal, there was a 49% decrease in C_{max} and an 18% decrease in AUC, respectively. However, no clinically significant change in the percent decrease in serum uric acid concentration was observed (58% fed vs. 51% fasting). Thus, it may be taken without regard to food.

Distribution: The mean apparent steady state volume of distribution (V_{ss}/F) of febuxostat was approximately 50L (CV~40%). The plasma protein binding of febuxostat is approximately 99.2% (primarily to albumin), and is constant over the concentration range achieved with 40 mg and 80 mg doses.

Metabolism: Febuxostat is extensively metabolized by both conjugation via uridine diphosphate glucuronosyltransferase (UGT) enzymes including UGT1A1, UGT1A3, UGT1A9, and UGT2B7 and oxidation via cytochrome P450 (CYP) enzymes including CYP1A2, 2C8 and 2C9 and non-P450 enzymes. The relative contribution of each enzyme isoform in the metabolism of febuxostat is not clear. The oxidation of the isobutyl side chain leads to the formation of four pharmacologically active hydroxy metabolites, all of which occur in plasma of humans at a much lower extent than febuxostat.

Elimination: Febuxostat is eliminated by both hepatic and renal pathways. Following an 80 mg oral dose of ¹⁴C-labeled febuxostat, approximately 49% of the dose was recovered in the urine as unchanged febuxostat (3%), the acyl glucuronide of the drug (30%), its known oxidative metabolites and their conjugates (13%), and other unknown metabolites (3%). In addition to the urinary excretion, approximately 45% of the dose was recovered in the feces as the unchanged febuxostat (12%), the acyl glucuronide of the drug (1%), its known oxidative metabolites and their conjugates (25%), and other unknown metabolites (7%).

iii) Clinical Information:

a) Indications

Febuxostat is a xanthine oxidase (XO) inhibitor indicated for the chronic management of hyperuricemia in patients with gout. It is not recommended for the treatment of asymptomatic hyperuricemia.

b) Dosage regimens, including for children

For treatment of hyperuricemia in patients with gout, febuxostat is recommended at 40 mg or 80 mg once daily. The recommended starting dose of febuxostat is 40 mg once daily. For patients who do not achieve a serum uric acid (sUA) less than 6 mg/dL after two weeks with 40 mg, febuxostat 80 mg is recommended. It can be taken without regard to food or antacid use.

Special Populations

No dose adjustment is necessary when administering febuxostat in patients with mild to moderate renal impairment. The recommended starting dose of febuxostat is 40 mg once daily. For patients who do not achieve a sUA less than 6 mg/dL after two weeks with 40 mg, febuxostat 80 mg is recommended. No dose adjustment is necessary in patients with mild to moderate hepatic impairment.

Uric Acid Level

Testing for the target serum uric acid level of less than 6 mg/dL may be performed as early as two weeks after initiating febuxostat therapy.

Gout Flares

Gout flares may occur after initiation of febuxostat due to changing serum uric acid levels resulting in mobilization of urate from tissue deposits. Flare prophylaxis with a non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID) or colchicine is recommended upon initiation of febuxostat. Prophylactic therapy may be beneficial for up to six months. If a gout flare occurs during febuxostat treatment, febuxostat need not be discontinued. The gout flare should be managed concurrently, as appropriate for the individual patient.

c) Contraindications

It is contraindicated in patients being treated with azathioprine or mercaptopurine.

d) Precautions in pregnancy, lactation, renal and hepatic failure etc

Pregnancy: There are no adequate and well-controlled studies in pregnant women. It should be used during pregnancy only if the potential benefit justifies the potential risk to the fetus.

Lactation: Febuxostat is excreted in the milk of rats. It is not known whether this drug is excreted in human milk. Because many drugs are excreted in human milk, caution should be exercised when it is administered to a nursing woman.

Gout Flare: After initiation of febuxostat, an increase in gout flares is frequently observed. This increase is due to reduction in serum uric acid levels, resulting in mobilization of urate from tissue deposits. In order to prevent gout flares when febuxostat is initiated, concurrent prophylactic treatment with an NSAID or colchicine is recommended.

Cardiovascular Events: In the randomized controlled studies, there was a higher rate of cardiovascular thromboembolic events (cardiovascular deaths, non-fatal myocardial infarctions, and non-fatal strokes) in patients treated with ULORIC (0.74 per 100 P-Y [95% Confidence Interval (CI) 0.36-1.37]) than allopurinol (0.60 per 100 P-Y [95% CI 0.16-1.53]). A causal relationship with ULORIC has not been established. Monitor for signs and symptoms of myocardial infarction (MI) and stroke.

Hepatic Effects: There have been postmarketing reports of fatal and non-fatal hepatic failure in patients taking ULORIC, although the reports contain insufficient information necessary to establish the probable cause. During randomized controlled studies, transaminase elevations greater than three times the upper limit of normal (ULN) were observed (AST: 2%, 2%, and ALT: 3%, 2% in ULORIC and allopurinol-treated patients, respectively). No dose-effect relationship for these transaminase elevations was noted.

Obtain a liver test panel (serum alanine aminotransferase [ALT], aspartate aminotransferase [AST], alkaline phosphatase, and total bilirubin) as a baseline before initiating febuxostat. Patients who have serum ALT greater than three times the reference range with serum total bilirubin greater than two times the reference range without alternative etiologies are at risk for severe drug-induced liver injury and should not be restarted on ULORIC. For patients with lesser elevations of serum ALT or bilirubin and with an alternate probable cause, treatment with ULORIC can be used with caution.

e) Adverse reactions including their frequency

Adverse reactions have been identified during post approval use of febuxostat. Because these reactions are reported voluntarily from a population of uncertain size, it is not always possible to reliably estimate their frequency or establish a causal relationship.

Hepatobiliary Disorders: hepatic failure (some fatal), jaundice, serious cases of abnormal liver function test results, liver disorder.

Immune System Disorders: anaphylaxis, anaphylactic reaction.

Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders: rhabdomyolysis.

Psychiatric Disorders: psychotic behavior including aggressive thoughts.

Renal and Urinary Disorders: tubulointerstitial nephritis.

Skin and Subcutaneous Tissue Disorders: generalized rash, Stevens Johnson Syndrome, hypersensitivity skin reactions.

The film-coated tablet contain Lactose, a type of sugar, hence patients with rare hereditary problems of galactose intolerance, the Lapp lactase deficiency or glucose-galactose malabsorption should not take this medicine.

f) Clinically significant drug interactions

Xanthine Oxidase Substrate Drugs: It is an XO inhibitor. Based on a drug interaction study in healthy subjects, febuxostat altered the metabolism of theophylline (a substrate of XO) in humans. Therefore, use with caution when co administering febuxostat with theophylline. Drug interaction studies of febuxostat with other drugs that are metabolized by XO (e.g., mercaptopurine and azathioprine) have not been conducted. Inhibition of XO by ULORIC may cause increased plasma concentrations of these drugs leading to toxicity. It is contraindicated in patients being treated with azathioprine or mercaptopurine.

Cytotoxic Chemotherapy Drugs: Drug interaction studies of febuxostat with cytotoxic chemotherapy have not been conducted. No data are available regarding the safety of febuxostat during cytotoxic chemotherapy.

Invivo Drug Interaction Studies: Based on drug interaction studies in healthy subjects, it does not have clinically significant interactions with colchicine, naproxen, indomethacin, hydrochlorothiazide, warfarin or desipramine. Therefore, it may be used concomitantly with these medications.

g) Symptoms and treatment of overdose

It was studied in healthy subjects in doses up to 300 mg daily for seven days without evidence of dose-limiting toxicities. No overdose of febuxostat was reported in clinical studies. Patients should be managed by symptomatic and supportive care should there be an overdose

iv) Pharmaceutical Information:

a) Dosage form:

Tablet.

b) Strength

40 mg / 80 mg.

c) Excipients

Mebux-40: Lactose Monohydrate, Microcrystalline Cellulose, Croscarmellose Sodium, Sodium Lauryl Sulfate, Hydroxy Propyl Cellulose, Sodium Lauryl Sulfate, Colloidal Anhydrous Silica, Magnesium Stearate, Hypromellose Polyethylene Glycol, Talc, titanium Dioxide & Red iron Oxide.

Mebux-80: Lactose Monohydrate, Microcrystalline Cellulose, Croscarmellose Sodium, Sodium Lauryl Sulfate, Hydroxy Propyl Cellulose, Sodium Lauryl Sulfate, Colloidal Anhydrous Silica, Magnesium Stearate, Hypromellose Polyethylene Glycol, Talc, titanium Dioxide & Lake Quinoline Yellow..

d) Storage conditions

Store below 30°C.

e) Shelf-life

36 Months from the date of manufacture.

f) Pack size

30's

g) Description of product and package

Mebux-40: Brown coloured, circular, biconvex film-coated tablets with 'MICRO' engraved on one surface and plain on other surface.

Mebux-80: Yellow coloured, circular, biconvex fil-coated tablets with 'MICRO' engraved on one surface and plain on other surface.

They are packed in Alu/Alu Blister pack of 10 Tablets. Such 3 Blisters are then packed in a printed outer carton along with a pack insert.

h) Name and address of the manufacture

Micro Labs Limited
92, Sipcot,
Hosur-635 126. India.

EXG-ML01I-1137

Mebux-40/80

Febuxostat Comprimés 40 mg / 80 mg

Denomination Commune Internationale (DCI):

Febuxostat

Pharmacologie :

Pharmacodynamie:

Le febuxostat est un inhibiteur de la xanthine oxydase ; il exerce son effet thérapeutique en diminuant l'acide urique sérique. Il n'inhibe pas les autres enzymes impliquées dans la synthèse de la purine et de la pyrimidine et le métabolisme aux concentrations thérapeutiques.

Effet sur l'acide urique et les concentrations de la xanthine: Chez les sujets sains, le febuxostat entraîne une diminution dose-dépendante, de 24 heures des concentrations moyennes d'acide urique sérique et une augmentation de 24 heures des concentrations moyennes de la xanthine sérique. En outre, il y a une diminution de l'excrétion urinaire quotidienne totale d'acide urique. En outre, il y a une augmentation quotidienne totale de l'excrétion urinaire de la xanthine. Le pourcentage de réduction moyenne sur 24 heures des concentrations sériques d'acide urique se situait entre 40 % et 55 % avec des doses quotidiennes de 40 mg et 80 mg.

Effet sur la repolarisation cardiaque: L'effet sur la repolarisation cardiaque mesurée par l'intervalle QTc a été évalué chez des sujets sains et chez les patients souffrant de goutte ; le febuxostat aux doses allant jusqu'à 300 mg par jour, à l'état d'équilibre, n'a pas démontré un effet sur l'intervalle QTc.

Pharmacocinétique:

Absorption: L'absorption du febuxostat radiomarqué par voie orale a été estimée à au moins 49 % (sur la base de la radioactivité totale récupérée dans les urines). Le pic plasmatique du febuxostat est atteint entre 1 et 1,5 heures après l'administration. Après des doses multiples de 40 mg et 80 mg, une fois par jour par voie orale, la Cmax est d'environ $1,6 \pm 0,6$ mcg/ml (n = 30) et $2,6 \pm 1,7$ mcg/ml (N = 227). La biodisponibilité absolue du comprimé de febuxostat n'a pas été étudiée. Après des doses multiples de 80 mg une fois par jour avec un repas riche en graisses, il y a une diminution de 49 % de la Cmax et une diminution de 18 % de l'AUC. Toutefois, aucun changement cliniquement significatif dans la réduction de la concentration sérique d'acide urique n'a été observée (58 % en présence d'aliments vs 51 % en cas de jeûne). Ainsi, il peut être pris avec ou sans aliments.

Distribution: Le volume apparent moyen de distribution (Vd / F) à l'état stable du febuxostat est d'environ 50 L (CV ~ 40 %). La liaison du febuxostat aux protéines plasmatiques est d'environ 99,2 % (principalement à l'albumine) et est constante.

Métabolisme: Le febuxostat est largement métabolisée par conjugaison via l'uridine diphosphate glucuronosyltransférases (UGT), avec les enzymes UGT1A1, UGT1A3, UGT1A9, et UGT2B7 et par l'oxydation par le cytochrome P450 (CYP) avec les enzymes CYP1A2, 2C8 et 2C9 et les enzymes non - P450. La contribution relative de chaque isoforme enzymatique dans le métabolisme du febuxostat n'est pas clairement établie. L'oxydation de la chaîne latérale isobutyle conduit à la formation de quatre métabolites hydroxylés pharmacologiquement actifs, lesquels se agissent dans le plasma de l'être humain à un degré beaucoup plus faible que le febuxostat.

Élimination: Le febuxostat est éliminé par les voies hépatique et rénale. Après une dose orale de 80 mg de febuxostat marqué au ¹⁴C, environ 49 % de la dose a été récupérée dans l'urine sous forme de febuxostat inchangé (3%), d'acyl glucuronide (30 %), de ses métabolites oxydatifs connus et de leurs conjugués (13%), et d'autres métabolites inconnus (3%). En plus de l'excrétion urinaire, environ 45% de la dose est récupérée dans les fèces sous forme de febuxostat inchangé (12%), d'acyl glucuronide (1 %), de ses métabolites oxydatifs connus et de leurs conjugués (25 %), et d'autres métabolites.

Informations Cliniques:

a) Indications:

Le febuxostat est une xanthine oxydase (XO), inhibiteur indiqué pour le traitement de l'hyperuricémie chronique chez les patients souffrant de goutte. Il n'est pas recommandé pour le traitement de l'hyperuricémie asymptomatique.

b) Posologie:

pour le traitement de l'hyperuricémie chez les patients souffrant de goutte, le febuxostat est recommandé à 40 mg ou 80 mg une fois par jour. La dose de départ recommandée de febuxostat est de 40 mg une fois par jour. Pour les patients n'ayant pas un taux d'acide urique sérique (uricémie) inférieur à 6 mg/dl après deux semaines de traitement avec le 40 mg, le febuxostat à 80 mg est recommandée. Il peut être pris avec ou sans aliments et avec ou sans antiacide.

Populations particulières

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire en cas d'administration de febuxostat chez les patients avec une insuffisance rénale légère à modérée. La dose de départ recommandée est de 40 mg une fois par jour. Pour les patients n'ayant pas un taux d'acide urique sérique (uricémie) inférieur à 6 mg/dl après deux semaines de traitement avec le 40 mg, le febuxostat à 80 mg est recommandée. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée.

Taux d'acide urique:

un test visant un taux inférieur à 6mg/dl d'acide urique sérique peut être effectuée des les deux semaines suivant le début du traitement par le febuxostat.

Crises de goutte:

des crises de goutte peuvent survenir après l'initiation du febuxostat en raison de l'évolution des niveaux d'acide urique sérique avec une mobilisation de l'urate des dépôts dans les tissus. Une prophylaxie avec un anti-inflammatoire non-stéroïdien (AINS) ou de la colchicine est recommandée lors de l'initiation du traitement avec le febuxostat. Le traitement prophylactique peut être bénéfique pour un maximum de six mois. Si une crise de goutte se produit pendant le traitement avec le febuxostat, celui-ci ne doit pas être interrompu. La crise de goutte doit être traitée en même temps, selon chaque patient.

c) Contre-indications

Il est contre-indiqué chez les patients traités par l'azathioprine ou la mercaptopurine.

d) Grossesse, allaitement, insuffisances rénale et hépatique

Grossesse: Il n'y a aucune étude adéquate et bien contrôlée chez les femmes enceintes. Ce médicament ne doit être utilisé pendant la grossesse que si le bénéfice potentiel justifie le risque potentiel pour le fœtus.

Allaitement: le febuxostat est excrété dans le lait des rates. On ne sait pas si ce médicament est excrété dans le lait maternel. Comme de nombreux médicaments sont excrétés dans le lait maternel, la prudence devrait être exercée en cas d'administration à une femme allaitante.

Crises de goutte: Après l'initiation du febuxostat, une augmentation de crises de goutte est fréquemment observée. Cette augmentation est due à la réduction du taux d'acide urique sérique, entraînant la mobilisation de l'urate des dépôts dans les tissus. Afin d'éviter des crises de

goutte à l'initiation d'un traitement avec le febuxostat, le traitement prophylactique concomitant avec un AINS ou la colchicine est recommandée.

Événements cardiovasculaires: au cours d'études contrôlées randomisées, il y avait un taux d'événements thromboemboliques cardiovasculaires (décès cardiovasculaire, infarctus du myocarde non mortels et accidents vasculaires cérébraux non mortels) chez les patients traités par le febuxostat plus élevé (0,74 pour 100 PA [95 % intervalle de confiance (CI) de 0,36 à 1,37]) que l'allopurinol (0,60 pour 100 PA [IC 95% 0,16 à 1,53]). Un lien de causalité avec le febuxostat n'a pas été établi. Il faut surveiller les signes et symptômes d'un infarctus du myocarde et d'un AVC.

Effets hépatiques: il y a des rapports de pharmacovigilance d'insuffisance hépatique fatale et non fatale chez les patients prenant MEBUX, bien que ces rapports contiennent des informations insuffisantes nécessaires pour établir la cause probable. Au cours des études contrôlées randomisées, les élévations des transaminases supérieures à trois fois la limite supérieure de la normale (LSN) ont été observées. Aucune relation dose - effet pour ces élévations des transaminases n'a été notée. Faire un dosage des enzymes hépatiques (alanine aminotransférase [ALT], aspartate aminotransférase [ASAT], phosphatase alcaline et bilirubine totale) avant de commencer un traitement au febuxostat. Les patients ayant un taux sérique d'ALT supérieure à trois fois la limite de référence et avec un taux de bilirubine sérique total supérieur à deux fois la limite de référence sans autres étiologies sont à risque de graves lésions hépatiques induites par la drogue et ne doivent pas renouveler l'utilisation de MEBUX. Chez les patients avec une élévation moins importante des ALAT et de la bilirubine et avec une autre cause probable, le traitement par MEBUX peut être utilisé avec précaution.

e) Effets indésirables

Des effets indésirables ont été identifiées lors de l'utilisation de febuxostat. Comme ces réactions sont volontairement évoquées à partir d'une population de taille incertaine, il n'est pas toujours possible d'estimer de manière fiable leur fréquence ou d'établir un lien de causalité.

Troubles hépatobiliaires: insuffisance hépatique (dont certains mortels), jaunisse, troubles du foie.

Troubles du système immunitaire: réaction anaphylactique.

Affections musculo-squelettiques et conjonctifs: rhabdomyolyse.

Troubles psychiatriques: comportement psychotique, y compris des pensées agressives.

Troubles rénaux et urinaires: néphrite tubulo-interstitielle.

Affections de la peau et des tissus sous-cutanés: éruption cutanée généralisée, syndrome de Stevens Johnson, réactions cutanées d'hyper-sensibilité.

Le comprimé pelliculé contient du lactose, un type de sucre, par conséquent, les patients présentant des problèmes héréditaires rares d'intolérance au galactose (un déficit en lactase) ou de malabsorption du glucose-galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

f) Interactions médicamenteuses

Médicaments substrats de la Xanthine oxydase: Il est un inhibiteur de la XO. Basé sur une étude d'interaction médicamenteuse chez les sujets sains, le febuxostat a modifié le métabolisme de la théophylline (un substrat de la XO) chez l'homme. Par conséquent, à utiliser avec prudence en cas de co-administration de febuxostat et de théophylline. Des études d'interaction entre le febuxostat et d'autres médicaments qui sont métabolisés par la XO (mercaptopurine et azathioprine) n'ont pas été réalisées. L'inhibition de la XO par MEBUX peut entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques de ces médicaments menant à leur toxicité. Il est contre-indiqué chez les patients traités par l'azathioprine ou la mercaptopurine.

Médicaments de chimiothérapie cytotoxique: aucune étude d'interaction entre le febuxostat et la chimiothérapie cytotoxique n'a été effectuée. Aucune donnée n'est disponible concernant la tolérance du febuxostat pendant la chimiothérapie cytotoxique.

Études In vivo sur les interactions médicamenteuses: Basé sur des études d'interaction médicamenteuse chez des sujets sains, il n'y a pas d'interaction cliniquement significative avec la colchicine, le naproxène, l'indométacine, l'hydrochlorothiazide, la warfarine ou la désipramine. Par conséquent, il peut être utilisé en association avec ces médicaments.

g) Symptômes et traitement du surdosage

Il a été étudié chez des sujets sains à des doses allant jusqu'à 300 mg par jour pendant sept jours sans manifestation de toxicité limitant la dose. Aucun surdosage au febuxostat n'a été rapporté au cours des études cliniques. Faire un traitement symptomatique en cas de surdosage.

Renseignements Pharmaceutiques:

a) Forme posologique:

Comprimés

b) Dosage:

40 mg / 80 mg.

c) Excipients

Mebux-40: lactose monohydrate, cellulose microcristalline, croscarmellose de sodium, sulfate de sodium lauryl, hydroxy propyl cellulose, sodium lauryl sulfate, silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium, hypromellose polyéthylène glycol, talc, dioxyde de titane et oxyde de fer rouge.

Mebux-80: lactose monohydraté, cellulose microcristalline, croscarmellose de sodium, sulfate de sodium lauryl, hydroxy propyl cellulose, sodium lauryl sulfate, silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium, hypromellose polyéthylène glycol, talc, dioxyde de titane et lac jaune de quinoléine.

d) Conservateur:

Conserver en-dessous de 30°C.

e) Durée de vie:

36 mois à partir de la date de fabrication.

f) Conditionnement:

boîte de 30 comprimés.

g) Description du produit et emballage

Mebux-40: comprimés de couleur marron, circulaires, biconvexes pelliculés avec «micro» gravé sur une face et plaine sur l'autre face.

Mebux-80: comprimés de couleur marron, circulaires, biconvexes pelliculés avec «micro» gravé sur une face et plaine sur l'autre face.

Ces comprimés sont emballés dans 3 blisters ALU / Alu de 10. Ces 3 blisters sont ensuite conditionnés dans un emballage extérieur imprimé avec une notice d'utilisation à l'intérieur.

h) Nom et adresse du fabricant

Micro Labs Limited
92, Sipcot,
Hosur 635 126. India.

EXG-ML011-1137