

Produit		Nom générique
Unsiatem 80mg comprimé Pelliculé		Febuxostat 80mg

Résumé des caractéristiques du produit

Unsiatem 80 mg comprimé Pelliculé

Résumé des caractéristiques du produit

1. Denomination Du Medicament

Unsiatem 80 mg comprimé Pelliculé

2. Composition Qualitative et quantitative

Each tablet contains 80 mg of febuxostat.

Excipient(s) à effet notoire:

Chaque comprimé contient 164.1 mg of lactose monohydraté

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. Forme Pharmaceutique

Comprimé pelliculé

Comprimés pelliculés vert clair à vert foncé, ronds, biconvexes, non marqués.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications Thérapeutiques

Traitement de l'hyperuricémie chronique dans les cas où un dépôt d'urate s'est déjà produit (incluant des antécédents ou la présence de tophus et/ou d'arthrite goutteuse).

UNSIATEM est indiqué chez l'adulte.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

La dose recommandée de Unsiatem 40mg, 80mg, 120mg is mg une fois par jour, administrée par voie orale, pendant ou en dehors des repas. Si l'uricémie est > 6 mg/dL ($357 \mu\text{mol/L}$) après deux à quatre semaines de traitement, l'administration de, Unsiatem 120 mg une fois par jour peut être envisagée.

L'action de Unsiatem est suffisamment rapide pour permettre un nouveau dosage de l'uricémie après deux semaines de traitement. L'objectif thérapeutique est la diminution et le maintien de l'uricémie au-dessous de 6 mg/dL ($357 \mu\text{mol/L}$).

Un traitement préventif des crises de goutte est recommandé pendant au moins six mois (voir rubrique 4.4).

Sujet âgé

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients âgés (voir rubrique 5.2).

Insuffisance rénale

L'efficacité et la tolérance n'ont pas été totalement évaluées chez les patients présentant une insuffisance

Produit		Nom générique
Unsiatem 80mg comprimé Pelliculé		Febuxostat 80mg

Résumé des caractéristiques du produit

rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 mL/min) (voir rubrique 5.2).

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée.

Insuffisance hépatique

L'efficacité et la tolérance du fébuxostat n'ont pas été étudiées chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (classe C de Child Pugh).

La dose recommandée est de 40mg ou 80 mg chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère. L'expérience clinique est limitée chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité du fébuxostat chez les enfants de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration Voie orale

Unsiatem doit être pris par voie orale et peut être pris au cours ou en dehors des repas.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 (voir également rubrique 4.8).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Affections cardio-vasculaires

Le traitement par fébuxostat chez les patients déjà atteints de maladies cardiovasculaires sévères (par exemple : infarctus du myocarde, AVC ou angor instable) devrait être évité sauf s'il n'existe pas d'autre option thérapeutique appropriée. Au cours des études APEX et FACT, il a été observé dans le groupe fébuxostat comparativement au groupe allopurinol une incidence numériquement plus élevée des événements cardiovasculaires APTC (critères définis selon l'Anti-Platelet Trialists' Collaboration (APTC) rapportés par les investigateurs comprenant les décès pour cause cardiovasculaire, les infarctus du myocarde non fatals, les AVC non fatals) égale à 1,3 événements pour 100 Patients-Années (PA) contre 0,3 respectivement. Cette augmentation n'a pas été observée dans l'étude CONFIRMS (voir rubrique 5.1 pour les caractéristiques détaillées des études). Les résultats combinés des études de phase 3 (études APEX, FACT et CONFIRMS) ont montré une incidence des événements APTC rapportés par les investigateurs de 0,7 événement pour 100 PA contre 0,6 dans le groupe allopurinol. Au cours des études d'extension à long terme l'incidence des événements APTC rapportés par les investigateurs était de 1,2 pour 100 PA dans le groupe fébuxostat contre 0,6 dans le groupe allopurinol. Aucune différence statistiquement significative n'a été observée et aucune relation de cause à effet n'a été établie avec le fébuxostat. Chez ces patients, les facteurs de risque identifiés étaient des antécédents d'athérosclérose et/ou d'infarctus du myocarde ou d'insuffisance cardiaque congestive.

Dans l'étude post-AMM CARES (voir rubrique 5.1 pour les caractéristiques détaillées de l'étude) le taux

Produit		Nom générique
Unsiatem 80mg comprimé Pelliculé		Febuxostat 80mg

Résumé des caractéristiques du produit

d'évènements MACE (évènements cardiovasculaires majeurs) a été semblable chez les patients traités par fébuxostat comparativement à ceux traités par allopurinol (HR 1,03 ; IC 95 % 0,87-1,23), mais un taux supérieur de décès pour cause cardiovasculaire a été observé (4,3 % versus 3,2 %; HR 1,34 ; IC 95 % 1,03-1,73).

Allergie au médicament/hypersensibilité

De rares cas de graves réactions allergiques/d'hypersensibilité, incluant des syndromes de Stevens-Johnson pouvant être fatal, des nécrolyses épidermiques toxiques (Syndrome de Lyell) et des réactions/chocs anaphylactiques aigus, ont été rapportés après commercialisation. Dans la plupart des cas, ces réactions sont survenues durant le premier mois de traitement par fébuxostat.

Pour certains de ces patients, il a été rapporté une insuffisance rénale et/ou un antécédent d'hypersensibilité à l'allopurinol. Dans certains cas, les réactions graves d'hypersensibilité dont le syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome DRESS), étaient associées à de la fièvre, une atteinte hématologique, rénale ou hépatique.

Les patients doivent être informés des signes et symptômes des réactions allergiques/ d'hypersensibilité et doivent être étroitement surveillés au regard de ces symptômes (voir rubrique 4.8). Le traitement par fébuxostat doit être immédiatement arrêté en cas de survenue de réactions graves allergiques/d'hypersensibilité, incluant le syndrome de Stevens-Johnson, étant donné que l'arrêt précoce du traitement est associé à un meilleur pronostic. Si le patient a développé une réaction allergique/d'hypersensibilité incluant le syndrome de Stevens-Johnson ou une réaction/choc anaphylactique aigu, le traitement par fébuxostat ne doit jamais être réinstauré.

Crise de goutte

Le traitement par fébuxostat ne doit pas être instauré avant la disparition complète d'une crise de goutte. Des crises de goutte peuvent survenir en début de traitement en raison d'une variation de l'uricémie qui entraîne une mobilisation des cristaux d'urate à partir des dépôts tissulaires (voir rubriques 4.8 et 5.1). Lors de l'instauration d'un traitement par fébuxostat, un traitement préventif de la crise de goutte par un anti-inflammatoire non stéroïdien ou par la colchicine est recommandé pendant au moins six mois (voir rubrique 4.2).

En cas de survenue d'une crise de goutte au cours du traitement, ne pas interrompre la prise de fébuxostat. Un traitement de la crise de goutte adapté à chaque patient doit être administré simultanément. La fréquence et l'intensité des crises de goutte diminuent lors de la poursuite du traitement par fébuxostat..

Dépôt de xanthine

Chez les patients ayant une production d'urate fortement accrue (par exemple affection maligne traitée, syndrome de Lesch- Nyhan), la concentration absolue de xanthine au niveau urinaire peut, dans de rares cas, augmenter suffisamment pour entraîner un dépôt dans les voies urinaires. En l'absence d'expérience clinique avec le fébuxostat dans cette population, son administration n'est pas recommandée chez ces patients.

Mercaptopurine/azathioprine

L'administration du fébuxostat n'est pas recommandée chez les patients traités par mercaptopurine/azathioprine car l'inhibition de la xanthine oxydase par le fébuxostat peut entraîner une

Produit		Nom générique
Unsiatem 80mg comprimé Pelliculé		Febuxostat 80mg

Résumé des caractéristiques du produit

augmentation des concentrations plasmatiques de mercaptopurine/azathioprine qui peut provoquer une toxicité sévère. Aucune étude d'interaction n'a été réalisée chez l'homme. Si cette association ne peut être évitée, une diminution de la posologie de mercaptopurine/azathioprine est recommandée. Sur la base d'une modélisation et d'une simulation des données issues d'une étude préclinique chez le rat en cas de co-administration avec le fébuxostat la dose de mercaptopurine/azathioprine doit être réduite à 20 % ou moins de la dose préalablement prescrite afin d'éviter les possibles effets hématologiques (voir les rubriques 4.5 et 5.3). Les patients doivent être étroitement surveillés et la dose de mercaptopurine/azathioprine doit être ajustée en conséquence sur la base de l'évaluation de la réponse thérapeutique et de l'apparition d'éventuels effets toxiques.

Greffe d'organe

En l'absence d'expérience clinique chez le patient ayant reçu une greffe d'organe, l'utilisation de fébuxostat n'est pas recommandée chez ces patients (voir rubrique 5.1).

Théophylline

L'administration concomitante de fébuxostat 80 mg et de théophylline 400 mg en dose unique à des sujets sains a démontré l'absence de toute interaction pharmacocinétique (voir rubrique 4.5). Le fébuxostat 80 mg peut être prescrit chez les patients traités par théophylline sans risque d'augmentation des concentrations plasmatiques de théophylline. Aucune donnée n'est disponible pour le fébuxostat 120 mg.

Affections hépatiques

Les résultats combinés des études cliniques de phase III ont montré de légères anomalies du bilan hépatique chez des patients (5,0

%) traités par fébuxostat. La réalisation d'un bilan hépatique est recommandée avant l'instauration du traitement par fébuxostat et périodiquement par la suite, en fonction du jugement clinique (voir rubrique 5.1).

Affections de la thyroïde

Au cours des études d'extension en ouvert à long terme, une augmentation du taux de TSH ($> 5,5$ $\mu\text{UI/mL}$) a été observée chez des patients traités au long cours par fébuxostat (5,5 %). Le fébuxostat doit être prescrit avec prudence chez les patients présentant une altération de la fonction thyroïdienne (voir rubrique 5.1).

Lactose

Ce médicament contient du lactose. Les patients présentant des troubles héréditaires rares d'intolérance au galactose, de déficit en lactase ou de malabsorption du glucose/galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Mercaptopurine/azathioprine

Produit		Nom générique
Unsiatem 80mg comprimé Pelliculé		Febuxostat 80mg

Résumé des caractéristiques du produit

En raison de son mécanisme d'action inhibiteur de la Xanthine Oxydase (XO), l'administration concomitante de fébuxostat n'est pas recommandée. L'inhibition de la XO par le fébuxostat peut entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques de ces médicaments et provoquer une toxicité. Aucune étude d'interaction du fébuxostat avec les médicaments (à l'exception de la théophylline) métabolisés par la XO n'a pas été réalisée chez l'homme.

Une modélisation et une analyse de simulation de données issues d'une étude préclinique chez le rat ont indiqué, qu'en cas de co-administration avec le fébuxostat, la dose de mercaptopurine/azathioprine doit être réduite à 20 % ou moins de la dose préalablement prescrite (voir les rubriques 4.4 et 5.3).

Aucune étude d'interaction médicamenteuse du fébuxostat avec d'autres chimiothérapies cytotoxiques n'a été menée. Aucune donnée n'est disponible quant à la sécurité d'emploi du fébuxostat en association avec d'autres traitements cytotoxiques.

Rosiglitazone/CYP2C8 substrates

Il a été montré que le fébuxostat était un inhibiteur faible du CYP2C8 *in vitro*. Dans une étude chez des sujets sains, l'administration concomitante de 120 mg de fébuxostat une fois par jour et de 4 mg de rosiglitazone en prise unique par voie orale, n'a eu aucun effet sur la pharmacocinétique de la rosiglitazone ni sur son métabolite, le N-desmethyl rosiglitazone, indiquant que le fébuxostat n'est pas un inhibiteur de l'enzyme CYP2C8 *in vivo*. Ainsi, l'administration concomitante de fébuxostat et de rosiglitazone ou d'autres substrats du CYP2C8 ne devrait pas nécessiter d'ajustement de la posologie de ces produits.

Theophylline

Une étude d'interaction chez des sujets sains a été menée avec le fébuxostat afin d'évaluer si l'inhibition de la XO peut induire une élévation des concentrations de théophylline circulante, comme cela a été décrit avec d'autres inhibiteurs de la XO. Les résultats de l'étude ont montré que l'administration concomitante de fébuxostat 80 mg une fois par jour et de théophylline 400 mg en dose unique n'a pas d'effet sur la pharmacocinétique et la sécurité de la théophylline. Aucune précaution particulière n'est donc recommandée en cas d'administration concomitante de fébuxostat 80 mg et de théophylline. Aucune donnée n'est disponible concernant le fébuxostat 120 mg.

Naproxène et autres inhibiteurs de la glycuronidation

Le métabolisme du fébuxostat dépend des enzymes Uridine Glucuronyl Transférase (UGT). Les médicaments qui inhibent la glycuronidation, tels les anti-inflammatoires non stéroïdiens et le probénécide, pourraient théoriquement affecter l'élimination du fébuxostat. Chez des volontaires sains, l'administration concomitante de fébuxostat et de naproxène 250 mg deux fois par jour a été associée à une augmentation de l'exposition au fébuxostat (C_{max} 28 %, ASC 41 % et t_{1/2} 26 %). Au cours des études cliniques, l'administration de naproxène ou d'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens ou inhibiteurs de la Cox 2 n'a pas été associée à une augmentation cliniquement significative des événements indésirables.

Le fébuxostat peut être administré de façon concomitante avec le naproxène sans qu'une adaptation de la posologie du fébuxostat ou du naproxène ne soit nécessaire.

Inducteurs de la glycuronidation

Les inducteurs puissants des enzymes UGT peuvent accroître le métabolisme et diminuer l'efficacité

Produit		Nom générique
Unsiatem 80mg comprimé Pelliculé		Febuxostat 80mg

Résumé des caractéristiques du produit

du fébuxostat. Un contrôle de l'uricémie est donc recommandé une à deux semaines après le début d'un traitement par un inducteur puissant de la glycuronidation. A l'inverse, l'arrêt du traitement par un inducteur pourrait se traduire par une augmentation de la concentration plasmatique du fébuxostat.

Colchicine/indométacine/hydrochlorothiazide/warfarine

Le fébuxostat peut être administré de façon concomitante avec la colchicine ou l'indométacine sans adaptation de la dose de l'une ou l'autre des substances actives.

Aucune adaptation posologique du fébuxostat n'est nécessaire en cas d'administration concomitante d'hydrochlorothiazide. Aucune adaptation posologique de la warfarine n'est nécessaire en cas d'administration concomitante avec le fébuxostat.

L'administration concomitante de fébuxostat (80 mg ou 120 mg en une prise par jour) et de warfarine n'a pas montré d'effet sur la pharmacocinétique de la warfarine chez des sujets sains. L'INR et l'activité du facteur VII n'ont pas non plus été affectés par la co-administration de fébuxostat.

Désipramine/substrats du CYP2D6

Le fébuxostat exerce un léger effet inhibiteur du CYP2D6 *in vitro*. Lors d'une étude chez le volontaire sain, l'administration de 120 mg de fébuxostat une fois par jour a conduit à une augmentation moyenne de 22 % de l'ASC de la désipramine, substrat du CYP2D6, témoignant d'un faible effet inhibiteur potentiel du fébuxostat sur le CYP2D6 *in vivo*. L'administration concomitante de fébuxostat avec d'autres substrats du CYP2D6 ne devrait donc pas nécessiter d'adaptation de la posologie de ces produits.

Antacides

La prise concomitante d'un anti-acide contenant des hydroxydes de magnésium et d'aluminium a retardé l'absorption du fébuxostat (d'environ une heure) et a induit une diminution de 32 % de la C_{max}, mais sans modification significative de l'ASC. Le fébuxostat peut donc être administré sans tenir compte de la prise concomitante d'un anti-acide

4.6.Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Les données recueillies sur un nombre très limité de grossesses n'ont pas révélé d'effet délétère du fébuxostat sur la grossesse ou sur le fœtus/nouveau-né. Les études menées chez l'animal n'ont pas montré d'effets délétères directs ou indirects sur la gestation, le développement embryonnaire ou fœtal ou la mise bas (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel en clinique n'est pas connu. Le fébuxostat ne doit pas être utilisé au cours de la grossesse.

Allaitement

L'excrétion du fébuxostat dans le lait maternel n'est pas connue. Des études menées chez l'animal ont montré une excrétion du principe actif dans le lait et une altération du développement des petits allaités. Un risque pour le nourrisson allaité ne peut être exclu. Le fébuxostat ne doit pas être utilisé chez la femme qui allaite.

Fertilité

Produit		Nom générique
Unsiatem 80mg comprimé Pelliculé		Febuxostat 80mg

Résumé des caractéristiques du produit

Les études de reproduction chez l'animal à des doses allant jusqu'à 48 mg/kg/jour n'ont pas montré d'effets néfastes dose dépendant sur la fécondité (voir rubrique 5.3). L'effet du fébuxostat sur la fécondité chez l'homme n'est pas connu.

4.7.Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Somnolence, sensations vertigineuses, paresthésies et vision floue ont été rapportés au cours du traitement par fébuxostat. Les patients doivent être prudents avant de conduire des véhicules, d'utiliser des machines ou de participer à des activités dangereuses tant qu'ils ne sont pas assurés que FEBUXOSTAT CRISTERS ne nuit pas à leurs performances.

4.8.Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés au cours des études cliniques (4 072 patients traités par au moins une dose de 10 mg à 300 mg) et après commercialisation sont des crises de gouttes, des anomalies de la fonction hépatique, des diarrhées, des nausées, des maux de tête, des éruptions et des œdèmes. Ces effets indésirables étaient généralement de sévérité légère ou modérée. De rares réactions graves d'hypersensibilité au fébuxostat, dont certaines étaient associées à des symptômes généraux, ainsi que des événements rares de mort subite cardiaque ont été observés après commercialisation.

Liste tabulée des effets indésirables

Les effets indésirables fréquents ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquents ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$) et rares ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$), survenant chez les patients traités par fébuxostat sont mentionnés ci-dessous.

Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre de sévérité décroissante.

Tableau 1 : effets indésirables lors des études de phase III, des études d'extension à long terme et après commercialisation

Affections hématologiques et du système lymphatique	<u>Rare</u> Pancytopénie, thrombocytopénie, agranulocytose*
Affections du système immunitaire	<u>Rare</u> Réaction anaphylactique*, hypersensibilité médicamenteuse*
Troubles endocriniens	<u>Peu fréquent</u> TSH sanguine augmentée
Affections oculaires	<u>Rare</u> Vision trouble

Produit		Nom générique
Unsiatem 80mg comprimé Pelliculé		Febuxostat 80mg

Résumé des caractéristiques du produit

Troubles du métabolisme et de la nutrition	<u>Fréquent***</u> Crises de goutte <u>Peu fréquent</u> Diabète sucré, hyperlipidémie, diminution de l'appétit, prise de poids <u>Rare</u> Perte de poids, augmentation de l'appétit, anorexie
Affections psychiatriques	<u>Peu fréquent</u> Diminution de la libido, insomnie <u>Rare</u> Nervosité
Affections du système nerveux	<u>Fréquent</u> Maux de tête <u>Peu fréquent</u> Sensations vertigineuses, paresthésies, hémiparésie, somnolence, altération du goût, hypoesthésie, hyposmie
Affections auditives et du labyrinthe	<u>Rare</u> Acouphènes
Affections cardiaques	<u>Peu fréquent</u> Fibrillation auriculaire, palpitations, anomalies de l'ECG <u>Rare</u> Mort subite cardiaque*
Affections vasculaires	<u>Peu fréquent</u> Hypertension, bouffées vasomotrices, bouffées de chaleur
Affections respiratoires	<u>Peu fréquent</u> Dyspnée, bronchite, infections des voies respiratoires supérieures,
Affections gastro-intestinales	<u>Fréquent</u> Diarrhées**, nausées <u>Peu fréquent</u> Douleurs abdominales, distension abdominale, reflux gastro-œsophagien, vomissements, sécheresse buccale, dyspepsie, constipation, selles fréquentes, flatulences, gêne gastro-intestinale <u>Rare</u> Pancréatite, ulcération de la bouche

Produit		Nom générique
Unsiatem 80mg comprimé Pelliculé		Febuxostat 80mg

Résumé des caractéristiques du produit

Affections hépatobiliaires	Fréquent Anomalies du bilan hépatique** Peu fréquent Cholélithiase Rare Hépatite, jaunisse*, lésion du foie*
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent Fréquent Éruptions (incluant éruptions de type varié rapportées avec une fréquence plus faible, voir ci-dessous) Peu fréquent Dermatite, urticaire, prurit, décoloration de la peau, lésions cutanées, pétéchie, éruption maculaire, éruption maculo-papuleuse, éruption papuleuse Rare Nécrolyse épidermique toxique (syndrome de Lyell)*, syndrome de Stevens-Johnson*, angioedème*, syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome DRESS)*, éruption généralisée (grave)*, érythème,
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Peu fréquent Arthralgie, arthrite, myalgies, douleurs musculo-squelettiques, faiblesse musculaire, spasmes musculaires, contracture musculaire, bursite Rare Rhabdomyolyse*, raideur articulaire, raideur musculo-squelettique
Affections du rein et des voies urinaires	Peu fréquent Insuffisance rénale, lithiase rénale, hématurie, pollakiurie, protéinurie Rare Néphrite tubulo-interstitielle*, miction impérieuse
Affections du système de reproduction et des seins	Peu fréquent Dysfonction érectile

Produit		Nom générique
Unsiatem 80mg comprimé Pelliculé		Febuxostat 80mg

Résumé des caractéristiques du produit

Troubles généraux et anomalies au site d'administration	<u>Fréquent</u> Œdème <u>Peu fréquent</u> Fatigue, douleurs thoraciques, gêne dans la poitrine <u>Rare</u> Soif
Modifications des paramètres biologiques	<u>Peu fréquent</u> Augmentation de l'amylasémie, diminution de la numération plaquettaire, diminution du nombre de globules blancs, diminution du nombre de lymphocytes, augmentation de la créatininémie, diminution de l'hémoglobine, augmentation de l'urémie, augmentation de la triglycéridémie, augmentation de la cholestérolémie, diminution de l'hématocrite, augmentation de la lactate déshydrogénase dans le sang, augmentation de la kaliémie

* effets indésirables liés au traitement issus des données après commercialisation

** Les résultats combinés des études de phase 3 ont montré des diarrhées non infectieuses et des anomalies de la fonction hépatique plus fréquentes chez les patients traités de façon concomitante par la colchicine.

*** Voir rubrique 5.1 pour l'incidence des crises de goutte dans les études de phase III randomisées et contrôlées.

Description des événements indésirables spécifiques

De rares réactions graves d'hypersensibilité au fébuxostat, incluant le syndrome de Stevens-Johnson, une nécrolyse épidermique toxique (syndrome de Lyell), et de réaction/choc anaphylactique ont été observées après commercialisation. Le syndrome de Stevens-Johnson et la nécrolyse épidermique toxique sont caractérisés par une éruption cutanée progressive, accompagnée de bulles ou de lésions des muqueuses et une irritation oculaire. Les réactions d'hypersensibilité au fébuxostat peuvent être associées aux symptômes suivants : réactions cutanées caractérisées par une éruption maculo-papuleuse infiltrée, une éruption généralisée ou exfoliative, mais aussi des lésions cutanées, un œdème de la face, de la fièvre, des anomalies du bilan sanguin telles qu'une thrombocytopénie et une éosinophilie, et atteinte d'un organe unique ou multiviscérale (du foie et des reins incluant une néphrite tubulo-interstitielle) (voir rubrique 4.4).

Les crises de goutte ont fréquemment été observées peu après le début du traitement et au cours des premiers mois. Par la suite, la fréquence des crises de goutte diminue dans le temps. Une prophylaxie des crises de goutte est recommandée (voir rubriques 4.2 et 4.4).

4.9. Surdosage

Le traitement d'un surdosage doit être symptomatique et comporter des mesures de soutien.

Produit		Nom générique
Unsiatem 80mg comprimé Pelliculé		Febuxostat 80mg

Résumé des caractéristiques du produit

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Uricosurique, inhibiteurs de la synthèse d'acide urique, code ATC : M04AA03

Mécanisme d'action

L'acide urique est le produit final du métabolisme des purines chez l'homme et résulte de la cascade hypoxanthine → xanthine → acide urique. Ces deux étapes sont catalysées par la xanthine oxydase (XO). Le fébuxostat est un dérivé 2-arylthiazole qui exerce son effet thérapeutique de diminution de l'uricémie en inhibant sélectivement la XO. Le fébuxostat est un inhibiteur non purinique puissant et sélectif de la XO (NP-SIXO). In vitro, sa constante d'inhibition K_i est inférieure à une nanomole. Le fébuxostat inhibe de façon puissante les formes oxydée et réduite de la XO. Aux concentrations thérapeutiques, le fébuxostat n'inhibe pas les autres enzymes intervenant dans le métabolisme des purines ou des pyrimidines (guanine désaminase, hypoxanthine guanine phosphoribosyltransférase, orotate phosphoribosyltransférase, orotidine monophosphate décarboxylase ou purine nucléoside phosphorylase).

5.6. Propriétés pharmacocinétiques

Chez des sujets en bonne santé, la concentration plasmatique maximale (C_{max}) et l'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques en fonction du temps (ASC) du fébuxostat ont augmenté de façon dose-dépendante à la suite de l'administration de doses uniques et répétées de 10 à 120 mg. L'ASC a augmenté de façon plus que proportionnelle pour des doses de fébuxostat allant de 120 à 300 mg.

Aucune accumulation notable n'a été observée lors de l'administration de 10 à 240 mg toutes les 24 heures. La demi-vie terminale d'élimination apparente moyenne du fébuxostat ($t_{1/2}$) est d'environ 5 à 8 heures.

Des analyses pharmacocinétiques/pharmacodynamiques de population ont été menées chez 211 patients présentant une hyperuricémie et une goutte, qui ont été traités par fébuxostat 40 à 240 mg une fois par jour. En règle générale, les paramètres pharmacocinétiques du fébuxostat estimés par ces analyses ont été similaires à ceux déterminés chez les sujets sains, indiquant que ces derniers sont représentatifs pour l'évaluation pharmacocinétique/pharmacodynamique chez les patients atteints de goutte.

Absorption

L'absorption du fébuxostat est rapide ($t_{max} = 1,0 - 1,5$ h) et élevée (au moins 84%). Après des doses orales uniques ou répétées de 80 et 120 mg une fois par jour, la C_{max} est respectivement d'environ 2,8-3,2 $\mu\text{g/mL}$ et 5,0-5,3 $\mu\text{g/mL}$. La biodisponibilité absolue de la formulation comprimé du fébuxostat n'a pas été étudiée.

A la suite de doses orales répétées de 80 mg une fois par jour ou d'une dose unique de 120 mg avec un repas riche en lipide, la C_{max} a diminué de respectivement 49 % et 38 % et l'ASC de 18 % et 16 %.

Aucune modification cliniquement significative du pourcentage de diminution de l'uricémie n'a été cependant observée quand ce paramètre a été mesuré (doses répétées de 80 mg). Le fébuxostat peut donc

Produit		Nom générique
Unsiatem 80mg comprimé Pelliculé		Febuxostat 80mg

Résumé des caractéristiques du produit

être pris conjointement ou non avec une prise alimentaire.

Distribution

Le volume apparent de distribution à l'état d'équilibre (V_{ss}/F) du fébuxostat est de 29 à 75 l après des doses orales de 10 à 300 mg. La liaison du fébuxostat aux protéines plasmatiques est d'environ 99,2 % (principalement à l'albumine) et est constante avec les concentrations obtenues avec les doses de 80 et 120 mg. La liaison des métabolites actifs aux protéines plasmatiques est d'environ 82 % à 91 %

Biotransformation

Le fébuxostat est fortement métabolisé par conjugaison *via* le système enzymatique diphosphate glucuronosyltransférase (UDPGT) et par oxydation *via* le cytochrome P450 (CYP). Quatre métabolites hydroxylés pharmacologiquement actifs ont été identifiés, dont trois ont été décelés dans le plasma chez l'homme. Des études *in vitro* sur microsomes hépatiques humains ont montré que ces métabolites oxydatifs étaient principalement formés par CYP1A1, CYP1A2, CYP2C8 ou CYP2C9 et que le glucuronide du fébuxostat était principalement formé par UGT 1A1, 1A8 et 1A9.

Élimination

Le fébuxostat est éliminé par voies hépatique et rénale. Après administration par voie orale d'une dose de 80 mg de fébuxostat marqué au ^{14}C , environ 49 % de la dose a été retrouvée dans l'urine sous forme de fébuxostat inchangé (3 %), d'acyl glucuronide de la substance active (30 %), de ses métabolites oxydatifs connus et de leurs dérivés conjugués (13 %) et d'autres métabolites inconnus (3 %). En dehors de l'excrétion urinaire, près de 45 % de la dose a été retrouvée dans les fèces sous forme de fébuxostat inchangé (12 %), d'acyl glucuronide de la substance active (1 %), de ses métabolites oxydatifs connus et de leurs dérivés conjugués (25 %) et d'autres métabolites inconnus (7%).

Insuffisance rénale

Après administration de doses répétées de 80 mg de fébuxostat, la C_{max} du fébuxostat n'est pas différente entre les patients présentant une insuffisance rénale légère, modérée ou sévère par rapport à des sujets à fonction rénale normale. L'ASC moyenne totale du fébuxostat a été environ 1,8 fois plus élevée chez les patients présentant une dysfonction rénale sévère que chez les sujets à fonction rénale normale (13,2 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ contre 7,5 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$). La C_{max} et l'ASC des métabolites actifs ont été respectivement deux et quatre fois plus élevées. Aucune adaptation de la posologie n'est cependant nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée.

Insuffisance hépatique

Après administration de doses répétées de 80 mg de fébuxostat, la C_{max} et l'ASC du fébuxostat et de ses métabolites ne sont significativement différents entre les patients présentant une insuffisance hépatique légère (classe A de Child-Pugh) ou modérée (classe B de Child-Pugh) par rapport à des sujets à fonction hépatique normale. Aucune étude n'a été menée chez des patients présentant une insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh).

Age

Après administration répétée de fébuxostat par voie orale, aucune différence significative de l'ASC du

Produit		Nom générique
Unsiatem 80mg comprimé Pelliculé		Febuxostat 80mg

Résumé des caractéristiques du produit

fébuxostat n'a été observée entre des sujets âgés et des sujets sains plus jeunes.

Sexe

Après administration répétée de fébuxostat par voie orale, la Cmax et l'ASC du fébuxostat ont été plus élevées de respectivement 24

% et 12 % chez les femmes que chez les hommes. La Cmax et l'ASC corrigées en fonction du poids ont été cependant similaires entre les sujets des deux sexes. Aucune adaptation de la dose en fonction du sexe n'est nécessaire.

5.7. Preclinical safety data

Les effets observés lors des études précliniques sont généralement survenus à des expositions supérieures à l'exposition maximale chez l'homme.

La modélisation pharmacocinétique et les données de simulation chez le rat suggèrent que, en cas de co-administration avec le fébuxostat, la dose clinique de mercaptopurine/azathioprine doit être réduite à 20 % ou moins de la dose préalablement prescrite afin d'éviter d'éventuels effets hématologiques (voir les rubriques 4.4 et 4.5).

Cancérogenèse, mutagenèse, altération de la fertilité

Chez le rat mâle, une augmentation statistiquement significative des tumeurs de la vessie (papillomes et carcinomes à cellules transitionnelles) n'a été observée qu'en association à des calculs de xanthine dans le groupe recevant une dose élevée (environ fois l'exposition humaine). Aucune augmentation significative d'un autre type de tumeur n'a été observée chez la souris et le rat mâle ou femelle. Ces observations sont considérées comme une conséquence d'une composition de l'urine et d'un métabolisme des purines spécifiques à l'espèce et comme dépourvues de signification en clinique.

Une batterie standard de tests de génotoxicité n'a révélé aucun effet génotoxique biologiquement pertinent du fébuxostat.

Le fébuxostat à des doses orales allant jusqu'à 48 mg/jour n'a montré aucun effet sur la fertilité et la capacité de reproduction chez le rat mâle ou femelle.

Aucun signe d'altération de la fertilité, d'effet tératogène ou d'effet délétère sur le fœtus lié au fébuxostat n'a été observé. Une toxicité maternelle a été observée aux doses élevées, accompagnée d'une réduction de l'indice de sevrage et du développement des petits chez le rat à une exposition d'environ 4,3 fois celle observée chez l'homme. Des études de tératogenèse menées chez la rate gestante à une exposition équivalente à environ 4,3 fois l'exposition humaine et chez la lapine gestante à une exposition d'environ 13 fois celle-ci n'ont révélé aucun effet tératogène

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Noyau du comprimé

Lactose monohydrate

Produit		Nom générique
Unsiatem 80mg comprimé Pelliculé		Febuxostat 80mg

Résumé des caractéristiques du produit

cellulose microcristalline PH102

hydroxypropylcellulose (Klucel LXF)

croscarmellose sodique

Laurylsulfate de sodium

Silice colloïdale hydratée (Aerosil 200)

stéarate de magnésium

Pelliculage du comprimé

Vert Opadry

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

2 ans (24 Mois).

6.4. Précautions particulières de conservation

stocker à une température ne dépassant pas 30 °C.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Boîte en carton contenant 1,2 ou 3 bandes transparentes (PVC / PVDC) / aluminium, chaque bande de 10 comprimés et notice intérieure.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Aucune exigence particulière.

7. Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

Liptis pour les produits pharmaceutiques et médicaux (S.A.E)

Terrain no. B / 2, 6e zone industrielle, ville du 6 octobre, Egypte

Tél. Numéro: (+2) 02382433 65

Fax. Numéro: (+2) 02 3824 3160

Produit		Nom générique
Unsiatem 80mg comprimé Pelliculé		Febuxostat 80mg

Résumé des caractéristiques du produit

8. Numéro (s) d'autorisation de mise sur le marché

N ° d'enregistrement: 32497/2018 (ministère de la Santé)

9. Date de première autorisation / renouvellement de l'autorisation

Date de première autorisation:

17/1/2018

Date de renouvellement: 1/2028

10. Date de révision du texte

Juillet 2020

Product		Generic Name
Unsiatem 80mg Film Coated Tablets		Febuxostat 80mg

Summary of Product Characteristics

1. Name of the medicinal product

Unsiatem 80 mg film-coated tablets

2. Qualitative and quantitative composition

Each tablet contains 80 mg of febuxostat.

Excipient(s) with known effects::

Each tablet contains 164.1 mg of lactose (as monohydrate)

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. Pharmaceutical form

Film-coated tablet (tablet)

Light Green to Dark Green, Round, Biconvex, Unscored Film Coated Tablets.

4. Clinical particulars

4.1. Therapeutic indications

Treatment of chronic hyperuricaemia in conditions where urate deposition has already occurred (including a history, or presence of, tophus and/or gouty arthritis).

UNSIATEM is indicated in adults.

4.2. Posology and method of administration

4.2.1. Posology

The recommended oral dose of Unsiatem is 80 mg once daily without regard to food. If serum uric acid is > 6 mg/dL ($357 \mu\text{mol/L}$) after 2-4 weeks, Unsiatem 120 mg once daily may be considered.

Unsiatem works sufficiently quickly to allow retesting of the serum uric acid after 2 weeks. The therapeutic target is to decrease and maintain serum uric acid below 6 mg/dL ($357 \mu\text{mol/L}$).

Gout flare prophylaxis of at least 6 months is recommended (see section 4.4).

Elderly

No dose adjustment is required in the elderly (see section 5.2).

Renal impairment

The efficacy and safety have not been fully evaluated in patients with severe renal impairment (creatinine clearance <30 mL/min, see section 5.2).

No dose adjustment is necessary in patients with mild or moderate renal impairment..

Product		Generic Name
Unsiatem 80mg Film Coated Tablets		Febuxostat 80mg

Summary of Product Characteristics

Hepatic impairment

The efficacy and safety of febuxostat has not been studied in patients with severe hepatic impairment (Child Pugh Class C).

The recommended dose in patients with mild hepatic impairment is 80 mg. Limited information is available in patients with moderate hepatic impairment.

Paediatric population

The safety and the efficacy of Unsiatem in children aged below the age of 18 years have not been established. No data are available.

Method of administration Oral use

Unsiatem should be taken by mouth and can be taken with or without food.

4.3. Contraindications

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1 (see also section 4.8).

4.4. Special warnings and precautions for use

Cardio-vascular disorders

Treatment with febuxostat in patients with pre-existing major cardiovascular diseases (e.g. myocardial infarction, stroke or unstable angina) should be avoided, unless no other therapy options are appropriate.

A numerical greater incidence of investigator-reported cardiovascular APTC events (defined endpoints from the Anti- Platelet Trialists' Collaboration (APTC) including cardiovascular death, non-fatal myocardial infarction, non-fatal stroke) was observed in the febuxostat total group compared to the allopurinol group in the APEX and FACT studies (1.3 vs. 0.3 events per 100 Patient Years (PYs)), but not in the CONFIRMS study (see section 5.1 for detailed characteristics of the studies). The incidence of investigator-reported cardiovascular APTC events in the combined Phase 3 studies (APEX, FACT and CONFIRMS studies) was 0.7 vs. 0.6 events per 100 PYs. In the long-term extension studies the incidences of investigator-reported APTC events were 1.2 and 0.6 events per 100 PYs for febuxostat and allopurinol, respectively. No statistically significant differences were found and no causal relationship with febuxostat was established. Identified risk factors among these patients were a medical history of atherosclerotic disease and/or myocardial infarction, or of congestive heart failure.

In the post registrational CARES trial (see section 5.1 for detailed characteristics of the study) the rate of MACE events was similar in febuxostat versus allopurinol treated patients (HR 1.03; 95% CI 0.87-1.23), but a higher rate of cardiovascular deaths was observed (4.3% vs. 3.2% of patients; HR 1.34; 95% CI 1.03-1.73).

Medicinal product allergy / hypersensitivity

Rare reports of serious allergic/hypersensitivity reactions, including life-threatening Stevens-Johnson

Product		Generic Name
Unsiatem 80mg Film Coated Tablets		Febuxostat 80mg

Summary of Product Characteristics

Syndrome, Toxic epidermal necrolysis and acute anaphylactic reaction/shock, have been collected in the post-marketing experience. In most cases, these reactions occurred during the first month of therapy with febuxostat. Some, but not all of these patients reported renal impairment and/or previous hypersensitivity to allopurinol. Severe hypersensitivity reactions, including Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS) were associated with fever, haematological, renal or hepatic involvement in some cases.

Patients should be advised of the signs and symptoms and monitored closely for symptoms of allergic/hypersensitivity reactions (see section 4.8). Febuxostat treatment should be immediately stopped if serious allergic/hypersensitivity reactions, including Stevens-Johnson Syndrome, occur since early withdrawal is associated with a better prognosis. If patient has developed allergic/hypersensitivity reactions including Stevens-Johnson Syndrome and acute anaphylactic reaction/shock, febuxostat must not be re-started in this patient at any time.

Acute gouty attacks (gout flare)

Febuxostat treatment should not be started until an acute attack of gout has completely subsided. Gout flares may occur during initiation of treatment due to changing serum uric acid levels resulting in mobilization of urate from tissue deposits (see section 4.8 and 5.1). At treatment initiation with febuxostat flare prophylaxis for at least 6 months with an NSAID or colchicine is recommended (see section 4.2).

If a gout flare occurs during febuxostat treatment, it should not be discontinued. The gout flare should be managed concurrently as appropriate for the individual patient. Continuous treatment with febuxostat decreases frequency and intensity of gout flares.

Xanthine deposition

In patients in whom the rate of urate formation is greatly increased (e.g. malignant disease and its treatment, Lesch- Nyhan syndrome) the absolute concentration of xanthine in urine could, in rare cases, rise sufficiently to allow deposition in the urinary tract. As there has been no experience with febuxostat, its use in these populations is not recommended.

Mercaptopurine/azathioprine

Febuxostat use is not recommended in patients concomitantly treated with mercaptopurine/azathioprine as inhibition of xanthine oxidase by febuxostat may cause increased plasma concentrations of mercaptopurine/azathioprine that could result in severe toxicity. No interaction studies have been performed in humans.

Where the combination cannot be avoided, a reduction of the dose of mercaptopurine/azathioprine is recommended. Based on modelling and simulation analysis of data from a pre-clinical study in rats, when coadministered with febuxostat, the dose of mercaptopurine/azathioprine should be reduced to the 20% or less of the previously prescribed dose in order to avoid possible haematological effects (see section 4.5 and 5.3).

The patients should be closely monitored and the dose of mercaptopurine/azathioprine should be subsequently adjusted based on the evaluation of the therapeutic response and the onset of eventual toxic effects.

Organ transplant recipients

Product		Generic Name
Unsiatem 80mg Film Coated Tablets		Febuxostat 80mg

Summary of Product Characteristics

As there has been no experience in organ transplant recipients, the use of febuxostat in such patients is not recommended (see section 5.1).

Theophylline

Co-administration of febuxostat 80 mg and theophylline 400mg single dose in healthy subjects showed absence of any pharmacokinetic interaction (see section 4.5). Febuxostat 80 mg can be used in patients concomitantly treated with theophylline without risk of increasing theophylline plasma levels. No data is available for febuxostat 120 mg.

Liver disorders

During the combined phase 3 clinical studies, mild liver function test abnormalities were observed in patients treated with febuxostat (5.0%). Liver function test is recommended prior to the initiation of therapy with febuxostat and periodically thereafter based on clinical judgment (see section 5.1).

Thyroid disorders

Increased TSH values (>5.5 $\mu\text{IU/mL}$) were observed in patients on long-term treatment with febuxostat (5.5%) in the long term open label extension studies. Caution is required when febuxostat is used in patients with alteration of thyroid function (see section 5.1).

Lactose

Febuxostat tablets contain lactose. Patients with rare hereditary problems of galactose intolerance, the Lapp lactase deficiency or glucose-galactose malabsorption should not take this medicine.

4.5. Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Mercaptopurine/azathioprine

On the basis of the mechanism of action of febuxostat on XO inhibition concomitant use is not recommended. Inhibition of XO by febuxostat may cause increased plasma concentrations of these drugs leading to toxicity. Drug interaction studies of febuxostat with drugs (except theophylline) that are metabolized by XO have not been performed in humans.

Modelling and simulation analysis of data from a pre-clinical study in rats indicates that, in case of concomitant administration with febuxostat, the dose of mercaptopurine/azathioprine should be reduced to 20% or less of the previously prescribed dose (see section 4.4 and 5.3).

Drug interaction studies of febuxostat with other cytotoxic chemotherapy have not been conducted. No data is available regarding the safety of febuxostat during other cytotoxic therapy.

Rosiglitazone/CYP2C8 substrates

Febuxostat was shown to be a weak inhibitor of CYP2C8 in vitro. In a study in healthy subjects, coadministration of 120 mg febuxostat QD with a single 4 mg oral dose of rosiglitazone had no effect on the pharmacokinetics of rosiglitazone and its metabolite N-desmethyl rosiglitazone, indicating that febuxostat is not a CYP2C8 enzyme inhibitor in vivo. Thus, co-administration of febuxostat with rosiglitazone or other CYP2C8 substrates is not expected to require any dose adjustment for those

Product		Generic Name
Unsiatem 80mg Film Coated Tablets		Febuxostat 80mg

Summary of Product Characteristics

compounds.

Theophylline

An interaction study in healthy subjects has been performed with febuxostat to evaluate whether the inhibition of XO may cause an increase in the theophylline circulating levels as reported with other XO inhibitors. The results of the study showed that the co-administration of febuxostat 80 mg QD with theophylline 400 mg single dose has no effect on the pharmacokinetics or safety of theophylline. Therefore no special caution is advised when febuxostat 80 mg and theophylline are given concomitantly. No data is available for febuxostat 120 mg.

Naproxen and other inhibitors of glucuronidation

Febuxostat metabolism depends on Uridine Glucuronosyl Transferase (UGT) enzymes. Medicinal products that inhibit glucuronidation, such as NSAIDs and probenecid, could in theory affect the elimination of febuxostat. In healthy subjects concomitant use of febuxostat and naproxen 250 mg twice daily was associated with an increase in febuxostat exposure (C_{max} 28%, AUC 41% and $t_{1/2}$ 26%). In clinical studies the use of naproxen or other NSAIDs/Cox-2 inhibitors was not related to any clinically significant increase in adverse events.

Febuxostat can be co-administered with naproxen with no dose adjustment of febuxostat or naproxen being necessary.

Inducers of glucuronidation

Potent inducers of UGT enzymes might possibly lead to increased metabolism and decreased efficacy of febuxostat. Monitoring of serum uric acid is therefore recommended 1-2 weeks after start of treatment with a potent inducer of glucuronidation. Conversely, cessation of treatment of an inducer might lead to increased plasma levels of febuxostat.

Colchicine/indometacin/hydrochlorothiazide/warfarin

Febuxostat can be co-administered with colchicine or indomethacin with no dose adjustment of febuxostat or the co-administered active substance being necessary.

No dose adjustment is necessary for febuxostat when administered with hydrochlorothiazide.

No dose adjustment is necessary for warfarin when administered with febuxostat. Administration of febuxostat (80 mg or 120 mg once daily) with warfarin had no effect on the pharmacokinetics of warfarin in healthy subjects. INR and Factor VII activity were also not affected by the co-administration of febuxostat.

Desipramine/CYP2D6 substrates

Febuxostat was shown to be a weak inhibitor of CYP2D6 *in vitro*. In a study in healthy subjects, 120 mg UNSIATEM QD resulted in a mean 22% increase in AUC of desipramine, a CYP2D6 substrate indicating a potential weak inhibitory effect of febuxostat on the CYP2D6 enzyme *in vivo*. Thus, co-administration of febuxostat with other CYP2D6 substrates is not expected to require any dose adjustment for those compounds.

Antacids

Concomitant ingestion of an antacid containing magnesium hydroxide and aluminium hydroxide has been shown

Product		Generic Name
Unsiatem 80mg Film Coated Tablets		Febuxostat 80mg

Summary of Product Characteristics

to delay absorption of febuxostat (approximately 1 hour) and to cause a 32% decrease in C_{max} , but no significant change in AUC was observed. Therefore, febuxostat may be taken without regard to antacid use.

4.6. Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy

Data on a very limited number of exposed pregnancies have not indicated any adverse effects of febuxostat on pregnancy or on the health of the foetus/new born child. Animal studies do not indicate direct or indirect harmful effects with respect to pregnancy, embryonal/foetal development or parturition (see section 5.3). The potential risk for human is unknown. Febuxostat should not be used during pregnancy.

Breastfeeding

It is unknown whether febuxostat is excreted in human breast milk. Animal studies have shown excretion of this active substance in breast milk and an impaired development of suckling pups. A risk to a suckling infant cannot be excluded. Febuxostat should not be used while breastfeeding.

Fertility

In animals, reproduction studies up to 48 mg/kg/day showed no dose-dependent adverse effects on fertility (see section 5.3). The effect of UNSIATEM on human fertility is unknown.

4.7. Effects on ability to drive and use machines

Somnolence, dizziness, paraesthesia and blurred vision have been reported with the use of Febuxostat. Patients should exercise caution before driving, using machinery or participating in dangerous activities until they are reasonably certain that UNSIATEM does not adversely affect performance.

4.8. Undesirable effects

Summary of the safety profile

The most commonly reported adverse reactions in clinical trials (4,072 subjects treated at least with a dose from 10 mg to 300 mg) and post-marketing experience are gout flares, liver function abnormalities, diarrhoea, nausea, headache, rash and oedema. These adverse reactions were mostly mild or moderate in severity. Rare serious hypersensitivity reactions to febuxostat, some of which were associated to systemic symptoms, and rare events of sudden cardiac death, have occurred in the post-marketing experience.

Tabulated list of adverse reactions

Common ($\geq 1/100$ to $< 1/10$), uncommon ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$) and rare ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$) adverse reactions occurring in patients treated with febuxostat are listed below.

Within each frequency grouping, adverse reactions are presented in order of decreasing seriousness.

Product		Generic Name
Unsiatem 80mg Film Coated Tablets		Febuxostat 80mg

Summary of Product Characteristics

Table 1: Adverse reactions in combined phase 3, long-term extension studies and post-marketing experience

Blood and lymphatic system disorders	<u>Rare</u> Pancytopenia, thrombocytopenia, agranulocytosis*
Immune system disorders	<u>Rare</u> Anaphylactic reaction*, drug hypersensitivity*
Endocrine disorders	<u>Uncommon</u> Blood thyroid stimulating hormone increased
Eye disorders	<u>Rare</u> Blurred vision
Metabolism and nutrition disorders	<u>Common</u> *** Gout flares <u>Uncommon</u> <u>on</u>
Psychiatric disorders	<u>Uncommon</u> Libido decreased, insomnia <u>Rare</u>
Nervous system disorders	<u>Common</u> Headache <u>Uncommon</u> <u>on</u>
Ear and labyrinth disorders	<u>Rare</u> Tinnitus
Cardiac disorders	<u>Uncommon</u> Atrial fibrillation, palpitations, ECG abnormal <u>Rare</u>
Vascular disorders	<u>Uncommon</u> Hypertension, flushing, hot flush

Product		Generic Name
Unsiatem 80mg Film Coated Tablets		Febuxostat 80mg

Summary of Product Characteristics

Respiratory system disorders	<u>Uncommon</u> Dyspnoea, bronchitis, upper respiratory tract infection, cough
Gastrointestinal disorders	<u>Common</u> Diarrhoea**, nausea <u>Uncommon</u> Abdominal pain, abdominal distension, gastro-oesophageal reflux disease, vomiting, dry mouth, dyspepsia, constipation, frequent stools, flatulence, gastrointestinal discomfort
Hepato-biliary disorders	<u>Common</u> Liver function abnormalities** <u>Uncommon</u> Cholelithia
Skin and subcutaneous tissue	<u>Common</u> Rash (including various types of rash reported with lower frequencies, see below) <u>Uncommon</u> Dermatitis, urticaria, pruritus, skin discolouration, skin lesion, petechiae, rash macular, rash maculopapular, rash papular <u>Rare</u> Toxic epidermal necrolysis*, Stevens-Johnson Syndrome*, angioedema*, drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*, generalized rash (serious)*, erythema, exfoliative rash, rash follicular, rash vesicular, rash pustular, rash pruritic*, rash erythematous, rash morbilliform, alopecia, hyperhidrosis
Musculoskeletal and connective tissue disorders	<u>Uncommon</u> Arthralgia, arthritis, myalgia, musculoskeletal pain, muscle weakness, muscle spasm, muscle tightness, bursitis <u>Rare</u> Rhabdomyolysis*, joint stiffness, musculoskeletal stiffness

Product		Generic Name
Unsiatem 80mg Film Coated Tablets		Febuxostat 80mg

Summary of Product Characteristics

Renal and urinary disorders	<u>Uncommon</u> Renal failure, nephrolithiasis, haematuria, pollakiuria, proteinuria <u>Rare</u>
Reproductive system and breast disorder	<u>Uncommon</u> Erectile dysfunction
General disorders and administration site conditions	<u>Common</u> Oedema <u>Uncommon</u> <u>on</u> Fatigue, chest pain, chest
Investigations	<u>Uncommon</u> Blood amylase increase, platelet count decrease, WBC decrease, lymphocyte count decrease, blood creatine increase, blood creatinine increase, haemoglobin decrease, blood urea increase, blood triglycerides increase, blood cholesterol increase, haematocrit decrease, blood lactate dehydrogenase increased, blood potassium increase <u>Rare</u>

* Adverse reactions coming from post-marketing experience

** Treatment-emergent non-infective diarrhoea and abnormal liver function tests in the combined Phase 3 studies are more frequent in patients concomitantly treated with colchicine.

*** See section 5.1 for incidences of gout flares in the individual Phase 3 randomized controlled studies.

Description of selected adverse reactions

Rare serious hypersensitivity reactions to febuxostat, including Stevens-Johnson Syndrome, Toxic epidermal necrolysis and anaphylactic reaction/shock, have occurred in the post-marketing experience. Stevens-Johnson Syndrome and Toxic epidermal necrolysis are characterised by progressive skin rashes associated with blisters or mucosal lesions and eye irritation. Hypersensitivity reactions to febuxostat can be associated to the following symptoms: skin reactions characterised by infiltrated maculopapular eruption, generalised or exfoliative rashes, but also skin lesions, facial oedema, fever, haematologic abnormalities such as thrombocytopenia and eosinophilia, and single or multiple organ involvement (liver and kidney including tubulointerstitial nephritis) (see section 4.4).

Gout flares were commonly observed soon after the start of treatment and during the first months. Thereafter, the frequency of gout flare decreases in a time-dependent manner. Gout flare prophylaxis is recommended (see section 4.2 and 4.4).

Product		Generic Name
Unsiatem 80mg Film Coated Tablets		Febuxostat 80mg

Summary of Product Characteristics

4.9. Overdose

Patients with an overdose should be managed by symptomatic and supportive care.

5. Pharmacological properties

5.1. Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Antigout preparation, preparations inhibiting uric acid production, ATC code: M04AA03 Mechanism of action

Uric acid is the end product of purine metabolism in humans and is generated in the cascade of hypoxanthine → xanthine → uric acid. Both steps in the above transformations are catalyzed by xanthine oxidase (XO). Febuxostat is a 2-arylthiazole derivative that achieves its therapeutic effect of decreasing serum uric acid by selectively inhibiting XO. Febuxostat is a potent, non-purine selective inhibitor of XO (NP-SIXO) with an *in vitro* inhibition K_i value less than one nanomolar. Febuxostat has been shown to potently inhibit both the oxidized and reduced forms of XO. At therapeutic concentrations febuxostat does not inhibit other enzymes involved in purine or pyrimidine metabolism, namely, guanine deaminase, hypoxanthine guanine phosphoribosyltransferase, orotate phosphoribosyltransferase, orotidine monophosphate decarboxylase or purine nucleoside phosphorylase.

5.2. Pharmacokinetic properties

In healthy subjects, maximum plasma concentrations (C_{max}) and area under the plasma concentration time curve (AUC) of febuxostat increased in a dose proportional manner following single and multiple doses of 10 mg to 120 mg. For doses between 120 mg and 300 mg, a greater than dose proportional increase in AUC is observed for febuxostat. There is no appreciable accumulation when doses of 10 mg to 240 mg are administered every 24 hours. Febuxostat has an apparent mean terminal elimination half-life ($t_{1/2}$) of approximately 5 to 8 hours.

Population pharmacokinetic/pharmacodynamic analyses were conducted in 211 patients with hyperuricaemia and gout, treated with UNSIATEM 40-240 mg QD. In general, febuxostat pharmacokinetic parameters estimated by these analyses are consistent with those obtained from healthy subjects, indicating that healthy subjects are representative for pharmacokinetic/pharmacodynamic assessment in the patient population with gout.

Absorption

Febuxostat is rapidly (t_{max} of 1.0-1.5 h) and well absorbed (at least 84%). After single or multiple oral 40 and 80 and 120 mg once daily doses, C_{max} is approximately 2.8-3.2 $\mu\text{g/mL}$, and 5.0-5.3 $\mu\text{g/mL}$, respectively. Absolute bioavailability of the febuxostat tablet formulation has not been studied.

Following multiple oral 80 mg once daily doses or a single 120 mg dose with a high fat meal, there was a 49% and 38% decrease in C_{max} and a 18% and 16% decrease in AUC, respectively. However, no clinically significant change in the percent decrease in serum uric acid concentration was observed where tested (80 mg multiple dose). Thus, UNSIATEM may be taken without regard to food.

Distribution

Product		Generic Name
Unsiatem 80mg Film Coated Tablets		Febuxostat 80mg

Summary of Product Characteristics

The apparent steady state volume of distribution (V_{ss}/F) of febuxostat ranges from 29 to 75 L after oral doses of 10-300 mg. The plasma protein binding of febuxostat is approximately 99.2%, (primarily to albumin), and is constant over the concentration range achieved with 80 and 120 mg doses. Plasma protein binding of the active metabolites ranges from about 82% to 91%.

Biotransformation

Febuxostat is extensively metabolized by conjugation *via* uridine diphosphate glucuronosyltransferase (UDPGT) enzyme system and oxidation *via* the cytochrome P450 (CYP) system. Four pharmacologically active hydroxyl metabolites have been identified, of which three occur in plasma of humans. *In vitro* studies with human liver microsomes showed that those oxidative metabolites were formed primarily by CYP1A1, CYP1A2, CYP2C8 or CYP2C9 and febuxostat glucuronide was formed mainly by UGT 1A1, 1A8, and 1A9.

Elimination

Febuxostat is eliminated by both hepatic and renal pathways. Following an 80 mg oral dose of ^{14}C -labeled febuxostat, approximately 49% of the dose was recovered in the urine as unchanged febuxostat (3%), the acyl glucuronide of the active substance (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 faeces as the unchanged febuxostat (12%), the acyl glucuronide of the active substance (1%), its known oxidative metabolites and their conjugates (25%), and other unknown metabolites (7%).

Renal impairment

Following multiple doses of 80 mg of UNSIATEM in patients with mild, moderate or severe renal impairment, the C_{max} of febuxostat did not change, relative to subjects with normal renal function. The mean total AUC of febuxostat increased by approximately 1.8-fold from 7.5 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ in the normal renal function group to 13.2 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ in the severe renal dysfunction group. The C_{max} and AUC of active metabolites increased up to 2- and 4-fold, respectively. However, no dose adjustment is necessary in patients with mild or moderate renal impairment.

Hepatic impairment

Following multiple doses of 80 mg of UNSIATEM in patients with mild (Child-Pugh Class A) or moderate (Child-Pugh Class B) hepatic impairment, the C_{max} and AUC of febuxostat and its metabolites did not change significantly compared to subjects with normal hepatic function. No studies have been conducted in patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh Class C).

Age

There were no significant changes observed in AUC of febuxostat or its metabolites following multiple oral doses of UNSIATEM in elderly as compared to younger healthy subjects.

Gender

Following multiple oral doses of UNSIATEM, the C_{max} and AUC were 24% and 12% higher in females than in males, respectively. However, weight-corrected C_{max} and AUC were similar between the genders. No dose adjustment is needed based on gender.

Product		Generic Name
Unsiatem 80mg Film Coated Tablets		Febuxostat 80mg

Summary of Product Characteristics

5.3. Preclinical safety data

Effects in non-clinical studies were generally observed at exposures in excess of the maximum human exposure.

Pharmacokinetic modelling and simulation of rat data suggests that, when co-administered with febuxostat, the clinical dose of mercaptopurine/azathioprine should be reduced to 20% or less of the previously prescribed dose in order to avoid possible haematological effects (see section 4.4 and 4.5).

Carcinogenesis, mutagenesis, impairment of fertility

In male rats, a statistically significant increase in urinary bladder tumours (transitional cell papilloma and carcinoma) was found only in association with xanthine calculi in the high dose group, at approximately 11 times human exposure. There was no significant increase in any other tumour type in either male or female mice or rats. These findings are considered a consequence of species specific purine metabolism and urine composition and of no relevance to clinical use.

A standard battery of test for genotoxicity did not reveal any biologically relevant genotoxic effects for febuxostat.

Febuxostat at oral doses up to 48 mg/kg/day was found to have no effect on fertility and reproductive performance of male and female rats.

There was no evidence of impaired fertility, teratogenic effects, or harm to the foetus due to febuxostat. There was high dose maternal toxicity accompanied by a reduction in weaning index and reduced development of offspring in rats at approximately 4.3 times human exposure. Teratology studies, performed in pregnant rats at approximately 4.3 times and pregnant rabbits at approximately 13 times human exposure did not reveal any teratogenic effects.

6. Pharmaceutical particulars

6.1. List of excipients

Tablet core

Lactose monohydrate

Microcrystalline cellulose

Hydroxypropyl Cellulose (Klucel LXF)

Croscarmellose sodium

Sodium lauryl sulfate

Microcrystalline Cellulose PH102

Colloidal Anhydrous Silica (Aerosil 200)

Magnesium Stearate

Tablet coating

Opadry Green

Product		Generic Name
Unsiatem 80mg Film Coated Tablets		Febuxostat 80mg

Summary of Product Characteristics

6.2. Incompatibilities

Not applicable.

6.3. Shelf life

2 years (24 Months).

6.4. Special precautions for storage

Do not Store Above 30°C.

6.5. Nature and contents of container

Carton box containing 1,2 or 3 Transparent (PVC/PVDC) /Aluminium strips, each strip of 10 tablets and inner leaflet.

6.6. Special precautions for disposal and other handling

No special requirements.

7. Marketing authorisation holder

Liptis for Pharmaceuticals and Medical Products (S.A.E)

Plot no. B/2, 6th Industrial zone, 6th of October City,

Egypt

Tel. No.: (+2) 02 382 433 65

Fax. No.: (+2) 02 3824 3160

8. Marketing authorisation number(s)

Registration no.: 32497/2018 (Ministry of Health)

9. Date of first authorisation/renewal of the authorisation

Date of first authorisation: 17 /1/2018

Renewal Date: 1/2028

10. Date of revision of the text

July 2020