GOUTGESIC- 80 Tablets
(Febuxostat 80 mg Tablets)

INSERT:

210 MM

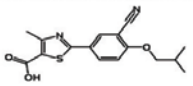
Pour l'utilisation de Registered Médecin praticien, hôpital ou un laboratoire ne

GOUTGESIC™ - 40/80
(Febuxostat 40/80 mg)

GOUTGESIC™ - 40	GOUTGESIC™- 80
COMPOSITION :	**COMPOSITION :**
Chaque comprimé pelliculé contient:	Chaque comprimé pelliculé contient:
Febuxostat ..... 40 mg	Febuxostat.....80 mg
Couleur: Titanium Dioxide BP	Couleur: Titanium Dioxide BP

CATÉGORIE THÉRAPEUTIQUE : febuxostat est un inhibiteur de la xanthine oxydase utilisé pour traiter la goutte causée par des niveaux excessifs d'acide urique dans le sang (hyperuricémie).

STRUCTURE & NOM CHIMIQUE :



C16H16N2O3S

2-[3-cyano4-(2-methylpropoxy) phenyl]-4-methylthiazole-5-carboxylic acid

MÉCANISME D'ACTION : Le febuxostat, un inhibiteur de la xanthine oxydase, exerce son effet thérapeutique en diminuant l'acide urique sérique. Febuxostat ne devrait pas inhiber d'autres enzymes impliquées dans la synthèse de la purine et de la pyrimidine et le métabolisme à des concentrations thérapeutiques.

PHARMACODYNAMIE : Effet sur l'acide urique et de la xanthine concentrations

Chez les sujets sains, febuxostat a entraîné une diminution dose-dépendante de 24 heures des concentrations moyennes d'acide urique sérique et une augmentation de 24 heures des concentrations de xanthine sérique moyenne. En outre, il y avait une diminution de l'excrétion urinaire quotidienne totale d'acide urique. En outre, il y avait une augmentation quotidienne totale xanthine excrétion urinaire. Pourcentage de réduction de moyenne sur 24 heures des concentrations sériques d'acide urique se situait entre 40% et 55% aux niveaux d'exposition de 40 mg et 80 mg doses quotidiennes.

EFFET SUR LA REPOLARISATION CARDIAQUE : L'effet de fébuxostat sur la repolarisation cardiaque évaluée par l'intervalle QTc a été évalué chez des sujets sains et chez les patients souffrant de goutte. Febuxostat des doses allant jusqu'à 300 mg par jour, à l'état d'équilibre, n'a pas démontré un effet sur l'intervalle QTc.

PHARMACOKINETICS : Chez les sujets sains, les concentrations plasmatiques maximales (Cmax) et l'ASC de l'febuxostat a augmenté de façon proportionnelle à la dose après administration de doses uniques et multiples de 10 mg à 120 mg. Il n'y a pas d'accumulation lorsque des doses thérapeutiques sont administrées toutes les 24 heures. Fébuxostat élimination terminale moyenne apparente demi-vie (t1 / 2) d'environ 5 à 8 heures. Les paramètres pharmacocinétiques fébuxostat pour les patients souffrant d'hyperuricémie et de la goutte estimé par des analyses pharmacocinétiques de population ont été semblables à celles estimées chez les sujets sains.

ABSORPTION : L' absorption du fébuxostat radiomarqué suivant l'administration de la dose par voie orale a été estimée à au moins 49 % (sur la base de la radioactivité totale récupérée dans les urines) . Les concentrations plasmatiques maximales de febuxostat eu lieu entre 1 et 1,5 heures après l'administration . Après plusieurs 40 mg et 80 mg une fois par jour par voie orale des doses , la Cmax est d'environ 1,6 ± 0,6 mcg / mL (n = 30) et 2,6 ± 1,7 mcg / ml (N = 227) , respectivement . La biodisponibilité absolue du comprimé febuxostat n'a pas été étudié .

Après plusieurs doses à 40 mg une fois par jour avec un repas riche en graisses , il y avait une diminution de 49 % de la Cmax et une diminution de 18 % de l'AUC , respectivement . Toutefois , aucun changement cliniquement significatif dans la baisse de pour cent en concentration sérique d'acide urique a été observée (58 % vs 51 % alimenté jeûne) . Ainsi , le febuxostat peut être pris avec ou sans aliments .

La prise concomitante d' un antiacide contenant de l'hydroxyde de magnésium et hydroxyde d'aluminium avec une dose unique de 40 mg de fébuxostat pour retarder l'absorption du febuxostat (environ une heure) et à provoquer une baisse de 31 % de la Cmax et une diminution de 15 % de l'ASC ∞ . Comme l'ASC plutôt que la Cmax était lié à l'effet de la drogue , le changement observé dans l'ASC n'a pas été considérées comme cliniquement significatives . Par conséquent , le febuxostat peut être pris sans égard à l'utilisation antiacide .

DISTRIBUTION : Le volume apparent moyen à l'état stable de distribution (Vd / F) du febuxostat a été d'environ 50 L (CV ~ 40%). La liaison du fébuxostat aux protéines plasmatiques est d'environ 99,2%, (principalement à l'albumine), et est constante sur toute la plage de concentration atteint 40 mg et 80 mg.

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

Dans l'urine et les fèces, les métabolites acyl glucuronide de febuxostat (~ 35% de la dose) et à l'oxydation des métabolites, 67M-1 (~ 10% de la dose), 67M-2 (~ 11% de la dose), et 67M-4 , un métabolite secondaire de 67M-1 (~ 14% de la dose), semble être les principaux métabolites du febuxostat in vivo.

ÉLIMINATION : Le febuxostat est éliminé par deux voies hépatique et rénale. Après une dose orale de 80 mg de fébuxostat marqué au 14C, environ 49% de la dose a été récupérée dans l'urine sous fébuxostat inchangé (3%), d'acyl glycuronide de la drogue (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 a été récupérée dans les fèces sous forme de fébuxostat inchangé (12%), d'acyl glycuronide du médicament (1%), de ses métabolites oxydatifs connus et de leurs conjugués (25%), et d'autres métabolites inconnus (7%).

L'élimination terminale moyenne apparente demi-vie (t1 / 2) du febuxostat a été d'environ 5 à 8 heures.

NDICATIONS : Le febuxostat est un xanthine oxydase (XO) inhibiteur indiqué pour le traitement de l'hyperuricémie chronique chez les patients souffrant de goutte.

DOSAGE ET ADMINISTRATION : Pour le traitement de l'hyperuricémie chez les patients souffrant de goutte, un comprimé de febuxostat par jour est recommandée. Ou deux semaines après le début, si les niveaux d'acide urique sérique ne sont pas en dessous de 6 mg / dl, la posologie peut être augmentée à deux comprimés de fébuxostat quotidienne, peut être pris avec ou sans nourriture.

CONTRE-INDICATIONS : Le febuxostat est contre-indiqué chez les patients traités par l'azathioprine ou mercaptopurine.

PRÉCAUTIONS ET MISES EN GARDE : crise de goutte

Après l'instauration 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 de dépôts de tissus .

Afin d'éviter des crises de goutte quand febuxostat est lancé , le traitement prophylactique concomitant avec un AINS ou la colchicine est recommandée.

événements cardiovasculaires : Dans les 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 avec le febuxostat supérieur, (0,74 pour 100 PA [95 % intervalle de confiance (IC) 0,36 à 1,37]) que l'allopurinol (0,60 pour 100 PA [IC 95% 0,16 à 1,53]) . Une relation de causalité avec le febuxostat n'a pas été établie . Surveiller les signes et symptômes de l' infarctus du myocarde (MI) et d'AVC.

Effets hépatiques : Il ya eu des rapports post-commercialisation d'insuffisance hépatique fatale et non fatale chez les patients prenant le febuxostat , bien que les rapports contiennent insuffisante informations 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 (AST : 2 % , 2 % , et ALT : 3 % , 2 % dans le febuxostat , et les patients de l'allopurinol traités , respectivement) . Aucune relation dose - effet pour ces élévations des transaminases a été notée.

Obtenir un panneau d'essai de foie (taux sériques d'alanine aminotransférase [ALT] , de l'aspartate aminotransférase [ASAT] , la phosphatase alcaline , et bilirubine totale) comme base de référence avant de commencer le febuxostat .

Mesurer tests hépatiques rapidement chez les patients qui signalent des symptômes qui peuvent indiquer une lésion hépatique , y compris la fatigue , l'anorexie , des douleurs abdominales en haut à droite , une urine foncée ou une jaunisse . Dans ce contexte clinique , si le patient se trouve à avoir des tests hépatiques anormaux (ALT supérieure à trois fois la limite supérieure de la fourchette de référence) , le traitement doit être interrompu febuxostat et l'enquête effectuée pour établir la cause probable . Fébuxostat ne doit pas être redémarré chez ces patients sans autre explication pour les anomalies des tests hépatiques .

Les patients qui ont ALT sérique supérieure à trois fois la gamme de référence avec la bilirubine sérique total supérieur à deux fois la gamme de référence sans autres étiologies sont à risque de graves lésions hépatiques induites par la drogue et ne devraient pas être renouvelées sur febuxostat . Pour les patients présentant une élévation des ALAT moins de sérum ou de la bilirubine et avec une autre cause probable , le traitement par fébuxostat peut être utilisé avec précaution .

OXICOLOGIE NONCLINIQUE :

Cancérogenèse :

Études de deux ans cancérogénicité ont été menées chez des rats F344 et des souris B6C3F1 . Papillome à cellules transitionnelles accrue et le carcinome de la vessie a été observée à 24 mg / kg (25 fois l'exposition de plasma humain à la dose humaine maximale recommandée de 80 mg / jour) et 18,75 mg / kg (12,5 fois l'exposition de plasma humain à 80 mg / jour) chez les rats mâles et chez les femelles , respectivement . Les néoplasmes de la vessie sont secondaires à la formation de calculs dans les reins et la vessie .

Mutagenèse : Febuxostat a montré une réponse positive dans un mutagène dosage aberration chromosomique dans une lignée de poumon de hamster chinois de fibroblastes de cellules avec et sans activation métabolique in vitro. Le febuxostat a été négative dans la dans vitroAmes essai et test d'aberration chromosomique des lymphocytes périphériques humains , et L5178Y souris lignée cellulaire de lymphome, et des tests in vivo dans micronoyau de souris , la synthèse d'ADN non programmée de rat et des cellules de moelle osseuse de rat .

Affaiblissement de Fertilité : Febuxostat à des doses orales allant jusqu'à 48 mg / kg / jour (environ 35 fois l'exposition de plasma humain à 80 mg / jour) n'a pas eu d' effet sur la fertilité et la reproduction de rats mâles et femelles .

Insuffisance rénale : Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée (Clcr de 30 à 89 ml / min) . La dose de départ recommandée de febuxostat 40 mg une fois par jour . Pour les patients qui ne réalisent pas une uricémie inférieure à 6 mg / dL après deux semaines avec 40 mg , febuxostat 80 mg est recommandée.

Les données sont insuffisantes chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (Clcr inférieure à 30 ml / min) ; par conséquent, il faut être prudent chez ces patients .

Insuffisance hépatique : Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée (Child- Pugh de classe A ou B) . Aucune étude n'a été réalisée chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (Child -Pugh Classe C) ; par conséquent, il faut être prudent chez ces patients .

Hyperuricémie secondaire

Aucune étude n'a été réalisée chez les patients présentant une hyperuricémie secondaire (y compris les bénéficiaires de greffes d'organes) ; Febuxostat n'est pas recommandé pour une utilisation chez les patients dont le taux de formation d'urate est grandement augmenté (par exemple, une maladie maligne et de son traitement , le syndrome de Lesch -Nyhan). La concentration de la xanthine dans l'urine pourrait , dans de rares cas , augmenter suffisamment pour permettre le dépôt dans les voies urinaires .

UTILISER DANS LA GROSSESSE ET ALLAITEMENT : Il n'y a aucune étude adéquate et bien contrôlée dans les femmes enceintes. Fébuxostat ne doit être utilisé pendant la grossesse que si le bénéfice potentiel justifie le risque potentiel pour le fœtus.

Febuxostat n'est pas tératogène chez le rat et le lapin à des doses orales allant jusqu'à 48 mg / kg (40 et 51 fois l'exposition de plasma humain à 80 mg / jour pour l'égalité de surface de corps, respectivement) pendant l'organogenèse. Cependant, l'augmentation de> la mortalité néonatale et une réduction du gain de poids de corps du nouveau-né ont été observés chez des rats enceintes ont été traitées avec des doses orales allant jusqu'à 48 mg / kg (40 fois l'exposition de plasma humain à 80 mg / jour) pendant l'organogenèse et par période de lactation .

Allaitement : Le febuxostat est excrété dans le lait des rates . On ne sait pas si ce médicament est excrété dans le lait humain. Puisque beaucoup de médicaments sont excrétés dans le lait humain, la prudence devrait être exercée quand febuxostat est administré à une femme infirmière .

utilisation de pédiatrie : Sécurité et l'efficacité chez les patients pédiatriques de moins de 18 ans n'ont pas été établies .

utilisation gériatrique : Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients âgés . Sur le nombre total de sujets dans les études cliniques de febuxostat , 16 % avaient 65 ans et plus , tandis que 4% ont 75 ans et plus . En comparant les sujets des différents groupes d'âge , aucune différence cliniquement significative dans la sécurité ou l'efficacité n'a été observée , mais une plus grande sensibilité de certains individus plus vieux ne peuvent pas être exclues. La Cmax et l' AUC24 du febuxostat après administration de doses orales multiples de fébuxostat à des sujets âgés (≥ 65 ans) étaient semblables à celles des sujets jeunes.

EFFETS SECONDAIRES : Les réactions courantes à febuxostat comprennent des nausées , des éruptions cutanées , des douleurs articulaires , des crises de goutte , et des problèmes de foie . Moins d'effets secondaires communs incluent la course , la crise cardiaque , l'anémie , l'hépatite , l'hypersensibilité , et la perte de poids .

INTERACTIONS : Febuxostat peut augmenter les niveaux sanguins de mercaptopurine (Purinethol), l'azathioprine et la théophylline en réduisant leur répartition dans le corps. Par conséquent, fébuxostat ne doit pas être administré avec mercaptopurine, l'azathioprine, et la théophylline.

SURDOSE : Le febuxostat 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. Aucune surdose de febuxostat a été rapporté dans les études cliniques. Les patients doivent être gérés par un traitement symptomatique devrait y avoir une overdose.

PRÉSENTATION : 3 plaquettes de 10 comprimés

STOCKAGE :

Stocker dans un endroit sec, bien ventilé à une température ne dépassant pas 30 ° C.

Protéger de la lumière.

Conservez tous les médicaments hors de portée des enfants.

Fabriqué pour:

Galaxy Pharmaceuticals
Regd. Off.: B.No:36, Gala No.2,3,4A, Bhiwandi,
Thane (Mumbai) M.S. India

Manufactured by: Skybiotech Life Sciences Private Limited
Factory : Gut No.5,Gevrai Tanda, Paithan Road,
Aurangabad-431 002, INDIA

8 908002 600162

8 908002 600544

140 MM