

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Febuxostat EG 120 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient 120 mg de fébuxostat (sous forme hémihydratée).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Comprimés pelliculés jaunes, oblongs, biconvexes de 18 mm x 8 mm.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Febuxostat EG est indiqué dans le 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).

Febuxostat EG est indiqué dans la prévention et le traitement de l'hyperuricémie, chez les patients adultes traités par chimiothérapie pour des hémopathies malignes et à risque intermédiaire ou élevé de Syndrome de Lyse Tumorale (SLT).

Febuxostat EG est indiqué chez l'adulte.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Goutte

La dose orale recommandée de Febuxostat EG est de 80 mg une fois par jour pendant ou en dehors des repas. Si l'uricémie est > 6 mg/dl ($357 \mu\text{mol/l}$) après 2-4 semaines, l'administration de Febuxostat EG 120 mg une fois par jour peut être envisagée.

L'action de Febuxostat EG est suffisamment rapide pour permettre un nouveau test de l'uricémie après 2 semaines. 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 6 mois (voir rubrique 4.4).

Syndrome de Lyse Tumorale

La dose orale recommandée de Febuxostat EG est de 120 mg une fois par jour pendant ou en dehors des repas.

Febuxostat EG doit être commencé deux jours avant le début du traitement cytotoxique et poursuivi pour une durée minimum de 7 jours; cependant le traitement peut être prolongé jusqu'à maximum 9

jours selon la durée de la chimiothérapie en fonction du jugement clinique.

Sujets âgés

Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les sujets âgés (voir rubrique 5.2).

Insuffisance rénale

L'efficacité et la sécurité n'ont pas été entièrement évaluées chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min) (voir rubrique 5.2).

Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients ayant une insuffisance rénale légère ou modérée.

Insuffisance hépatique

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

Goutte: La dose recommandée chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère est de 80 mg. Chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée, les informations disponibles sont limitées.

Syndrome de Lyse Tumorale: Dans l'étude pivot de Phase III (FLORENCE) seuls les sujets présentant une insuffisance hépatique sévère ont été exclus de l'étude. Aucun ajustement de dose n'a été nécessaire pour les patients participant à l'étude sur la base de leur fonction hépatique.

Population pédiatrique

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

Mode d'administration

Voie orale.

Febuxostat EG doit être pris par voie orale et peut être pris pendant 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 aussi rubrique 4.8).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Affections cardiovasculaires

Traitement de l'hyperuricémie chronique

Chez les patients déjà atteints de maladies cardiovasculaires sévères (par exemple : infarctus du myocarde, AVC ou angor instable) pendant le développement du produit et dans une étude post-AMM (CARES), un nombre plus élevé d'événements cardiovasculaires fatals a été observé avec le fébuxostat comparativement à l'allopurinol. Cependant, dans une étude post-AMM (FAST) plus récente, le fébuxostat a été non inférieur à l'allopurinol sur l'incidence des événements cardiovasculaires fatals et non fatals. Le traitement de ce groupe de patients doit être pratiqué avec prudence et ces patients doivent être surveillés régulièrement. Pour plus de détails sur la tolérance cardiovasculaire du fébuxostat, se reporter aux sections 4.8 et 5.1.

Prévention et traitement de l'hyperuricémie chez les patients à risque de SLT

Les patients en chimiothérapie pour traiter des hémopathies malignes et à risque intermédiaire ou élevé de Syndrome de Lyse Tumorale traités par fébuxostat doivent être sous surveillance cardiaque selon la situation clinique.

Allergie au médicament/hypersensibilité

De rares cas de graves réactions allergiques/d'hypersensibilité, incluant des syndromes de Stevens-Johnson pouvant être fatals, des nécrolyses épidermiques toxiques 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. Certains de ces patients

(pas tous les patients) ont rapporté une insuffisance rénale et/ou un antécédent d'hypersensibilité à l'allopurinol. Dans certains cas, des réactions graves d'hypersensibilité dont une réaction 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 et une réaction/choc anaphylactique aigu, le traitement par fébuxostat ne doit plus jamais être réinstauré.

Crises de goutte

Le traitement par fébuxostat ne doit pas être instauré avant la disparition complète d'une crise de goutte aiguë. 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 AINS ou par la colchicine est recommandé pendant au moins 6 mois (voir rubrique 4.2).

En cas de survenue d'une crise de goutte au cours du traitement par fébuxostat, la prise de fébuxostat ne sera pas interrompue. 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 (p. ex. 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. Cela n'a pas été observé lors de l'étude clinique pivot avec fébuxostat pour le Syndrome de Lyse Tumorale. En l'absence d'expérience avec le fébuxostat, son administration n'est pas recommandée chez les patients atteints de syndrome de Lesch-Nyhan.

Mercaptopurine/azathioprine

L'utilisation de fébuxostat n'est pas recommandée chez les patients traités simultanément par mercaptopurine/azathioprine car l'inhibition de la xanthine oxydase par le fébuxostat peut entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques de mercaptopurine/azathioprine qui peut provoquer une toxicité sévère.

Si cette association ne peut être évitée, une diminution de la posologie de mercaptopurine/azathioprine à 20% ou moins de la dose préalablement prescrite est recommandée afin d'éviter les possibles effets hématologiques (voir rubrique 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.

Patients ayant reçu une greffe d'organe

En l'absence d'expérience 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 utilisé chez les patients traités simultanément par théophylline sans risque d'augmentation des concentrations plasmatiques de théophylline. Aucune donnée n'est disponible pour le fébuxostat 120 mg.

Affections hépatiques

Durant les études cliniques de phase 3 combinées, de légères anomalies du bilan hépatique chez des

patients (5,0 %) traités par fébuxostat ont été observées. 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 µUI/ml) a été observée chez des patients traités au long cours par fébuxostat (5,5 %). La prudence est de rigueur lorsque le fébuxostat est utilisé chez les patients présentant une altération de la fonction thyroïdienne (voir rubrique 5.1).

Excipients

Febuxostat EG contient 1,8 mg sodium (moins de 1 mmol (23 mg) de sodium) par comprimé, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

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

Mercaptopurine/azathioprine

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 myélotoxicité. 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).

L'adéquation de l'ajustement posologique proposé, qui reposait sur une analyse de modélisation et de simulation à partir de données précliniques chez le rat, a été confirmée par les résultats d'une étude clinique d'interaction médicamenteuse chez des volontaires sains, recevant 100 mg d'azathioprine seule et une dose réduite d'azathioprine (25 mg) en association avec le fébuxostat (40 ou 120 mg).

Aucune étude d'interaction entre le fébuxostat avec d'autres chimiothérapies cytotoxiques n'a été menée. Dans l'étude pivot sur le Syndrome de Lyse Tumorale, le fébuxostat 120 mg a été administré quotidiennement aux patients suivant divers protocoles de chimiothérapie, incluant les anticorps monoclonaux. Cependant, aucune interaction médicamenteuse ou interaction entre des médicaments et la maladie n'a été analysée durant l'étude. Par conséquent, des interactions possibles avec un médicament cytotoxique administré en concomitance ne peuvent être exclues.

Rosiglitazone/Substrats du CYP2C8

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.

Théophylline

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 pour 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'utilisation 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 %, AUC 41 % et $t_{1/2}$ 26 %). Au cours des études cliniques, l'utilisation de naproxène ou d'autres AINS/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 du fébuxostat. Un contrôle de l'uricémie est donc recommandé 1-2 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 qu'une adaptation de la dose de fébuxostat ou de la substance active administrée en concomitance soit nécessaire.

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 avec le fébuxostat. L'administration de fébuxostat (80 mg ou 120 mg une fois par jour) avec de la warfarine n'a pas eu 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

Il a été montré que le fébuxostat était un inhibiteur faible 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, un substrat du CYP2D6, témoignant d'un faible effet inhibiteur potentiel du fébuxostat sur l'enzyme CYP2D6 *in vivo*. Ainsi, l'administration concomitante de fébuxostat et d'autres substrats du CYP2D6 ne devrait pas nécessiter d'ajustement de la posologie de ces produits.

Antiacides

Il a été montré que la prise concomitante d'un antiacide contenant des hydroxydes de magnésium et d'aluminium a retardé l'absorption du fébuxostat (d'environ 1 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 antiacide.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Les données recueillies sur un nombre très limité de grossesses n'ont pas révélé d'effet indésirable du fébuxostat sur la grossesse ou sur la santé du fœtus/nouveau-né. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence 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 pendant la grossesse.

Allaitement

On ne sait pas si le fébuxostat est excrété dans le lait maternel. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence l'excrétion de cette substance active dans le lait maternel et une altération du développement des chiots allaités. Un risque pour le nourrisson ne peut être exclu. Le fébuxostat ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement.

Fertilité

Les études de reproduction chez l'animal à des doses allant jusqu'à 48 mg/kg/jour n'ont pas montré

d'effets indésirables dose-dépendants sur la fertilité (voir rubrique 5.3). L'effet du fébuxostat sur la fertilité humaine 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 rapportées 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 le fébuxostat 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), des études de sécurité post-AMM (étude FAST : 3001 patients traités avec une dose de 80 mg à 120 mg) et après commercialisation chez des patients atteints de goutte sont des crises de goutte, des anomalies de la fonction hépatique, des diarrhées, des nausées, des maux de tête, des sensations vertigineuses, des dyspnées, des éruptions, du prurit, des arthralgies, des myalgies, des douleurs aux extrémités, des œdèmes et de la fatigue. 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 systémiques, ainsi que des événements rares de mort subite cardiaque, ont été observées après commercialisation.

Liste des effets indésirables sous forme de tableau

Les effets indésirables fréquents ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquents ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$) et rares ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), survenant chez les patients traités par fébuxostat sont mentionnés ci-dessous. Les fréquences sont basées sur des études et l'expérience après la commercialisation chez des patients atteints de goutte.

Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Tableau 1: Effets indésirables lors des études de phase 3 combinés d'extension à long terme, des études de sécurité post-AMM et après la commercialisation chez des patients atteints de gouttes

<i>Affections hématologiques et du système lymphatique</i>	Rare Pancytopénie, thrombocytopénie, agranulocytose*, anémie [#]
<i>Affections du système immunitaire</i>	Rare Réaction anaphylactique*, hypersensibilité médicamenteuse*
<i>Affections endocriniennes</i>	Peu fréquent Augmentation de la thyroestimuline sanguine, hypothyroïdie [#]
<i>Affections oculaires</i>	Peu fréquent Vision trouble Rare Occlusion de l'artère rétinienne [#]
<i>Troubles du métabolisme et de la nutrition</i>	Fréquent*** Crises de goutte Peu fréquent Diabète sucré, hyperlipidémie, diminution de l'appétit, prise de poids Rare Perte de poids, augmentation de l'appétit, anorexie
<i>Affections psychiatriques</i>	Peu fréquent Diminution de la libido, insomnie Rare Nervosité, humeur dépressive [#] , troubles du sommeil [#]
<i>Affections du système nerveux</i>	Fréquent Céphalées, sensations vertigineuses

	<u>Peu fréquent</u> Paresthésies, hémiparésie, somnolence, léthargie [#] , altération du goût, hypoesthésie, hyposmie <u>Rare</u> Agueusie [#] , sensations de brûlure [#]
<i>Affections de l'oreille et du labyrinthe</i>	<u>Peu fréquent</u> Acouphènes <u>Rare</u> Vertiges [#]
<i>Affections cardiaques</i>	<u>Peu fréquent</u> Fibrillation auriculaire, palpitations, anomalies de l'ECG, bloc de branche gauche (voir rubrique Syndrome de Lyse Tumorale), tachycardie sinusale (voir rubrique Syndrome de Lyse Tumorale), arythmies [#] <u>Rare</u> Mort subite cardiaque*
<i>Affections vasculaires</i>	<u>Peu fréquent</u> Hypertension, bouffées vasomotrices, bouffées de chaleur (voir rubrique Syndrome de Lyse Tumorale) <u>Rare</u> Collapsus circulatoire [#]
<i>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</i>	<u>Fréquent</u> Dyspnée <u>Peu fréquent</u> Bronchite, infections des voies respiratoires supérieures, infection des voies respiratoires inférieures [#] , toux, rhinorrhées [#] <u>Rare</u> Pneumonie [#]
<i>Affections gastro-intestinales</i>	<u>Fréquent</u> Diarrhées ^{**} , nausées <u>Peu fréquent</u> Douleurs abdominales, douleurs abdominales hautes [#] , distension abdominale, reflux gastro-œsophagien, vomissements, sécheresse buccale, dyspepsie, constipation, selles fréquentes, flatulences, gêne gastro-intestinal, ulcération buccale, gonflement des lèvres [#] , pancréatite <u>Rare</u> Perforation gastro-intestinale [#] , stomatite [#]
<i>Affections hépatobiliaires</i>	<u>Fréquent</u> Anomalies de la fonction hépatique ^{**} <u>Peu fréquent</u> Une cholélithiase <u>Rare</u> Hépatite, jaunisse*, lésion du foie*, cholécystite [#]
<i>Affections de la peau et des tissus sous-cutanés</i>	<u>Fréquent</u> Éruptions (incluant éruptions de type varié rapportées avec une fréquence plus faible, voir ci-dessous), prurit <u>Peu fréquent</u> Dermatite, urticaire, décoloration de la peau, lésions cutanées, pétéchies, éruption maculaire, éruption maculopapuleuse, éruption papuleuse, hyperhydrose, alopecie, eczéma [#] , érythème, sueurs nocturnes [#] , psoriasis [#] , rash prurigineux [#] <u>Rare</u> Nécrolyse épidermique toxique*, syndrome de Stevens-Johnson*, angioedème*, réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques*, éruption généralisée (grave)*, éruption exfoliative, éruption folliculaire, éruption vésiculaire, éruption

	pustuleuse, éruption érythémateuse, éruption morbilliforme
<i>Affections musculo-squelettiques et systémiques</i>	<u>Fréquent</u> Arthralgies, myalgies, extrémités douloureuses [#] <u>Peu fréquent</u> Arthrite, douleurs musculo-squelettiques, faiblesse musculaire, spasmes musculaires, tension musculaire, bursite, tuméfaction articulaire [#] , dorsalgie [#] , raideur musculo-squelettique [#] , raideur articulaire <u>Rare</u> Rhabdomyolyse*, syndrome de la coiffe des rotateurs [#] , pseudopolyarthrite rhizomélisque [#]
<i>Affections du rein et des voies urinaires</i>	<u>Peu fréquent</u> Insuffisance rénale, lithiase rénale, hématurie, pollakiurie, protéinurie, miction impérieuse, infection des voies urinaires [#] <u>Rare</u> Néphrite tubulo-interstitielle*
<i>Affections des organes de reproduction et du sein</i>	<u>Peu fréquent</u> Dysfonction érectile
<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</i>	<u>Fréquent</u> Œdème, fatigue <u>Peu fréquent</u> Douleur à la poitrine, gêne dans la poitrine, douleur [#] , malaise [#] <u>Rare</u> Soif, sensation de chaud [#]
<i>Investigations</i>	<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 créatinémie, augmentation de la créatininémie, diminution de l'hémoglobininémie, augmentation de l'urémie, augmentation de la triglycémie, augmentation de la cholestérolémie, diminution de l'hématocrite, augmentation de la lactate déshydrogénase dans le sang, augmentation de la kaliémie, élévation de l'INR [#] <u>Rare</u> Augmentation de la glycémie, allongement du temps de céphaline activée, diminution du nombre de globules rouges, augmentation des phosphatases alcalines dans le sang, augmentation des créatine-phosphokinases dans le sang*
<i>Lésions, intoxications et complications d'interventions</i>	<u>Peu fréquent</u> Contusions [#]

* Effets indésirables issus de l'expérience après la commercialisation

** Dans les études de Phase 3 combinées les diarrhées non infectieuses émergeant du traitement et les anomalies de la fonction hépatique sont plus fréquentes chez les patients traités de façon concomitante par la colchicine.

*** Voir rubrique 5.1 pour les incidences des crises de goutte dans les études de Phase 3 individuelles randomisées et contrôlées.

Effets indésirables provenant des études de sécurité post-AMM

Description d'effets indésirables spécifiques

De rares réactions graves d'hypersensibilité au fébuxostat, incluant le syndrome de Stevens-Johnson et une nécrolyse épidermique toxique, et de réaction/choc anaphylactique ont été observées après la 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 hématologiques telles qu'une thrombocytopénie et une éosinophilie, et l'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).

Syndrome de Lyse Tumorale

Résumé du profil de sécurité:

Dans l'étude pivot FLORENCE (FLO-01) de Phase 3, randomisée, en double aveugle, comparant le febuxostat à l'allopurinol (346 patients sous chimiothérapie pour des hémopathies malignes et à risque intermédiaire ou élevé de SLT), seulement 22 (6,4 %) sur l'ensemble des patients ont présenté des effets indésirables, à savoir 11 (6,4 %) patients dans chaque groupe de traitement. La majorité des effets indésirables étaient légers ou modérés. Au total, l'étude FLORENCE n'a pas mis en évidence de problème particulier de sécurité en plus de celle déjà connue avec le febuxostat dans le traitement de la goutte, à l'exception des trois effets indésirables suivants (listés ci-dessus dans le tableau 1).

Affections cardiaques

Peu fréquent: Bloc de branche gauche, tachycardie sinusale

Affections vasculaires

Peu fréquent: Hémorragie

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via:

Belgique: Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé - www.afmps.be - Division Vigilance : Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be - E-mail : adr@fagg-afmps.be.

Luxembourg: Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la Pharmacie et des Médicaments de la Direction de la Santé : www.guichet.lu/pharmacovigilance.

4.9 Surdosage

Les patients ayant pris un surdosage doivent être traités de façon symptomatique avec des mesures de soutien.

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. Les deux étapes dans les transformations susmentionnées sont catalysées par la xanthine oxydase (XO). Le febuxostat est un dérivé 2-arylthiazole qui exerce son effet thérapeutique de diminution de l'uricémie en inhibant sélectivement la XO. Le febuxostat 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. Il a été montré que le febuxostat inhibe de façon puissante les formes oxydée et réduite de la XO. Aux concentrations thérapeutiques, le febuxostat 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).

Efficacité et sécurité cliniquesGoutte

L'efficacité du fébuxostat a été démontrée au cours de trois études pivots de phase 3 (les deux études pivots APEX et FACT et l'étude additionnelle CONFIRMS décrites ci-dessous) menées chez 4 101 patients présentant une hyperuricémie et une goutte. Dans chacune des études pivots de phase 3, le fébuxostat a démontré sa supériorité vis-à-vis de l'allopurinol pour diminuer et maintenir l'uricémie. Le critère principal d'efficacité au cours des études APEX et FACT était la proportion des patients présentant une uricémie < 6,0 mg/dl (357 µmol/l) au cours des 3 dernières mesures mensuelles. Au cours de l'étude additionnelle de phase 3 CONFIRMS, dont les résultats ont été obtenus après l'octroi de l'autorisation de mise sur le marché, le critère principal d'efficacité était la proportion de patients présentant une uricémie < 6,0 mg/dl à la dernière visite. Aucun patient ayant reçu une greffe d'organe n'a été inclus dans ces études (voir rubrique 4.2).

Etude APEX: L'étude APEX (Allopurinol and Placebo-Controlled Efficacy Study of Febuxostat) était une étude de Phase 3 multicentrique randomisée, menée en double insu, d'une durée de 28 semaines. Mille soixante septante deux (1 072) patients ont été randomisés dans les groupes suivants: placebo (n = 134), le fébuxostat 80 mg une fois par jour (n = 267), le fébuxostat 120 mg une fois par jour (n = 269), le fébuxostat 240 mg une fois par jour (n = 134) ou allopurinol (300 mg une fois par jour [n = 258] chez les patients dont la créatinémie initiale était ≤ 1,5 mg/dl ou 100 mg une fois par jour [n=10] chez ceux dont la créatinémie initiale était > 1,5 mg/dl et ≤ 2,0 mg/dl). La dose de deux cent quarante mg de fébuxostat (2 fois la plus forte dose recommandée) a été étudiée pour évaluer la sécurité.

L'étude APEX a démontré la supériorité statistiquement significative des groupes traités par fébuxostat 80 mg une fois par jour et fébuxostat 120 mg une fois par jour *versus* les groupes traités par allopurinol aux doses conventionnelles de 300 mg (n = 258)/100 mg (n = 10) sur la diminution de l'uricémie en dessous du seuil de 6 mg/dl (357 µmol/l) (voir tableau 2 et figure 1).

Etude FACT: L'étude FACT (Febuxostat Allopurinol Controlled Trial) était une étude de Phase 3 multicentrique randomisée, menée en double insu, d'une durée de 52 semaines. Sept cent soixante (760) patients ont été randomisés dans les groupes suivants: le fébuxostat 80 mg une fois par jour (n = 256), le fébuxostat 120 mg une fois par jour (n = 251) ou l'allopurinol 300 mg une fois par jour (n = 253).

L'étude FACT a montré la supériorité statistiquement significative des groupes traités par fébuxostat 80 mg une fois par jour et fébuxostat 120 mg une fois par jour *versus* les groupes traités par allopurinol aux doses conventionnelles sur la réduction et le maintien de l'uricémie au-dessous du seuil de 6 mg/dl (357 µmol/l).

Le tableau 2 résume les résultats sur le critère principal d'efficacité:

Tableau 2: Proportion des patients présentant une uricémie < 6,0 mg/dl (357 µmol/l) Au cours des trois dernières visites mensuelles

Etude	Fébuxostat 80 mg 1x/jour	Fébuxostat 120 mg 1x/jour	Allopurinol 300/ 100 mg 1x/jour ¹
APEX (28 semaines)	48 %* (n = 262)	65 %*# (n = 269)	22 % (n = 268)
FACT (52 semaines)	53 %* (n = 255)	62 %* (n = 250)	21 % (n = 251)
Résultats regroupés	51 %* (n = 517)	63 %*# (n = 519)	22 % (n = 519)

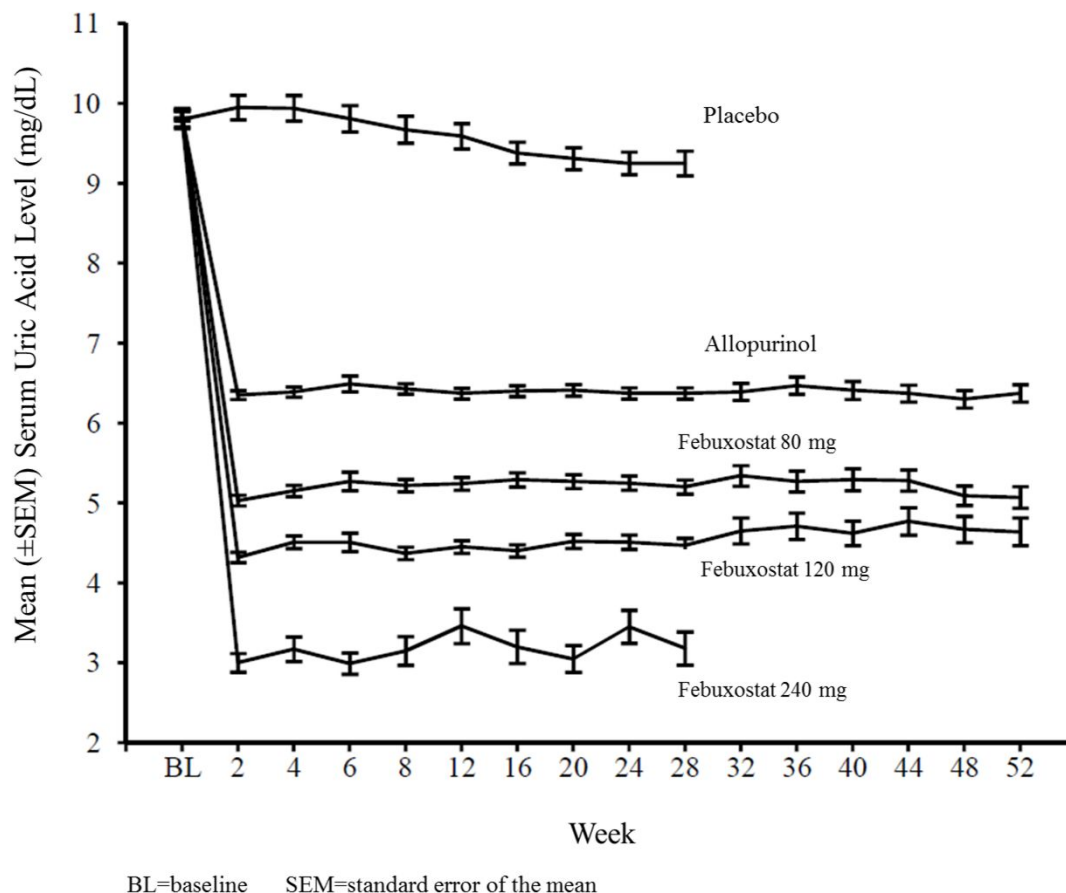
¹ Les résultats observés chez les sujets recevant 100 mg une fois par jour (n = 10: patients avec une créatininémie > 1,5 et ≤ 2,0 mg/dl) ou 300 mg une fois par jour (n = 509) ont été regroupés pour les analyses.

* p < 0,001 vs allopurinol, # p < 0,001 vs 80 mg

La diminution de l'uricémie sous l'effet du fébuxostat a été rapide et persistante. Une réduction de

l'uricémie sous le seuil de 6,0 mg/dl (357 μ mol/L) a été notée dès la visite en semaine 2 et s'est maintenue pendant toute la durée du traitement. La figure 1 présente l'uricémie moyenne au cours du temps dans chaque groupe de traitement au cours des deux études pivots de Phase 3.

Figure 1 *Uricémie moyenne des études pivots de Phase 3 combinées*



Note: 509 patients ont reçu l'allopurinol à raison de 300 mg 1x/jour; 10 patients dont la créatininémie était > 1,5 et < 2,0 mg/dl ont reçu 100 mg 1x/jour. (10 patients sur 268 dans l'étude APEX). La dose de 240 mg de fébuxostat a été utilisée pour évaluer la sécurité du fébuxostat à une dose deux fois supérieure à la dose maximale recommandée.

Etude CONFIRMS: L'étude CONFIRMS était une étude de Phase 3, randomisée, contrôlée, d'une durée de 26 semaines dont l'objectif était d'évaluer la sécurité et l'efficacité du fébuxostat 40 et 80 mg comparativement à l'allopurinol 300 ou 200 mg chez des patients atteints de goutte et présentant une hyperuricémie. Deux mille et deux cent soixante-neuf (2 269) patients ont été randomisés: le fébuxostat 40 mg une fois par jour (n = 757), le fébuxostat 80 mg une fois par jour (n = 756) ou l'allopurinol 300/200 mg une fois par jour (n = 756). Au moins 65 % des patients avaient une insuffisance rénale légère à modérée (clairance de la créatinine comprise entre 30 et 89 ml/min). Une prophylaxie des crises de goutte était obligatoire pendant les 26 semaines de traitement.

La proportion de patients avec une uricémie < 6 mg/dl (357 μ mol/l) à la dernière visite était de 45 % dans le groupe fébuxostat 40 mg, 67 % dans le groupe fébuxostat 80 mg et 42 % dans le groupe allopurinol 300/200 mg.

Critère principal dans le sous-groupe des patients insuffisants rénaux

L'étude APEX a évalué l'efficacité chez 40 patients insuffisants rénaux (définie par une créatininémie initiale > 1,5 mg/dl et ≤ 2,0 mg/dl). Chez les insuffisants rénaux randomisés dans le groupe allopurinol, la dose a été limitée à 100 mg une fois par jour. Le critère principal d'efficacité a été atteint sous fébuxostat chez 44 % (80 mg une fois par jour), 45 % (120 mg une fois par jour) et 60 % (240 mg une fois par jour) des patients contre 0 % des patients inclus dans le groupe allopurinol 100

mg une fois par jour et dans le groupe placebo.

La diminution de l'uricémie en pourcentage n'a pas différé de façon cliniquement significative en fonction de l'état de la fonction rénale (58 % dans le groupe fonction rénale normale et 55 % dans le groupe dysfonction rénale sévère).

Une analyse effectuée chez des patients atteints de goutte et d'insuffisance rénale a été définie de façon prospective dans l'étude CONFIRMS et a montré que le fébuxostat était significativement plus efficace que l'allopurinol 300/200 mg pour abaisser l'uricémie en deçà de 6 mg/dl chez les patients atteints de goutte et d'insuffisance rénale légère à modérée (65 % des patients étudiés).

Critère principal dans le sous-groupe des patients présentant une uricémie ≥ 10 mg/dl

L'uricémie initiale était ≥ 10 mg/dl chez environ 40 % des patients (dans les études APEX et FACT combinées). Dans ce sous-groupe, le critère principal d'efficacité (uricémie $< 6,0$ mg/dl aux 3 dernières visites) a été atteint sous fébuxostat chez 41 % (80 mg une fois par jour), 48 % (120 mg une fois par jour) et 66 % (240 mg une fois par jour) des patients contre 9 % des patients inclus dans le groupe allopurinol 300 mg/100 mg une fois par jour et 0 % dans le groupe placebo.

Au cours de l'étude CONFIRMS, la proportion de patients ayant atteint le critère principal d'efficacité (uricémie < 6 mg/dl à la dernière visite) parmi ceux ayant une uricémie initiale ≥ 10 mg/dl était de 27 % (66/249) chez les patients traités par fébuxostat 40 mg une fois par jour, 49 % (125/254) chez les patients traités par fébuxostat 80 mg une fois par jour et 31 % (72/230) chez les patients traités par allopurinol 300/200 mg.

Critères cliniques: proportion de patients ayant nécessité un traitement de la crise de goutte

Etude APEX: Au cours de la période de prophylaxie de 8 semaines, une proportion plus importante de sujets du groupe fébuxostat 120 mg (36 %) a nécessité un traitement de la crise de goutte comparativement aux groupes fébuxostat 80 mg (28 %), allopurinol 300 mg (23 %) et placebo (20 %). Les crises ont augmenté après la période de prophylaxie, puis ont diminué graduellement au cours du temps. Entre 46 % et 55 % des sujets ont reçu un traitement de la crise de goutte de la semaine 8 à la semaine 28. Les crises de goutte survenues durant les 4 dernières semaines de l'étude (semaines 24-28) ont été observées chez 15 % des sujets du groupe fébuxostat 80/120 mg, 14 % des sujets du groupe allopurinol 300 mg et 20 % des sujets du groupe placebo.

Etude FACT: Au cours de la période de prophylaxie de 8 semaines, une proportion plus importante de sujets du groupe fébuxostat 120 mg (36 %) a nécessité un traitement de la crise de goutte comparativement aux groupes fébuxostat 80 mg (22 %) et allopurinol 300 mg (21 %). Après la période de prophylaxie de 8 semaines, l'incidence des crises a augmenté puis a graduellement diminué au cours du temps (64 % et 70 % des sujets ont reçu un traitement de la crise de goutte de la semaine 8 à la semaine 52). Les crises de goutte survenues durant les 4 dernières semaines de l'étude (semaines 49-52) ont été observées chez 6 à 8 % des sujets du groupe fébuxostat 80/120 mg et 11 % des sujets du groupe allopurinol 300 mg.

La proportion des sujets ayant nécessité un traitement de la crise de goutte (études APEX et FACT) a été numériquement plus faible dans les groupes où l'uricémie moyenne après l'entrée dans l'étude avait été $< 6,0$ mg/dl, $< 5,0$ mg/dl ou $< 4,0$ mg/dl que dans le groupe où l'uricémie moyenne après l'entrée dans l'étude avait été $\geq 6,0$ mg/dl au cours des 32 dernières semaines de traitement (intervalles semaine 20-semaine 24 à semaines 49-52).

Au cours de l'étude CONFIRMS, les proportions de patients ayant nécessité un traitement de la crise de goutte (du 1er jour au 6ème mois) étaient de 31 % et 25 % respectivement dans le groupe fébuxostat 80 mg et le groupe allopurinol. Aucune différence n'a été observée de la proportion de patients ayant nécessité un traitement de la crise de goutte, entre le groupe fébuxostat 80 mg et le groupe fébuxostat 40 mg.

Etudes d'extension en ouvert à long terme

Etude EXCEL (C02-021): L'étude EXCEL était une étude d'extension de Phase 3, d'une durée de 3

ans, effectuée en ouvert, multicentrique, randomisée, contrôlée contre allopurinol, évaluant la sécurité chez les patients qui avaient terminé les études pivots de Phase 3 (APEX ou FACT). Au total 1 086 patients ont été inclus: Le fébuxostat 80 mg une fois par jour (n = 649), le fébuxostat 120 mg une fois par jour (n = 292) et l'allopurinol 300/100 mg une fois par jour (n = 145). Environ 69 % des patients n'ont pas nécessité de modification de leur traitement pour parvenir à un traitement final stable. Les patients ayant eu 3 mesures d'uricémie consécutives > 6 mg/dl ont été sortis de l'étude.

Les niveaux d'uricémie se sont maintenus au cours du temps (91 % et 93 % respectivement des patients traités par fébuxostat 80 mg et 120 mg avaient une uricémie < 6 mg/dl à 36 mois).

Les données recueillies pendant 3 ans ont montré une diminution de l'incidence des crises de goutte, un traitement pour une crise de goutte s'étant avéré nécessaire chez moins de 4 % des patients (c.à.d. plus de 96 % des patients n'ont pas dû recevoir un traitement pour une crise de goutte) entre les 16ème et 24ème mois et entre les 30ème et 36ème mois.

Respectivement 46 % et 38 % des patients qui avaient un traitement final stable par fébuxostat 80 ou 120 mg une fois par jour ont eu une résolution complète du premier tophus palpable entre la visite initiale et la dernière visite.

L'étude FOCUS (TMX-01-005) était une étude d'extension de Phase 2 d'une durée de 5 ans, en ouvert, multicentrique, évaluant la sécurité chez les patients qui avaient terminé les 4 semaines de traitement par fébuxostat en double aveugle de l'étude détermination de doses TMX-00-004.

116 patients ont été inclus et ont été traités initialement par fébuxostat 80 mg une fois par jour. 62 % des patients n'ont pas nécessité d'ajustement de la posologie pour maintenir une uricémie < 6 mg/dl et 38 % des patients ont nécessité une adaptation de la posologie pour atteindre un traitement final stable.

La proportion de patients avec une uricémie < 6 mg/dl (357 µmol/l) à la dernière visite était supérieure à 80 % (81-100 %) pour chacune des doses de fébuxostat.

Durant les études cliniques de phase 3, de légères anomalies du bilan hépatique ont été observées chez des patients (5,0 %) traités par fébuxostat. Ces pourcentages ont été similaires à ceux rapportés avec l'allopurinol (4,2 %) (voir rubrique 4.4). Au cours des études d'extension ouvertes à long terme, une augmentation du taux de TSH (> 5,5 µUI/ml) a été constatée chez des patients traités au long cours par fébuxostat (5,5 %) et par allopurinol (5,8 %) (voir rubrique 4.4).

Étude après commercialisation à long terme

L'étude CARES est une étude clinique multicentrique, randomisée, en double aveugle, de non infériorité qui a comparé l'impact cardiovasculaire du fébuxostat versus allopurinol chez des patients atteints de goutte et ayant des antécédents de maladie cardiovasculaire sévère incluant infarctus du myocarde, hospitalisation pour angor instable, procédure de revascularisation coronaire ou cérébrale, AVC, hospitalisation pour accident ischémique transitoire, maladie vasculaire périphérique, ou diabète avec complications microvasculaires ou macrovasculaires. Pour atteindre une uricémie inférieure à 6 mg/dL, la dose de fébuxostat a été ajustée de 40 mg à 80 mg (sans prendre en compte la fonction rénale) et la dose d'allopurinol a été ajustée par paliers de 100 mg de 300 à 600 mg chez les patients ayant une fonction rénale normale ou une insuffisance rénale légère et de 200 mg à 400 mg chez les patients avec une insuffisance rénale modérée.

Le critère de jugement principal de l'étude CARES a été la première survenue du critère composite "Événements cardiovasculaires majeurs" (MACE) regroupant infarctus non mortels, AVC non mortels, décès cardiovasculaires, angor instable avec revascularisation coronarienne en urgence.

Les critères de jugement (principal et secondaires) ont été analysés en intention de traiter (ITT) en incluant tous les sujets ayant été randomisés et ayant reçu au moins une dose du médicament en double aveugle.

Globalement, 56,6% des patients ont interrompu leur traitement prématurément et 45% des patients ne se sont pas présentés à l'ensemble des visites de l'essai clinique.

Au total, 6190 patients ont été suivis avec une durée médiane de 32 mois, et la durée médiane d'exposition a été de 728 jours pour les patients dans le groupe fébuxostat (n = 3098) et de 719 jours dans le groupe allopurinol (n = 3092).

Le critère de jugement principal MACE est survenu à un taux semblable dans les groupes fébuxostat et allopurinol (respectivement 10,8% vs 10,4%; HR 1,03 ; intervalle de confiance bilatéral à 95% [IC] 0,87-1,23).

Dans l'analyse des composantes individuelles du critère MACE, le taux de décès cardiovasculaire a été supérieur avec le fébuxostat qu'avec l'allopurinol (4,3% vs 3,2%; HR 1,34 ; IC 95% 1,03-1,73). Les taux des autres événements MACE ont été similaires dans les groupes fébuxostat et allopurinol, c'est-à-dire pour les infarctus du myocarde non mortels (3,6% vs 3,8% ; HR 0,93; IC 95% 0,72-1,21), AVC non mortels (2,3% vs 2,3%; HR 1,01 ; IC 95% 0,73-1,41) et la revascularisation en urgence suite à un angor instable (1,6% vs 1,8%; HR 0,86 ; IC 95% 0,59-1,26). Le taux de décès toutes causes confondues a été aussi supérieur avec le fébuxostat versus allopurinol (7,8% vs 6,4%; HR 1,22; IC 95% 1,01-1,47), du fait principalement du taux supérieur de décès cardiovasculaires dans le groupe fébuxostat (voir rubrique 4.4).

Les taux d'hospitalisations attribuées à une insuffisance cardiaque, d'admissions hospitalières pour arythmie non associées à une ischémie, d'événements thromboemboliques veineux et d'hospitalisations pour accident ischémique transitoire ont été comparables avec le fébuxostat et l'allopurinol.

L'étude FAST est une étude prospective, randomisée, en ouvert, en aveugle, qui a comparé le profil de tolérance cardiovasculaire (CV) du fébuxostat versus allopurinol chez des patients atteints d'hyperuricémie chronique (dans les cas où un dépôt d'urate s'est déjà produit) et avec des facteurs de risque CV (c'est-à-dire des patients âgés de 60 ans ou plus et présentant au moins un autre facteur de risque CV). Les patients éligibles ont reçu un traitement par allopurinol avant leur randomisation et des ajustements de dose ont été effectués si besoin, selon le jugement clinique, les recommandations EULAR et la posologie approuvée par l'AMM. A la fin de la phase d'introduction de l'allopurinol, les patients avec un taux sérique d'acide urique $< 0,36$ mmol/L (< 6 mg/dL) ou recevant la dose maximale tolérée ou la dose maximale autorisée d'allopurinol ont été randomisés dans un rapport 1:1 afin de recevoir un traitement par fébuxostat, ou par allopurinol. Le critère de jugement principal de l'étude FAST était le délai d'apparition de la première survenue d'événements inclus dans le critère composite « Antiplatelet Trialists Collaborative » (APTC) qui incluait : i) hospitalisation pour infarctus du myocarde non-fatal/marqueur biologique positif du syndrome coronaire aigu (SCA) ; ii) AVC non-fatal ; iii) mortalité due à un événement CV. L'analyse primaire s'est basée sur une approche « en traitement reçu » (on-treatment (OT)).

Au total, 6128 patients ont été randomisés, 3063 avec le fébuxostat et 3065 avec l'allopurinol.

Dans l'analyse primaire OT, le fébuxostat était non inférieur à l'allopurinol sur l'incidence du critère de jugement principal, qui est survenu chez 172 patients (1,72/100 patients-années) sous fébuxostat comparé au 241 patients (2,05/100 patients-années) sous allopurinol, avec un HR ajusté de 0,85 (IC 95% : 0,70-1,03), $p < 0,001$. L'analyse OT du critère de jugement principal dans le sous-groupe des patients avec des antécédents d'IDM, d'AVC ou de SCA n'a pas montré de différence significative entre les groupes de traitement : il y a eu 65 (9,5%) patients avec des événements dans le groupe fébuxostat et 83 (11,8%) patients avec des événements dans le groupe allopurinol ; HR ajusté 1,02 (IC 95% : 0,74-1,42) ; $p = 0,202$.

Le traitement par le fébuxostat n'a pas été associé à une augmentation de la mortalité CV ou de la mortalité toute cause, globalement ou dans les sous-groupes de patients avec un antécédent d'IDM, d'AVC ou de SCA. Au final, il y a eu moins de décès dans le groupe fébuxostat (62 décès d'origine CV et 108 décès toute cause), que dans le groupe allopurinol (82 décès d'origine CV et 174 décès toute cause).

Il y a eu une plus grande réduction du taux d'acide urique sous traitement avec fébuxostat comparé au traitement avec allopurinol.

Syndrome de Lyse Tumorale

L'efficacité et la sécurité du fébuxostat dans la prévention et le traitement du Syndrome de Lyse Tumorale a été évaluée dans l'étude FLORENCE (FLO-01). Le fébuxostat a montré une activité supérieure et hypo-uricémiante plus rapide que l'allopurinol.

FLORENCE était une étude pivot de phase III, randomisée (1:1), en double aveugle, comparant le fébuxostat 120 mg une fois par jour à l'allopurinol 200 à 600 mg par jour (dose quotidienne moyenne d'allopurinol [$\pm$ écart type]: 349,7 $\pm$ 112,9 mg), en ce qui concerne le contrôle du taux sérique d'acide urique. Les patients éligibles devaient être candidats pour le traitement par allopurinol ou ne pas avoir

accès au rasburicase. Les critères d'évaluation primaire étaient l'aire sous la courbe représentant l'acide urique sérique (ASC sUA₁₋₈) et la variation du taux de la créatinine sérique (sC) entre l'état initial et le 8ème jour.

Au total, 346 patients présentant une hémopathie maligne traités par chimiothérapie et ayant un risque intermédiaire/ élevé de Syndrome de Lyse Tumorale ont été inclus. L'ASC sUA₁₋₈ moyenne (mgxh/dl) était significativement inférieure avec le fébuxostat ($514,0 \pm 225,71$ vs $708,0 \pm 234,42$; différence par la méthode des moindres carrés: $-196,794$ [intervalle de confiance à 95%: $-238,600$; $-154,988$, $p < 0,0001$). De plus, le taux sérique moyen d'acide urique a significativement diminué avec le fébuxostat dès les premières 24 heures de traitement et ultérieurement. Pas de différence significative de la moyenne de l'évolution de la créatininémie (%) entre le fébuxostat et l'allopurinol ($-0,83 \pm 26,98$ vs $-4,92 \pm 16,70$ respectivement; différence par la méthode des moindres carrés: $4,0970$ [intervalle de confiance à 95%: $-0,6467$; $8,8406$]; $p = 0,0903$). En ce qui concerne le critère d'évaluation secondaire, il n'y a pas de différence significative détectée en terme d'incidence de SLT biologique (8,1 % et 9,2 % dans le bras fébuxostat et allopurinol, respectivement; risque relatif: 0,875 [intervalle de confiance à 95 %: $0,4408$; $1,7369$]; $p = 0,8488$) ni pour le SLT clinique (1,7 % et 1,2 % dans le bras fébuxostat et allopurinol respectivement, risque relatif: 0,994 [intervalle de confiance à 95 %: $0,9691$; $1,0199$]; $p = 1,0000$). L'incidence de tous les signes et symptômes émergeant du traitement et de tous les effets indésirables étaient de 67,6 % vs 64,7 % et de 6,4 % vs 6,4 % avec le fébuxostat et l'allopurinol respectivement. Dans l'étude FLORENCE, le fébuxostat a démontré un contrôle supérieur du taux d'acide urique sérique par rapport à l'allopurinol chez les patients pour lesquels il était prévu de recevoir ce dernier médicament. Aucune donnée comparant le fébuxostat et la rasburicase n'est actuellement disponible. L'efficacité et la sécurité du fébuxostat n'ont pas été établies chez les patients présentant un SLT aigu sévère, p. ex., chez les patients où un autre traitement hypo-uricémiant a échoué.

5.2 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. Pour des doses de fébuxostat allant de 120 à 300 mg, une augmentation de façon plus que proportionnelle de l'ASC a été observée. Aucune accumulation notable n'a été observée lors de l'administration de doses de 10 mg 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 40-240 mg une fois par jour. En règle générale, les paramètres pharmacocinétiques du fébuxostat estimés par ces analyses sont similaires à ceux obtenus 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 ($t_{\max}$ de 1,0-1,5 h) et élevée (au moins 84 %). Après des doses uniques ou répétées de 80 et 120 mg une fois par jour, la $C_{\max}$ est respectivement d'environ 2,8-3,2 µg/ml et 5,0-5,3 µg/ml. La biodisponibilité absolue de la formulation de 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 graisses, 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 être pris pendant ou en dehors des repas.

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 10-300 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 système du 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 ont été retrouvés 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 ont été retrouvés 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 chez des patients atteints d'insuffisance rénale légère, modérée ou sévère, la C_{max} du fébuxostat n'a pas changé, par rapport à des sujets à fonction rénale normale. L'ASC moyenne totale du fébuxostat a augmenté avec un facteur d'environ 1,8 de $7,5 \mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$ dans le groupe de patients à fonction rénale normale à $13,2 \mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$ dans le groupe de patients à dysfonction rénale sévère. La C_{max} et l'ASC des métabolites actifs ont été respectivement 2 et 4 fois plus élevées. Aucun ajustement de la dose n'est cependant nécessaire chez les patients ayant une insuffisance rénale légère ou modérée.

Insuffisance hépatique

Après administration de doses répétées de 80 mg de fébuxostat chez des patients atteints d'insuffisance hépatique légère (Classe A de Child-Pugh) ou modérée (Classe B de Child-Pugh), la C_{max} et l'ASC du fébuxostat et de ses métabolites n'ont pas significativement changé 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 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 C_{max} et l'ASC ont été de 24 % et 12 % plus élevées chez les femmes que chez les hommes. La C_{max} 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.

5.3 Données de sécurité préclinique

Des effets ont été généralement observés chez l'animal à des expositions supérieures à l'exposition maximale observée 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 avec des calculs de xanthine dans le groupe recevant une dose élevée, à environ 11 fois l'exposition humaine. Aucune augmentation significative d'un autre type de tumeur n'a eu lieu chez la souris ou 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 et 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

Cellulose microcristalline
Glycolate d'amidon sodique
Silice colloïdale anhydre
Stéarate de magnésium
Copovidone

Pelliculage du comprimé

Opadry II jaune, 85F42129, composé de:
alcool polyvinylique
dioxyde de titane (E171)
macrogol
talc
oxyde de fer jaune (E172)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de conditions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes en PVC/PVDC/Aluminium combinées

Febuxostat EG 120 mg est disponible sous plaquettes en PVC/PVDC/Al de 14, 28, 84 et 98 comprimés pelliculés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EG (Eurogenerics) SA
Esplanade Heysel b22
1020 Bruxelles

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Febuxostat EG 120 mg comprimés pelliculés: BE522044

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation: 19 janvier 2018.

Date de dernier renouvellement : 28 juin 2022

10. DATE D'APPROBATION/DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date d'approbation du texte: 04/2024.

Date de mise à jour du texte: 01/2024.