ANSM - Mis à jour le : 17/06/2024

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

FEBUXOSTAT SANDOZ 80 mg, comprimé pelliculé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient 80 mg de fébuxostat (sous forme hémihydratée).

Excipient à effet notoire : chaque comprimé pelliculé contient 72,68 mg de lactose (sous forme monohydratée).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Comprimé pelliculé jaune pâle à jaune en forme de gélule avec la gravure « 80 » sur une face et lisse sur l'autre face, avec les dimensions 16,5 mm x 7,0 mm.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

FEBUXOSTAT SANDOZ 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 arthrite goutteuse).

FEBUXOSTAT SANDOZ est indiqué chez l'adulte.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

La dose recommandée de FEBUXOSTAT SANDOZ est de 80 mg une fois par jour, administrée par voie orale, pendant ou en dehors des repas. Si l'uricémie est > 6 mg/dL (357 ?mol/L) après deux à quatre semaines de traitement, l'administration de FEBUXOSTAT SANDOZ 120 mg une fois par jour peut être envisagée.

L'action de FEBUXOSTAT SANDOZ 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?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 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 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 et les adolescents de moins de 18 ans n’ont pas été établies. Aucune donnée n’est disponible.

Mode d’administration

Voie orale.

FEBUXOSTAT SANDOZ 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

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’évènements 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 évènements 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.

Allergie au médicament/hypersensibilité

De rares cas de réactions allergiques graves/d’hypersensibilité, comprenant des syndromes de Stevens-Johnson pouvant être fatals, 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 allergiques graves/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 d'un traitement continu 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 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 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 ?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 de malabsorption du glucose/galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

Sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par comprimé, c’est-à-dire 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 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 / 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 enzymatique du 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 concernant le fébuxostat 120 mg.

Naproxène et autres inhibiteurs de la glucuronidation

Le métabolisme du fébuxostat dépend des enzymes Uridine-glucuronyl-transférase (UGT). Les médicaments qui inhibent la glucuronidation, 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 t1/2 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 glucuronidation

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

Antiacides

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

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 de FEBUXOSTAT SANDOZ 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 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 FEBUXOSTAT SANDOZ 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 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, des prurits, 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 généraux, ainsi que des évènements rares de mort subite cardiaque, ont été observées après commercialisation.

Liste tabulée des effets indésirables

Les effets indésirables fréquents (? 1/100 à 1/10), peu fréquents (? 1/1 000 à 1/100) et rares (? 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, des études de sécurité post-AMM et après commercialisation

Affections hématologiques et du système lymphatique	Rare Pancytopénie, thrombocytopénie, agranulocytose*, anémie#
Affections du système immunitaire	Rare Réaction anaphylactique*, hypersensibilité*
Affections endocriniennes	Peu fréquent TSH sanguine augmentée, hypothyroïdie# •
Affections oculaires	Peu fréquent Vision trouble Rare Occlusion de l'artère rétinienne#
Troubles du métabolisme et de la nutrition	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

Affections psychiatriques	Peu fréquent Diminution de la libido, insomnie Rare Nervosité, humeur dépressive[#], troubles du sommeil[#]
Affections du système nerveux	Fréquent Maux de tête, sensations vertigineuses Peu fréquent Paresthésies, hémiparésie, somnolence, léthargie[#], altération du goût, hypoesthésie, hyposmie Rare Agueusie[#], sensation de brûlure[#]
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Peu fréquent Acouphènes Rare Vertige[#]
Affections cardiaques	Peu fréquent Fibrillation auriculaire, palpitations, anomalies de l'ECG, arythmies[#] Rare Mort subite cardiaque*
Affections vasculaires	Peu fréquent Hypertension, bouffées vasomotrices, bouffées de chaleur Rare Collapsus circulatoire[#]
Affections respiratoires	Fréquent Dyspnée Peu fréquent Bronchite, infections des voies respiratoires supérieures, infection des voies respiratoires inférieures[#], toux, rhinorrhées[#] Rare Pneumonie[#]

Affections gastro-intestinales	Fréquent Diarrhées**, nausées Peu fréquent Douleurs abdominales, douleurs abdominales hautes[#], distension abdominale, reflux gastro-œsophagien, vomissements, sécheresse buccale, dyspepsie, constipation, selles fréquentes, flatulences, gêne gastro-intestinale, ulcération buccale, gonflement des lèvres[#], pancréatite Rare Perforation gastro-intestinale[#], stomatite[#]
Affections hépatobiliaires	Fréquent Anomalies du bilan hépatique** Peu fréquent Cholélithiase Rare Hépatite, jaunisse*, lésion du foie*, cholécystite[#]
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent Éruptions (incluant éruptions de type varié rapportées avec une fréquence plus faible, voir ci-dessous), prurit Peu fréquent Dermatite, urticaire, décoloration de la peau, lésions cutanées, pétéchie, éruption maculaire, éruption maculo-papuleuse, éruption papuleuse, hyperhidrose, alopécie, eczéma[#], érythème, sueurs nocturnes[#], psoriasis[#], rash prurigineux[#] Rare Nécrolyse épidermique toxique (syndrome de Lyell) *, syndrome de Stevens-Johnson*, angiœdème*, syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome DRESS) *, éruption généralisée (grave)*, éruption exfoliative, éruption folliculaire, éruption vésiculaire, éruption pustuleuse, éruption érythémateuse, éruption morbilliforme

Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif	Fréquent Arthralgie, myalgies, extrémités douloureuses[#] Peu fréquent Arthrite, douleurs musculo-squelettiques, faiblesse musculaire, spasmes musculaires, contracture musculaire, bursite, tuméfaction articulaire[#], dorsalgie[#], raideur musculo-squelettique[#], raideur articulaire Rare Rhabdomyolyse*, syndrome de la coiffe des rotateurs[#], pseudopolyarthrite rhizomélique[#]
Affections du rein et des voies urinaires	Peu fréquent Insuffisance rénale, lithiase rénale, hématurie, pollakiurie, protéinurie, miction impérieuse, infection des voies urinaires[#] Rare Néphrite tubulo-interstitielle*
Affections des organes de reproduction et des seins	Peu fréquent Dysfonction érectile
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquent Œdème, fatigue Peu fréquent Douleurs thoraciques, gêne dans la poitrine, douleur[#], malaise[#] Rare Soif, sensation de chaud[#]
Modifications des paramètres biologiques	Peu fréquent 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'hémoglobinémie, 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, élévation de l'INR[#] Rare Augmentation de la glycémie, allongement du temps de céphaline activée, diminution des globules rouges, augmentation des phosphatases alcalines dans le sang, augmentation des créatine phosphokinases dans le sang*

Lésions, intoxications, et complications d'interventions	Peu fréquent Contusion[#]

* 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.

[#] Effets indésirables provenant des études de sécurité post-AMM

Description des effets 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).

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 le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : https://signalement.social-sante.gouv.fr.

4.9. Surdosage

Le traitement d'un surdosage doit être symptomatique et comporter 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 è xanthine è 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 Ki 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).

Efficacité et sécurité cliniques

L’efficacité du fébuxostat a été démontrée au cours de trois études pivots de phase III (les deux études pivots APEX et FACT et l’étude additionnelle CONFIRMS décrites ci-dessous) menées chez 4101 patients présentant une hyperuricémie et une goutte. Dans chacune des études pivots de phase III, 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 ?mol/L) au cours des 3 dernières mesures mensuelles. Au cours de l’étude additionnelle de phase III 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).

Étude APEX : L’étude APEX (Allopurinol and Placebo-Controlled Efficacy Study of Febuxostat) est une étude de phase 3 multicentrique randomisée, menée en double insu, d’une durée de 28 semaines contrôlée contre placebo et allopurinol. Mille soixante-douze (1072) patients ont été randomisés dans les groupes suivants : avec 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 240 mg de fébuxostat (deux fois la plus forte dose recommandée) a été étudiée pour évaluer la tolérance.

L'étude APEX a démontré la supériorité statistiquement significative du fébuxostat 80 mg une fois par jour et du fébuxostat 120 mg une fois par jour par rapport à l’allopurinol administré 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 ?mol/L) (voir tableau 2 et figure 1).

Étude FACT : L'étude FACT (Febuxostat Allopurinol Controlled Trial) est une étude de phase 3 multicentrique randomisée, menée en double insu, d’une durée de 52 semaines, contrôlée contre allopurinol. 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) et allopurinol 300 mg une fois par jour (n=253).

L'étude FACT a montré la supériorité statistiquement significative du fébuxostat 80 mg une fois par jour et du fébuxostat 120 mg une fois par jour par rapport à l’allopurinol administré à la dose conventionnelle de 300 mg sur la réduction et le maintien de l’uricémie au-dessous du seuil de 6 mg/dL (357 ?mol/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 ?mol/L)

Au cours des trois dernières visites mensuelles

Étude	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, 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 ?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'évolution de l'uricémie moyenne au cours du temps dans chaque groupe de traitement au cours des deux études pivots de phase 3.

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 a été utilisée pour évaluer la tolérance du fébuxostat à une dose deux fois supérieure à la dose maximale recommandée).

Etude CONFIRMS : l'étude CONFIRMS est une étude de phase 3, randomisée, contrôlée, d'une durée de 26 semaines dont l'objectif était d'évaluer la tolérance 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. 2 269 patients ont été randomisés : groupe fébuxostat 40 mg une fois par jour (n = 757), groupe fébuxostat 80 mg une fois par jour (n = 756), groupe allopurinol 300/200 mg une fois par jour (n = 756). Au moins 65 % des patients avaient une insuffisance rénale légère (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 ?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, définie de façon prospective dans l'étude CONFIRMS, effectuée chez les patients atteints de goutte présentant une insuffisance rénale légère à modérée (65 % des patients étudiés) 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.

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 inclus dans les études APEX et FACT (considérées simultanément). 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 (22 %), 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 (semaine 24 – semaine 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 (semaine 49 – semaine 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 elle avait été ? 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 entre 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 tolérance chez les patients qui avaient terminé les études pivots de phase 3 (APEX ou FACT). Au total 1 086 patients ont été inclus : groupe fébuxostat 80 mg une fois par jour (n = 649), groupe fébuxostat120 mg une fois par jour (n = 292) et groupe 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 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 (plus de 96 % des patients n'ont pas été traités pour une crise de goutte) entre les 16ème et 24ème mois et entre les 30ème et 36ème mois.

Respectivement 46 et 38 % des patients ayant 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 TMX-01-005 (FOCUS) était une étude d'extension de phase 2 d'une durée de 5 ans, en ouvert, multicentrique, évaluant la tolérance chez les patients qui avaient terminé les 4 semaines de traitement par fébuxostat en double aveugle de l'étude de détermination de doses TMX-00-004. 116 patients ont été inclus et ont été traités 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 avant d'atteindre un traitement final stable.

La proportion de patients avec une uricémie 6 mg/dL (357 ?mol/L) à la dernière visite était supérieure à 80 % (de 81 à 100 %) pour chacune des doses de fébuxostat.

Au cours des études cliniques de phase 3, de légères anomalies du bilan hépatique ont été enregistrées chez des patients (5,0 %) traités par le fébuxostat. Ce pourcentage a été similaire à celui rapporté 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 ?UI/mL) a été constatée chez des patients traités au long cours par le fébuxostat (5,5 %) et par l'allopurinol (5,8 %) (voir rubrique 4.4).

Etude 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] 0,89-1,21).

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 évènements 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'évènements 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'évènements inclus dans le critère composite « Antiplatelet Trialists Collaborative » (APTC) qui incluait : i) hospitalisation pour infarctus du myocarde (IDM) non-fatal/marqueur biologique positif du syndrome coronaire aigu (SCA) ; ii) AVC non-fatal ; iii) mortalité due à un évènement 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), p0,001. 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 évènements dans le groupe fébuxostat et 83 (11,8 %) patients avec des évènements 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 total, 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.

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. 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 ?g/mL et 5,0-5,3 ?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 lipides, 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). FEBUXOSTAT SANDOZ peut donc être pris conjointement ou non avec une prise alimentaire.

Distribution

Le volume apparent de distribution à l'état d'équilibre (Vss/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 14C, environ 49 % de la dose a été retrouvée dans l'urine sous forme de fébuxostat inchangé (3 %), d'acylglucuronide 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'acylglucuronide 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 µg.h/mL contre 7,5 µg.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 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 du fébuxostat ont été plus élevées de respectivement 24 % et 12 % 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

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 11 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 monohydraté,

Cellulose microcristalline,

Hydroxypropylcellulose,

Croscarmellose sodique,

Silice colloïdale anhydre,

Stéarate de magnésium.

Pelliculage du comprimé

Alcool polyvinylique,

Talc,

Dioxyde de titane (E 171),

Macrogol 3350,

Copolymère acide méthacrylique – éthylacrylate (1 :1) (Type A),

Oxyde de fer jaune (E 172),

Bicarbonate de sodium.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

14, 28, 30, 42, 56, 84 et 98 comprimés pelliculés sous plaquettes (Aluminium-OPA/Aluminium/PVC) ou sous plaquettes (Aluminium-PVC/PE/PVDC).
Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d’élimination et de manipulation

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

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

SANDOZ
49 AVENUE GEORGES POMPIDOU
92300 LEVALLOIS-PERRET

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

- 34009 301 082 8 4 : 14 comprimés sous plaquettes (Aluminium/OPA/Aluminium/PVC).
- 34009 301 082 9 1 : 28 comprimés sous plaquettes (Aluminium/PVC/PE/PVDC).
- 34009 301 687 7 6 : 30 comprimés sous plaquettes (Aluminium/OPA/Aluminium/PVC)
- 34009 301 083 0 7 : 14 comprimés sous plaquettes (Aluminium/PVC/PE/PVDC).
- 34009 301 085 2 9 : 28 comprimés sous plaquettes (Aluminium/OPA/Aluminium/PVC).
- 34009 301 687 8 3 : 30 comprimés sous plaquettes (Aluminium/PVC/PE/PVDC).
- 34009 550 383 6 8 : 42 comprimés sous plaquettes (Aluminium/OPA/Aluminium/PVC).
- 34009 550 383 7 5 : 56 comprimés sous plaquettes (Aluminium/OPA/Aluminium/PVC).
- 34009 550 383 8 2 : 84 comprimés sous plaquettes (Aluminium/OPA/Aluminium/PVC).
- 34009 550 383 9 9 : 98 comprimés sous plaquettes (Aluminium/OPA/Aluminium/PVC).

- 34009 550 409 6 5 : 42 comprimés sous plaquettes (Aluminium/PVC/PE/PVDC).
- 34009 550 384 7 4 : 56 comprimés sous plaquettes (Aluminium/PVC/PE/PVDC).
- 34009 550 384 8 1 : 84 comprimés sous plaquettes (Aluminium/PVC/PE/PVDC).
- 34009 550 384 9 8 : 98 comprimés sous plaquettes (Aluminium/PVC/PE/PVDC).

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

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.