

MONOGRAPHIE

PrULORIC®

Comprimés de fébuxostat, 80 mg

Préparations qui inhibent la production d'acide urique



Date de rédaction :
30 septembre 2019

Takeda Canada Inc.
Oakville (Ontario) L6H 0J8
www.takeda.com/fr-ca/

Numéro de contrôle de la présentation : 228535

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS	3
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
EFFETS INDÉSIRABLES	7
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	12
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	14
SURDOSAGE.....	15
MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	15
STABILITÉ ET ENTREPOSAGE	18
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	18
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	19
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	19
ESSAIS CLINIQUES	19
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	25
TOXICOLOGIE	27
RÉFÉRENCES	30
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR	31

PrULORIC®

Comprimés de fébuxostat, 80 mg

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Ingrédients non médicamenteux cliniquement importants
Orale	Comprimé 80 mg	Monohydrate de lactose Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section Formes posologiques, composition et conditionnement .

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

ULORIC® (fébuxostat) est indiqué pour réduire les taux d'acide urique sérique chez les patients atteints de la goutte qui ne répondent pas de façon satisfaisante ou qui présentent une intolérance à l'allopurinol, ou chez qui un traitement par l'allopurinol ne convient pas.

Gériatrie (> 65 ans) :

Dans les études cliniques, aucune différence d'innocuité ou d'efficacité significative sur le plan clinique n'a été observée chez les patients âgés comparativement aux patients plus jeunes.

Pédiatrie (< 18 ans) :

L'innocuité et l'efficacité chez les enfants n'ont pas été établies.

CONTRE-INDICATIONS

ULORIC® est contre-indiqué chez les patients :

- traités par l'azathioprine ou la mercaptopurine (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**);
- ayant des antécédents d'hypersensibilité au fébuxostat ou à tout autre ingrédient de la préparation. Pour obtenir une liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section **FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

- Les patients atteints de goutte et d'une maladie cardiovasculaire (CV) établie traités par ULORIC[®] ont présenté un taux plus élevé de décès d'origine CV en comparaison avec les patients traités par l'allopurinol au cours d'une étude sur les événements CV (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire**).
- Il faut évaluer le rapport risques-bienfaits lorsque l'on décide de prescrire ULORIC[®] ou de maintenir le traitement par ULORIC[®] chez les patients. Ce médicament devrait être utilisé uniquement chez les patients qui ne répondent pas de façon satisfaisante ou qui présentent une intolérance à l'allopurinol, ou chez qui un traitement par l'allopurinol ne convient pas (voir **INDICATIONS**).

Généralités

- **Crise de goutte**

Le traitement par ULORIC[®] ne doit pas être instauré tant qu'une crise aiguë de goutte ne s'est pas complètement résorbée. Après l'instauration du traitement par ULORIC[®], on observe souvent une augmentation des crises de goutte.

Pour réduire la probabilité de crises de goutte lors de l'instauration d'ULORIC[®], un traitement prophylactique concomitant contre les crises au moyen de médicaments tels que des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ou la colchicine est recommandé. Le traitement prophylactique contre les crises peut être bénéfique pendant une période maximale de six mois (voir **ESSAIS CLINIQUES**). S'il se produit une crise de goutte pendant le traitement par ULORIC[®], celui-ci ne doit pas être arrêté. Il y a lieu de prendre en charge simultanément la crise de goutte, de manière appropriée pour chaque patient.

- ULORIC[®] n'est pas recommandé chez les patients affichant un taux fortement accru de formation d'urates (p. ex., cancer et son traitement, syndrome de Lesch-Nyhan). Aucune étude n'a été menée dans ces populations. ULORIC[®] n'a pas été étudié chez les receveurs d'une transplantation d'organe. L'utilisation d'ULORIC[®] chez les patients qui présentent une hyperuricémie secondaire n'est pas recommandée.

Cardiovasculaire

Dans une étude sur les événements cardiovasculaires (CARES) menée après la commercialisation chez des patients atteints de goutte et ayant des antécédents de maladie cardiovasculaire majeure, de maladie cérébrovasculaire ou de diabète sucré avec atteinte microvasculaire ou macrovasculaire, le nombre de décès d'origine cardiovasculaire observé était plus élevé (134 [1,5 par 100 patients-années (PA)]) chez les patients traités par ULORIC[®] que chez ceux recevant l'allopurinol (100 [1,1 par 100 PA]) [rapport de risque : 1,34; IC à 95 % : 1,03-1,73]. Le critère d'évaluation principal, soit la survenue d'événements cardiovasculaires indésirables majeurs (ÉCIM) [un critère regroupant le décès d'origine cardiovasculaire, l'infarctus du myocarde (IM) non mortel, l'accident vasculaire cérébral non mortel et l'angine de

poitrine instable avec revascularisation coronarienne d'urgence], était similaire chez les patients recevant ULORIC® et chez ceux recevant l'allopurinol [rapport de risque : 1,03; IC à 95 % : 0,89-1,21]. ULORIC® s'est révélé comparable à l'allopurinol en ce qui concerne l'IM non mortel, l'accident vasculaire cérébral non mortel et l'angine de poitrine instable avec revascularisation coronarienne d'urgence (voir **ESSAIS CLINIQUES**).

Dans les études contrôlées et à répartition aléatoire de phase III initiales menées chez des patients atteints de goutte, le taux de manifestations thrombo-emboliques cardiovasculaires (décès d'origine cardiovasculaire, infarctus du myocarde non mortel et accident vasculaire cérébral non mortel) était plus élevé chez les patients traités par ULORIC® à 80 mg [1,09 par 100 PA (IC à 95 % : 0,44-2,24)] que chez ceux qui recevaient l'allopurinol [0,60 par 100 PA (IC à 95 % : 0,16-1,53)].

Une augmentation possible du risque d'insuffisance cardiaque a également été signalée chez les patients ayant une maladie cardiovasculaire préexistante et/ou présentant des facteurs de risque de maladie cardiovasculaire. Le traitement par le fébuxostat n'est pas recommandé chez les patients atteints de cardiopathie ischémique ou d'insuffisance cardiaque congestive. Surveillez les signes et symptômes d'infarctus du myocarde (IM), d'accident vasculaire cérébral (AVC) et d'insuffisance cardiaque.

Il faut évaluer le rapport risques-bienfaits lorsque l'on décide de prescrire ULORIC® ou de maintenir le traitement par ULORIC® chez les patients. Il faut informer les patients au sujet des symptômes associés aux événements cardiovasculaires graves et des mesures à prendre s'ils se manifestent.

Gastro-intestinal

Les comprimés d'ULORIC® contiennent du lactose. Les patients présentant des troubles héréditaires rares d'intolérance au galactose, de déficit en lactase de Lapp ou de malabsorption du glucose-galactose ne devraient pas prendre ULORIC®.

Hépatique/biliaire/pancréatique

Il y a eu des cas signalés après la commercialisation d'insuffisance hépatique mortelle ou non chez les patients traités par ULORIC®, mais les rapports ne contiennent pas suffisamment d'information pour établir la cause probable. Lors des études contrôlées et à répartition aléatoire, on a observé des élévations des transaminases supérieures à trois fois la limite supérieure de la normale (LSN) (AST : 2 %, 2 % et ALT : 3 %, 2 % chez les patients traités par ULORIC® et l'allopurinol, respectivement). On n'a observé aucune relation dose-effet avec ces élévations des transaminases. Des épreuves de laboratoire pour évaluer la fonction hépatique sont recommandées avant l'instauration du traitement par ULORIC® et périodiquement par la suite (voir **EFFETS INDÉSIRABLES, Résultats hématologiques et biologiques anormaux**).

Obtenir un bilan hépatique (alanine aminotransférase [ALT] sérique, aspartate aminotransférase [AST], phosphatase alcaline et bilirubine totale) comme base de référence avant l'instauration d'un traitement par ULORIC®.

Mesurer rapidement les tests de la fonction hépatique chez les patients qui signalent des symptômes pouvant indiquer une lésion hépatique, notamment la fatigue, l'anorexie, une gêne abdominale supérieure du côté droit, des urines foncées ou la jaunisse. Dans ce contexte clinique, si le patient présente des résultats anormaux aux tests de la fonction hépatique (taux d'ALT plus de trois fois la limite supérieure de l'intervalle de référence), on doit interrompre le traitement par ULORIC[®] et effectuer des examens pour établir la cause probable. Le traitement par ULORIC[®] ne doit pas être repris chez ces patients sans avoir obtenu une explication des anomalies aux tests de la fonction hépatique.

Les patients présentant des taux sériques d'ALT plus de trois fois la limite supérieure de l'intervalle de référence avec une bilirubine sérique totale plus de deux fois la limite supérieure de l'intervalle de référence sans aucune autre explication sont à risque de lésion hépatique grave d'origine médicamenteuse et ne doivent pas reprendre le traitement par ULORIC[®]. Un traitement par ULORIC[®] peut être administré avec prudence aux patients présentant des élévations moins importantes du taux sérique d'ALT ou de bilirubine chez qui on a identifié une autre explication probable de ces résultats.

Hypersensibilité

Voir Peau.

Peau

On a signalé de graves réactions cutanées et d'hypersensibilité, y compris le syndrome de Stevens-Johnson, la réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques et la nécrolyse épidermique toxique chez des patients prenant ULORIC[®]. Bon nombre de ces patients avaient déjà signalé des réactions cutanées semblables à celles produites lors d'un traitement par l'allopurinol. ULORIC[®] doit donc être utilisé avec prudence chez les patients qui ont des antécédents de réactions cutanées ou d'hypersensibilité graves à l'allopurinol. Il faut interrompre l'administration d'ULORIC[®] et instaurer un traitement approprié dès les premiers signes d'une de ces réactions.

Populations particulières

Femmes enceintes : Aucune étude adéquate et bien contrôlée n'a été menée chez les femmes enceintes traitées par ULORIC[®]. ULORIC[®] ne doit pas être administré aux femmes enceintes. Le fébuxostat n'était pas tératogène lorsqu'il était administré à des rates et à des lapines gravides pendant la période d'organogenèse à des doses allant jusqu'à 48 mg/kg (voir **TOXICOLOGIE**). Le fébuxostat et les métabolites dérivés du fébuxostat ne traversent pas facilement la barrière placentaire des rates gravides.

Femmes qui allaitent : On ignore si ULORIC[®] est excrété dans le lait humain. ULORIC[®] ne doit pas être administré aux femmes qui allaitent.

Le fébuxostat est excrété dans le lait des rates gravides et est associé à une diminution du poids corporel néonatal, à une augmentation de la mortalité néonatale et à des retards du développement à une dose de 48 mg/kg (voir **TOXICOLOGIE**).

Gériatrie (> 65 ans) : Parmi tous les sujets des études cliniques sur ULORIC[®], 16 % étaient âgés

de 65 ans et plus, et 4 % étaient âgés de 75 ans et plus. Aucune différence significative sur le plan clinique n'a été observée dans l'innocuité et l'efficacité lors de la comparaison des sujets des différents groupes d'âge, mais une plus grande sensibilité chez les patients plus âgés ne peut être écartée.

Pédiatrie (< 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité chez les enfants n'ont pas été établies. L'administration d'ULORIC® aux enfants n'est pas recommandée.

Insuffisance rénale : Les données sur les patients atteints d'insuffisance rénale grave (Cl_{cr} inférieure à 30 mL/min) sont limitées, et il n'existe pas de données sur les patients atteints d'insuffisance rénale terminale sous dialyse. L'administration d'ULORIC® à ces patients n'est pas recommandée (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**).

Insuffisance hépatique : Aucune étude n'a été menée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave (classe C de Child-Pugh). L'administration d'ULORIC® à ces patients n'est pas recommandée (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**).

Surveillance et essais de laboratoire

Cardiovasculaire : Surveillez l'apparition de signes et de symptômes d'infarctus du myocarde, d'accident vasculaire cérébral et d'insuffisance cardiaque pendant le traitement par ULORIC® (voir **EFFETS INDÉSIRABLES, Aperçu des effets indésirables au médicament**).

Hépatique : Des épreuves de laboratoire pour évaluer la fonction hépatique (transaminases sériques) sont recommandées avant l'instauration du traitement par ULORIC® et périodiquement par la suite.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables au médicament

Les réactions indésirables au médicament suivantes sont décrites dans d'autres parties de la monographie de produit :

- Décès d'origine cardiovasculaire (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire** et **ESSAIS CLINIQUES**).
- Réactions cutanées graves (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Peau**).
- Effets hépatiques (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatique/biliaire/pancréatique**).

Les effets indésirables les plus fréquemment signalés au cours des études de phase III contrôlées et à répartition aléatoire avec ULORIC® à 80 mg étaient les anomalies de la fonction hépatique (4,6 %), la diarrhée (3,0 %), les éruptions cutanées (1,6 %), les nausées (1,3 %) et les étourdissements (1,1 %). Les effets indésirables les plus souvent signalés dans les études de prolongation ouvertes à long terme avec ULORIC® à 80 mg étaient les anomalies de la fonction hépatique. L'incidence globale d'effets indésirables n'a pas augmenté lors des études à long

terme.

L'effet indésirable ayant mené le plus souvent à l'arrêt du traitement lors des études contrôlées et à répartition aléatoire était les anomalies de la fonction hépatique, survenues chez 1,2 % des patients recevant ULORIC® à 80 mg et 0,9 % des sujets recevant l'allopurinol.

Effets indésirables à un médicament déterminés au cours des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables à un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des événements indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.

Dans les études cliniques, les patients ont reçu ULORIC® à des doses allant de 10 à 300 mg. L'exposition totale à ULORIC® à 80 mg dans les études contrôlées et à répartition aléatoire et les études de prolongation à long terme était supérieure à 2 300 patients-années. Pour ULORIC® à 80 mg, 1 377 sujets ont été traités pendant ≥ 6 mois, 674 patients, pendant ≥ 1 an et 515 patients, pendant ≥ 2 ans. Dans l'étude CARES, un total de 3 098 patients ont été traités par ULORIC® à 40 mg ou à 80 mg (dose ajustée à la hausse), une fois par jour. Parmi ces patients, 2 155 ont été traités pendant ≥ 1 an et 1 539 ont été traités pendant ≥ 2 ans.

Au cours de trois études cliniques contrôlées et à répartition aléatoire d'une durée de 6 à 12 mois, les effets indésirables énumérés ci-dessous ont été signalés par le médecin traitant comme étant liés au médicament à l'étude. Le tableau 1 résume les effets indésirables les plus fréquents, signalés à un taux d'au moins 1 % avec ULORIC® à 80 mg et à une incidence au moins 0,5 % plus élevée qu'avec le placebo.

Tableau 1 : Effets indésirables se produisant chez ≥ 1 % des patients traités par ULORIC® et à une incidence au moins 0,5 % plus élevée que chez les patients sous placebo dans les études contrôlées			
Effets indésirables	Placebo (n = 134)	ULORIC® 80 mg (n = 1 279)	Allopurinol* (n = 1 277)
Anomalies de la fonction hépatique	0,7 %	4,6 %	4,2 %
Nausées	0,7 %	1,3 %	0,8 %
Éruptions cutanées	0,7 %	1,6 %	1,6 %

* Parmi les sujets qui ont reçu l'allopurinol, 10 ont reçu une dose de 100 mg, 145 ont reçu une dose de 200 mg et 1 122, une dose de 300 mg en fonction du degré d'insuffisance rénale.

En plus des effets indésirables présentés au tableau 1, on a signalé une diarrhée et des étourdissements chez plus de 1 % des sujets recevant ULORIC®, mais avec une incidence moins de 0,5 % supérieure à celle du placebo.

Les effets indésirables du médicament (autres que les événements cardiovasculaires) signalés au cours de l'étude CARES sur les événements cardiovasculaires étaient comparables à ceux qui ont été observés lors d'études cliniques de phase III antérieures. L'analyse des événements

cardiovasculaires est présentée à la section **ESSAIS CLINIQUES, Utilisation chez les patients atteints de goutte et ayant des antécédents de maladie cardiovasculaire majeure [étude CARES sur les événements cardiovasculaires]**.

Effets indésirables au médicament déterminés au cours des essais cliniques peu courants (< 1 %)

Lors des études cliniques, les effets indésirables ayant une relation de cause à effet avec le médicament à l'étude décrits ci-dessous se sont produits chez moins de 1 % des sujets traités par ULORIC® à 80 mg. Cette liste comprend aussi les effets indésirables qui se sont produits chez au moins un sujet traité par des doses d'ULORIC® allant de 40 à 240 mg.

Troubles des systèmes sanguin et lymphatique : anémie, purpura thrombopénique idiopathique, leucocytose/leucopénie, neutropénie, pancytopénie, splénomégalie, thrombopénie.

Troubles cardiaques : angine de poitrine, fibrillation/flutter auriculaire, souffle cardiaque, anomalie de l'ECG, palpitations, bradycardie sinusale, tachycardie.

Troubles de l'oreille et du labyrinthe : surdité, acouphène, vertiges.

Troubles de la vue : cataracte, vision trouble.

Troubles gastro-intestinaux : distension abdominale, douleur abdominale, colite, constipation, diarrhée, sécheresse de la bouche, dyspepsie, sténose œsophagienne, flatulences, selles fréquentes, gastrite, gastro-entérite, reflux gastro-œsophagien, gêne gastro-intestinale, douleur gingivale, hématurie, hématochézie, hyperchlorhydrie, ulcération buccale, pancréatite, ulcère peptique, rectorragie, vomissements.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration : asthénie, douleur/gêne thoracique, œdème, fatigue, sensation anormale, trouble de la démarche, symptômes pseudo-grippaux, masse, douleur, soif.

Troubles hépatobiliaires : cholélithiase/cholécystite, stéatose hépatique, hépatite, hépatomégalie.

Troubles immunitaires : hypersensibilité

Infections et infestations : cellulite, zona, sinusite, pied d'athlète.

Lésions, intoxications et complications liées à l'intervention : contusion.

Troubles du métabolisme et de la nutrition : anorexie, diminution/augmentation de l'appétit, intolérance au lait de vache, déshydratation, diabète sucré, dyslipidémie, goutte, hypercholestérolémie, hyperglycémie, hyperlipidémie, hypertriglycéridémie, hypokaliémie, gain/perte pondérale.

Troubles musculo-squelettiques et du tissu conjonctif : arthralgie, arthrite, oignon, bursite, costochondrite, tophus, raideur articulaire, gonflement articulaire, spasmes/secousses/raideur/faiblesse musculaires, douleur/raideur musculo-squelettique, myalgie.

Tumeurs bénignes, malignes et non précisées : mélanome malin, syndrome myélodysplasique.

Troubles du système nerveux : altération du goût, amnésie, trouble de l'équilibre, sensation de brûlure, accident vasculaire cérébral, étourdissements, syndrome de Guillain-Barré, céphalées, hémiparésie, hypoesthésie, hyposmie, infarctus lacunaire, léthargie, altération mentale, migraine, paresthésie, neuropathie périphérique, somnolence, accident ischémique transitoire, tremblements.

Troubles psychiatriques : agitation, anxiété, dépression, insomnie, irritabilité, baisse de la libido, nervosité, crise de panique, changements de la personnalité.

Troubles rénaux et urinaires : hématurie, incontinence, infection rénale, lithiase rénale, pollakiurie, protéinurie, défaillance rénale, insuffisance rénale, miction impérieuse, infection des voies urinaires.

Changements de l'appareil reproducteur et des seins : douleur mammaire, dysfonction érectile, gynécomastie, mastite.

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : bronchite, toux, dyspnée, épistaxis, sécheresse nasale, hypersécrétion des sinus paranasaux, œdème pharyngé, congestion des voies respiratoires, éternuements, irritation de la gorge, infection des voies respiratoires supérieures, respiration sifflante.

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés : alopécie, œdème de Quincke, dermatite, dermographisme, ecchymose, eczéma, changements de la couleur des cheveux, anomalie de la croissance capillaire, hyperhidrose, desquamation, pétéchies, photosensibilité, prurit, purpura, décoloration de la peau/altération de la pigmentation, lésion cutanée, anomalie de l'odeur cutanée, urticaire.

Troubles vasculaires : bouffées vasomotrices, bouffée de chaleur, hypertension, hypotension.

Épreuves de laboratoire : prolongation du temps de céphaline activée, augmentation de la créatine, diminution du bicarbonate, augmentation du sodium, anomalie de l'EEG, augmentation du glucose, augmentation du cholestérol, augmentation des triglycérides, augmentation de l'amylase, augmentation du potassium, augmentation de la TSH, diminution de la numération plaquettaire, diminution de l'hématocrite, diminution de l'hémoglobine, augmentation/diminution du VGM, diminution de la numération érythrocytaire, augmentation de la créatinine, augmentation de l'urémie, augmentation du rapport azote uréique sanguin/créatinine, augmentation de la créatine kinase (CK), augmentation de la phosphatase alcaline, augmentation de la LDH, augmentation de l'APS, augmentation/diminution du débit urinaire, diminution de la numération lymphocytaire, diminution de la numération des neutrophiles, augmentation/diminution de la numération leucocytaire, anomalie du test de la coagulation, augmentation des lipoprotéines de faible densité (LDL), prolongation du temps de Quick, cylindres urinaires, présence de protéines et de globules blancs dans l'urine.

Résultats hématologiques et biologiques anormaux

Au cours des trois études contrôlées et à répartition aléatoire, des élévations des transaminases plus de trois fois la limite supérieure de la normale ont été observées. Les anomalies dans les

tests de la fonction hépatique importantes sur le plan clinique qui ont été signalées lors des études contrôlées sont décrites au tableau 3.

Tableau 3 : Incidence des anomalies des épreuves de laboratoire importantes sur le plan clinique signalées lors des études contrôlées

Épreuve de laboratoire anormale	Valeurs normales*	Groupe de traitement (%)		
		Placebo (n = 134)	ULORIC® 80 mg (n = 1 279)	Allopurinol** † (n = 1 277)
Phosphatase alcaline ≥ 2 x LSN	Hommes : 31-131 U/L Femmes : 31-135 U/L	0 %	0,4 %	0 %
ALT ≥ 3 x LSN	Hommes : 6-43 U/L Femmes : 6-34 U/L	0,8 %	3,2 %	1,9 %
AST ≥ 3 x LSN	Hommes : 11-36 U/L Femmes : 9-34 U/L	0,8 %	1,3 %	2,0 %
Bilirubine totale $\geq 2,0$ mg/dL	Pour les deux sexes : 0,2-1,2 mg/dL	0,8 %	0,5 %	1,0 %

Les pourcentages sont basés sur le nombre de patients pour lesquels on possédait des données sur les épreuves de laboratoire après le début de l'étude.

* Valeurs normales pour tous les groupes d'âge telles que signalées par le laboratoire central. LSN = limite supérieure de la normale.

† Parmi les sujets qui ont reçu l'allopurinol, 10 ont reçu une dose de 100 mg, 145 ont reçu une dose de 200 mg et 1 122, une dose de 300 mg en fonction du degré d'insuffisance rénale.

Effets indésirables au médicament déterminés à la suite de la surveillance après commercialisation

Les effets indésirables suivants ont été identifiés après l'approbation de la commercialisation d'ULORIC®. Ces effets indésirables étant signalés sur une base volontaire par une population de taille incertaine, il n'est pas toujours possible de pouvoir estimer avec fiabilité la fréquence de ces effets secondaires ou d'établir un lien de cause à effet.

Troubles des systèmes sanguin et lymphatique : agranulocytose, éosinophilie.

Troubles cardiaques : infarctus du myocarde (dont certains ont été mortels), insuffisance cardiaque.

Troubles hépatobiliaires : insuffisance hépatique (parfois mortelle), jaunisse, cas graves d'anomalies aux tests de la fonction hépatique, trouble hépatique.

Troubles immunitaires : réaction/choc anaphylactique.

Troubles musculo-squelettiques et du tissu conjonctif : rhabdomyolyse.

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

Troubles rénaux et urinaires : insuffisance rénale, protéinurie, néphrite tubulo-interstitielle.

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés : érythème, éruption cutanée généralisée, syndrome de Stevens-Johnson, réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques, et nécrolyse épidermique toxique.

Un petit nombre de cas de réactions cutanées graves et d'hypersensibilité ont été signalés, mais de nombreux patients concernés, mais pas tous, avaient indiqué avoir des antécédents d'hypersensibilité à l'allopurinol.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicamenteuses graves

ULORIC[®] est contre-indiqué chez les patients traités par les médicaments énumérés ci-dessous. L'inhibition de la xanthine oxydase (XO) par ULORIC[®] pourrait provoquer une augmentation des concentrations plasmatiques de ces médicaments et entraîner une toxicité.

- Azathioprine
- Mercaptopurine

Aperçu

Le fébuxostat est peu susceptible d'inhiber ou d'induire les enzymes du CYP450 à des concentrations pertinentes sur le plan clinique et, par conséquent, le risque d'interactions médicamenteuses avec les médicaments qui sont des substrats du CYP450 est faible. Cependant, ULORIC[®] est un inhibiteur de la xanthine oxydase (XO) et, par conséquent, il peut provoquer une augmentation des concentrations plasmatiques des médicaments métabolisés par la XO administrés en concomitance, ce qui pourrait entraîner une toxicité de ces autres médicaments.

Interactions médicamenteuses

Médicaments substrats de la xanthine oxydase (XO) comme l'azathioprine ou la mercaptopurine : Aucune étude d'interactions entre ULORIC[®] et l'azathioprine ou la mercaptopurine, des médicaments métabolisés par la XO, n'a été menée. On sait que l'inhibition de la XO entraîne une augmentation des concentrations plasmatiques de ces médicaments, ce qui pourrait provoquer une toxicité. D'après le mode d'action d'ULORIC[®] dans l'inhibition de la XO, l'utilisation concomitante de tels médicaments est contre-indiquée (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

Aucune étude d'interactions médicamenteuses entre ULORIC[®] et la chimiothérapie cytotoxique n'a été menée. Il n'existe pas de données sur l'innocuité d'ULORIC[®] pendant une chimiothérapie cytotoxique.

Colchicine : L'administration d'ULORIC[®] (40 mg 1 f.p.j.) avec la colchicine (0,6 mg 2 f.p.j.) a donné lieu à une augmentation de 12 % de la C_{max} et de 7 % de l'ASC₂₄ du fébuxostat. La colchicine n'a eu aucun effet sur l'exposition totale au fébuxostat. De plus, l'administration de colchicine (0,6 mg 2 f.p.j.) avec ULORIC[®] (120 mg 1 f.p.j.) a entraîné une variation inférieure à 11 % de la C_{max} ou de l'ASC de la colchicine, et ce, tant pour la dose du matin que celle du soir.

Ces variations n'étaient pas considérées comme cliniquement significatives. Aucun ajustement de la dose d'ULORIC® ou de colchicine n'est nécessaire lorsque les deux médicaments sont administrés en concomitance.

Naproxène : Le métabolisme du fébuxostat dépend des enzymes UDP-glucuronosyltransférases (UGT). Les produits médicinaux qui inhibent la glucuronidation, comme les AINS, pourraient en théorie influencer l'élimination du fébuxostat. Chez les sujets en bonne santé, l'administration d'ULORIC® (80 mg 1 f.p.j.) avec du naproxène (500 mg 2 f.p.j.) a entraîné une augmentation de 28 % de la C_{max} et une hausse de 40 % de l'ASC du fébuxostat. Une augmentation de l'exposition plasmatique au fébuxostat après l'administration en concomitance avec le naproxène ne devrait pas donner lieu à des problèmes d'innocuité. De plus, il n'y avait pas de variations significatives dans la C_{max} ou l'ASC du naproxène (inférieures à 2 %). ULORIC® peut être administré en concomitance avec le naproxène sans ajustement nécessaire de la dose de fébuxostat ou de naproxène.

Indométacine : L'administration d'ULORIC® (80 mg 1 f.p.j.) avec l'indométacine (50 mg 2 f.p.j.) n'a pas entraîné de variations significatives de la C_{max} ou de l'ASC du fébuxostat ou de l'indométacine (inférieures à 7 %). Aucun ajustement de la dose d'ULORIC® ou d'indométacine n'est nécessaire lorsque les deux médicaments sont administrés en concomitance.

Hydrochlorothiazide : L'administration d'ULORIC® (dose unique de 80 mg) avec l'hydrochlorothiazide (dose unique de 50 mg) n'a pas entraîné de variations cliniquement significatives de la C_{max} ou de l'ASC du fébuxostat (inférieures à 4 %), et les concentrations d'acide urique sérique n'étaient pas substantiellement influencées. Aucun ajustement de la dose d'ULORIC® n'est nécessaire lorsque ce médicament est administré en concomitance avec l'hydrochlorothiazide.

Warfarine : L'administration d'ULORIC® (80 mg 1 f.p.j.) avec la warfarine n'a eu aucun effet sur la pharmacocinétique de la warfarine chez les sujets en bonne santé. Le RNI et l'activité du facteur VII n'ont pas non plus été influencés par l'administration concomitante d'ULORIC®. Aucun ajustement de la dose de warfarine n'est nécessaire lorsque ce médicament est administré en concomitance avec ULORIC®.

Désipramine : On sait que le fébuxostat est un faible inhibiteur du CYP2D6 *in vitro*. Chez les sujets en bonne santé, ULORIC® à raison de 120 mg/jour a entraîné une augmentation moyenne de 22 % de l'ASC de la désipramine (25 mg/jour), un substrat du CYP2D6, ce qui montre un risque d'effet inhibiteur faible du fébuxostat sur l'enzyme CYP2D6 *in vivo*. L'augmentation de l'exposition plasmatique à la désipramine après l'administration en concomitance avec le fébuxostat était associée à une diminution de 17 % du rapport métabolique 2-hydroxydésipramine/désipramine (en fonction de l'ASC). En association avec d'autres inhibiteurs faibles du CYP2D6, cette augmentation de l'exposition plasmatique à la désipramine pourrait être exacerbée. L'administration concomitante d'un médicament substrat du CYP2D6 et d'ULORIC® ne devrait pas nécessiter d'ajustement de la dose de ces médicaments.

Antiacides : Il a été montré que l'ingestion concomitante d'un antiacide contenant de l'hydroxyde de magnésium et de l'hydroxyde d'aluminium avec une dose unique de 80 mg d'ULORIC® retardait l'absorption du fébuxostat (d'environ 1 heure) et entraînait une diminution de 31 % de la C_{max} et une baisse de 15 % de l'ASC_∞. Étant donné que c'est l'ASC plutôt que la C_{max} qui est liée à l'effet du médicament, la variation observée dans l'ASC n'était pas considérée

comme cliniquement significative. ULORIC[®] peut être pris sans égard à la prise d'antiacides.

Rosiglitazone : L'administration concomitante de médicaments substrats du CYP2C8 (comme la rosiglitazone) avec ULORIC[®] ne devrait pas nécessiter un ajustement de la dose. On sait que le fébuxostat est un faible inhibiteur du CYP2D8 *in vitro*. Cependant, *in vivo*, l'administration d'ULORIC[®] (à 120 mg une fois par jour) avec de la rosiglitazone à 4 mg n'a eu aucun effet sur la pharmacocinétique de la rosiglitazone ni celle de son métabolite, la N-desméthyl rosiglitazone, chez des sujets en bonne santé. De plus, aucun changement n'a été observé dans le rapport N-desméthyl rosiglitazone/rosiglitazone pour ce qui était de l'ASC et de la C_{max}. Aucun ajustement de la dose de rosiglitazone n'est nécessaire lorsque ce médicament est administré en concomitance avec ULORIC[®].

Théophylline : L'administration d'ULORIC[®] (à 80 mg 1 f.p.j.) avec la théophylline a donné lieu à une augmentation de 6 % de la C_{max} et de 6,5 % de l'ASC de la théophylline. Aucun ajustement de la dose de théophylline n'est nécessaire lorsque ce médicament est administré en concomitance avec ULORIC[®].

Cependant, l'administration concomitante d'une dose unique de théophylline avec le fébuxostat a donné lieu à une augmentation d'environ 400 fois de la quantité de 1-méthylxanthine, l'un des principaux métabolites de la théophylline, excrété dans l'urine. Puisqu'on ignore les effets de l'exposition à long terme à la 1-méthylxanthine chez l'humain, on doit faire preuve de prudence lors de l'administration concomitante du fébuxostat avec la théophylline.

Interactions médicament-aliment

Aucune interaction n'a été observée entre ULORIC[®] et les aliments (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**).

Interactions médicament-herbe médicinale

Les interactions avec les herbes médicinales n'ont pas été établies.

Interactions médicament-épreuves de laboratoire

Les interactions avec les épreuves de laboratoire n'ont pas été établies.

Interactions médicament-mode de vie

Aucune étude sur les effets liés à la capacité de conduire ou d'utiliser des machines n'a été effectuée. Il y a lieu de faire preuve de prudence avant de conduire ou d'utiliser de la machinerie.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

Après l'instauration du traitement par ULORIC[®], on observe souvent une augmentation des crises de goutte.

Pour réduire la probabilité de crises de goutte lors de l'instauration d'ULORIC[®], un traitement prophylactique concomitant contre les crises au moyen de médicaments tels que des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ou la colchicine est recommandé⁴. Le traitement

prophylactique contre les crises peut être bénéfique pendant une période maximale de six mois. C'est au médecin de le déterminer. En cas de crise de goutte pendant le traitement par ULORIC[®], celui-ci ne doit pas être arrêté. Il y a lieu de prendre en charge simultanément la crise de goutte, de manière appropriée pour chaque patient.

Posologie recommandée et ajustement posologique

La dose orale recommandée d'ULORIC[®] est de 80 mg une fois par jour.

ULORIC[®] peut être pris avec ou sans nourriture et sans égard à la prise d'antiacides (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**).

Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients âgés (> 65 ans) (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**).

Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée (classe A ou B de Child-Pugh) (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**).

Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée (Cl_{cr} 30-89 mL/min) (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**).

Dose oubliée

Si une dose d'ULORIC[®] est oubliée à l'heure habituelle de prise, elle doit être prise aussitôt que possible. Toutefois, si le moment de la prochaine prise est trop proche, il faut sauter la dose oubliée et continuer le traitement à partir de la prochaine dose prévue.

SURDOSAGE

ULORIC[®] a été étudié chez les sujets en bonne santé à des doses allant jusqu'à 300 mg/jour pendant sept jours, sans signe de toxicités limitant la dose. Aucun cas de surdosage d'ULORIC[®] n'a été signalé dans les études cliniques.

Pour la prise en charge d'un surdosage soupçonné, veuillez communiquer avec votre centre antipoison local.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

L'acide urique est le produit final du métabolisme des purines chez l'humain et est généré dans la cascade hypoxanthine →xanthine →acide urique. Les deux étapes de ces transformations sont catalysées par la xanthine oxydase (XO). Le fébuxostat est un dérivé du 2-arylthiazole qui exerce son effet thérapeutique en réduisant la concentration d'acide urique sérique en inhibant sélectivement la XO avec des valeurs Ki *in vitro* se situant entre 0,6 et 10 nM. Le fébuxostat est un inhibiteur sélectif non purique de la XO (NP-SIXO) qui inhibe fortement les formes oxydées et réduites de la XO.

Pharmacodynamie

Effet sur l'acide urique et les concentrations de xanthine

Chez les sujets en bonne santé, ULORIC[®] a entraîné une diminution liée à la dose des concentrations moyennes d'acide urique sérique sur 24 heures et une augmentation des concentrations moyennes de xanthine sérique sur 24 heures. De plus, il y a eu une diminution de l'excrétion quotidienne totale d'acide urique dans l'urine et une augmentation de l'excrétion quotidienne totale de xanthine dans l'urine. Le pourcentage de réduction des concentrations moyennes d'acide urique sérique sur 24 heures était d'environ 55 % après des doses de 80 mg/jour.

Effet sur la repolarisation cardiaque

L'effet d'ULORIC[®] sur la repolarisation cardiaque tel qu'évalué avec l'intervalle QTc a été étudié chez les sujets en bonne santé et ceux qui étaient atteints de goutte. ULORIC[®] à des doses allant jusqu'à 300 mg/jour (3,75 fois la dose quotidienne maximale recommandée), à l'état d'équilibre, n'a pas montré d'effet sur l'intervalle QTc.

Pharmacocinétique

Chez les sujets en bonne santé, les concentrations plasmatiques maximales (C_{max}) et l'ASC du fébuxostat ont augmenté de manière proportionnelle à la dose après des doses uniques et multiples de 10 (0,125 fois la dose la plus faible recommandée) à 120 mg (1,5 fois la dose maximale recommandée). Il n'y a eu aucune accumulation lorsque des doses thérapeutiques étaient administrées toutes les 24 heures. Le fébuxostat a une demi-vie d'élimination terminale moyenne ($t_{1/2}$) d'environ 5 à 8 heures. Les paramètres pharmacocinétiques du fébuxostat chez les patients atteints d'hyperuricémie et de goutte estimés lors des analyses pharmacocinétiques de population étaient semblables à ceux qui étaient estimés chez les sujets en bonne santé.

Absorption : L'absorption du fébuxostat radiomarqué après l'administration d'une dose orale était estimée à 49 % au moins (en fonction de la radioactivité totale relevée dans l'urine). Les concentrations plasmatiques maximales du fébuxostat se sont produites entre 1 et 1,5 heure après l'administration. Après de multiples doses orales de 80 mg/jour, la C_{max} est d'environ $2,9 \pm 1,4$ mcg/mL ($n = 226$). La biodisponibilité absolue du comprimé de fébuxostat n'a pas été étudiée.

ULORIC[®] peut être pris avec ou sans nourriture. Après des doses multiples de 80 mg/jour prises avec un repas riche en graisses, il y avait une diminution de 49 % de la C_{max} et une diminution de 18 % de l'ASC, respectivement. Toutefois, on n'a observé aucun changement cliniquement significatif dans le pourcentage de diminution de la concentration d'acide urique sérique (58 % non à jeun à 51 % à jeun).

Distribution : Le volume de distribution à l'état d'équilibre moyen apparent (V_{ss}/F) du fébuxostat était d'environ 54 L (CV 49 %). La liaison aux protéines plasmatiques du fébuxostat est d'environ 99,2 % (principalement à l'albumine).

Métabolisme : Le fébuxostat est métabolisé dans une grande mesure par conjugaison par le biais des enzymes UDP-glucuronosyltransférases (UGT), notamment UGT1A1, UGT1A3, UGT1A9 et UGT2B7, et par oxydation par le biais d'enzymes du cytochrome P450 (CYP), notamment CYP1A2, 2C8 et 2C9, ainsi que des enzymes autres que celles du cytochrome P450. La

contribution relative de chaque isoforme enzymatique au métabolisme du fébuxostat n'est pas claire. L'oxydation de la chaîne latérale isobutyl entraîne la formation de quatre hydroxymétabolites pharmacologiquement actifs, qui se retrouvent tous dans le plasma humain dans une bien moins grande mesure que le fébuxostat.

Dans l'urine et les selles, les métabolites acyl-glucuronide du fébuxostat (~35 % de la dose) et les métabolites oxydatifs, le 67M-1 (~10 % de la dose), le 67M-2 (~11 % de la dose) et le 67M-4, un métabolite secondaire du 67M-1, (~14 % de la dose), semblaient être les principaux métabolites du fébuxostat *in vivo*.

Élimination : Le fébuxostat est éliminé par les voies hépatique et rénale. Après l'administration d'une dose orale de 80 mg de fébuxostat marqué au ^{14}C , environ 49 % de la dose se retrouvait dans l'urine sous forme de fébuxostat inchangé (3 %), de métabolite acyl-glucuronide du médicament (30 %), de ses métabolites oxydatifs connus et de leurs conjugués (13 %) et d'autres métabolites inconnus (3 %). En plus de l'élimination urinaire, environ 45 % de la dose se retrouvait dans les selles sous forme de fébuxostat inchangé (12 %), de métabolite acyl-glucuronide du médicament (1 %), de ses métabolites oxydatifs connus et de leurs conjugués (25 %) et d'autres métabolites inconnus (7 %).

Le fébuxostat a une demi-vie d'élimination terminale moyenne ($t_{1/2}$) d'environ 5 à 8 heures.

Populations particulières et états pathologiques

Gériatrie : La C_{\max} et l'ASC du fébuxostat et de ses métabolites à la suite de doses orales multiples d'ULORIC[®] chez des sujets âgés (≥ 65 ans) étaient semblables à celles que l'on observait chez les sujets plus jeunes (de 18 à 40 ans). De plus, le pourcentage de réduction des concentrations d'acide urique sérique était semblable chez les sujets âgés et les sujets plus jeunes.

Sexe : À la suite de doses orales multiples d'ULORIC[®], la C_{\max} et l'ASC₂₄ du fébuxostat étaient 30 % et 14 % plus élevées chez les femmes que chez les hommes, respectivement. Toutefois, la C_{\max} et l'ASC corrigées pour le poids étaient semblables entre les deux sexes. De plus, le pourcentage de diminution des concentrations d'acide urique sérique était semblable entre les deux sexes.

Race : Aucune étude pharmacocinétique spécifique n'a été menée pour évaluer les effets de la race.

Insuffisance hépatique : Aucune étude n'a été menée chez les sujets atteints d'insuffisance hépatique grave (classe C de Child-Pugh). L'administration d'ULORIC[®] à ces patients n'est pas recommandée. À la suite de l'administration de doses multiples d'ULORIC[®] de 80 mg à des patients atteints d'insuffisance hépatique légère (classe A de Child-Pugh) ou modérée (classe B de Child-Pugh), on a observé une augmentation moyenne de 20 à 30 % tant de la C_{\max} que de l'ASC₂₄ (totale et non liée) dans les groupes de sujets ayant une insuffisance hépatique comparativement à ceux dont la fonction hépatique était normale. De plus, le pourcentage de diminution des concentrations d'acide urique sérique était comparable entre les différents groupes de fonction hépatique (62 % dans le groupe des sujets en bonne santé, 49 % dans le

groupe de sujets ayant une insuffisance hépatique légère et 48 % dans le groupe de sujets ayant une insuffisance hépatique modérée).

Insuffisance rénale : Les données chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave (Cl_{cr} inférieure à 30 mL/min) sont limitées; et il n'existe pas de données sur les patients atteints d'insuffisance rénale terminale sous dialyse. L'administration d'ULORIC® à ces patients n'est pas recommandée.

ULORIC® n'a pas été étudié chez les patients atteints d'insuffisance rénale terminale qui sont sous dialyse.

Après l'administration de doses multiples d'ULORIC® de 80 mg à des sujets en bonne santé présentant une insuffisance rénale légère (Cl_{cr} de 50 à 80 mL/min), modérée (Cl_{cr} de 30 à 49 mL/min) ou grave (Cl_{cr} de 10 à 29 mL/min), la C_{max} du fébuxostat n'a pas changé par rapport à celle des sujets ayant une fonction rénale normale (Cl_{cr} supérieure à 80 mL/min). L'ASC et la demi-vie du fébuxostat augmentaient chez les sujets atteints d'insuffisance rénale comparativement aux sujets dont la fonction rénale était normale, mais les valeurs étaient semblables dans les trois groupes d'insuffisance rénale. Les valeurs moyennes de l'ASC du fébuxostat étaient jusqu'à 1,8 fois plus élevées chez les sujets atteints d'insuffisance rénale comparativement à ceux dont la fonction rénale était normale. Toutefois, le pourcentage de diminution des concentrations d'acide urique sérique chez les sujets atteints d'insuffisance rénale était comparable à celui de ceux dont la fonction rénale était normale (58 % dans le groupe de fonction rénale normale et 55 % dans le groupe d'insuffisance rénale grave).

STABILITÉ ET ENTREPOSAGE

ULORIC® doit être protégé de la lumière. Entreposer entre 15 °C et 30 °C.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Les comprimés d'ULORIC® à administration orale contiennent l'ingrédient actif, le fébuxostat, et sont offerts à une teneur de 80 mg. Les ingrédients inactifs comprennent le monohydrate de lactose, la cellulose microcristalline, l'hydroxypropylcellulose, la croscarmellose sodique, le dioxyde de silicone et le stéarate de magnésium. Les comprimés d'ULORIC® sont enrobés d'Opadry II vert (qui contient : alcool polyvinylique, talc, PEG 3000, dioxyde de titane, laque d'aluminium D&C jaune n° 10, FD&C bleu n° 1 et FD&C bleu n° 2).

Les comprimés d'ULORIC® à 80 mg sont de couleur vert clair à vert, en forme de larme, et comportent la gravure « TAP » d'un côté et « 80 » de l'autre.

Les comprimés d'ULORIC® sont fournis dans des flacons en polyéthylène haute densité (PEHD) contenant 30 comprimés.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

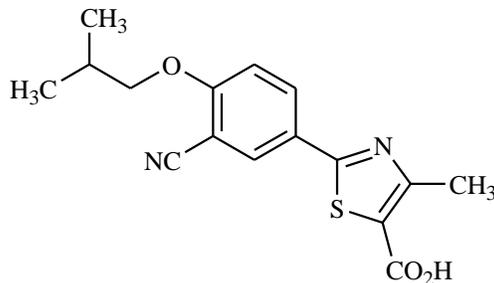
Substance pharmaceutique

Dénomination commune : fébuxostat

Nom chimique : acide 2-[3-cyano-4-(2-méthylpropoxy)phényl]-4-méthylthiazole 5-carboxylique

Formule moléculaire et masse moléculaire : C₁₆H₁₆N₂O₃S et 316,38

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :

Le fébuxostat est une poudre blanche non hygroscopique librement soluble dans le diméthylformamide; soluble dans le diméthylsulfoxyde; modérément soluble dans l'éthanol; légèrement soluble dans le méthanol et l'acétonitrile; et pratiquement insoluble dans l'eau. L'intervalle de fusion se situe entre 205 °C et 208 °C.

ESSAIS CLINIQUES

Prise en charge de l'hyperuricémie chez les patients atteints de goutte

L'efficacité d'ULORIC[®] a été démontrée dans le cadre de trois essais contrôlés, à double insu et à répartition aléatoire menés auprès de patients atteints d'hyperuricémie et de goutte.

L'hyperuricémie était définie comme un taux initial d'acide urique sérique ≥ 8 mg/dL (476 μ mol/L).

Un taux d'acide urique sérique inférieur à 6 mg/dL (360 μ mol/L) est l'objectif du traitement antihyperuricémique et a été établi comme une cible appropriée dans le traitement de la goutte⁹.

Dans l'étude 1 (étude F-GT06-153 – CONFIRMS), les patients étaient répartis aléatoirement (1:1:1) pour recevoir : ULORIC[®] à 40 mg/jour (n = 757), ULORIC[®] à 80 mg/jour (n = 756) ou l'allopurinol (n = 756). La dose d'allopurinol était de 300 mg/jour pour les patients dont la

clairance de la créatinine (Cl_{cr}) estimée était ≥ 60 mL/min ou de 200 mg/jour pour les patients dont la Cl_{cr} estimée était ≥ 30 mL/min et ≤ 59 mL/min. La durée de l'étude 1 était de 6 mois.

Dans l'étude 2 (étude C02-009 – APEX⁸), les patients étaient répartis aléatoirement (1:2:2:1:2) pour recevoir : un placebo (n = 134), ULORIC[®] à 80 mg/jour (n = 267), ULORIC[®] à 120 mg/jour (n = 269), ULORIC[®] à 240 mg/jour (n = 134) ou l'allopurinol (n = 268). La dose d'allopurinol était de 300 mg/jour pour les patients dont la créatinine sérique initiale était $\leq 1,5$ mg/dL ou de 100 mg/jour pour les patients dont la créatinine sérique initiale était supérieure à 1,5 mg/dL et inférieure ou égale à 2 mg/dL. La durée de l'étude 2 était de 6 mois.

Dans l'étude 3 (étude C02-010 – FACT²), d'une durée d'un an, les patients étaient répartis aléatoirement (1:1:1) pour recevoir : ULORIC[®] à 80 mg/jour (n = 256), ULORIC[®] à 120 mg/jour (n = 251) ou l'allopurinol à 300 mg/jour (n = 253).

Les sujets ayant terminé l'étude 2 et l'étude 3 étaient admissibles à une étude de prolongation à long terme de phase III (étude C02-021 – EXCEL¹), dans laquelle les sujets recevaient un traitement par ULORIC[®] pendant trois ans. De plus, les sujets ayant terminé une étude de détermination de la dose de 4 semaines (étude TMX-00-004³) étaient admissibles à une étude de prolongation à long terme de phase II (étude TMX-01-005, FOCUS) dans laquelle les sujets recevaient un traitement par ULORIC[®] pendant une durée maximale de cinq ans⁶.

Dans les trois études, les sujets recevaient 250 mg de naproxène deux fois par jour ou 0,6 mg de colchicine une ou deux fois par jour en prophylaxie des crises de goutte. Dans l'étude 1, la durée de la prophylaxie était de 6 mois; dans l'étude 2 et l'étude 3, la prophylaxie durait 8 semaines.

Les patients de ces études étaient généralement représentatifs de la population de patients pour laquelle ULORIC[®] est prévu. Les sujets étaient âgés de 19 à 85 ans, moyenne de 52,3 ans. Le tableau 4 résume les caractéristiques démographiques et initiales des sujets inscrits à ces études.

Tableau 4 : Caractéristiques démographiques et initiales des patients dans les études 1, 2 et 3	
Hommes	95 %
Race : Blanche	80 %
Afro-américaine	10 %
Ethnicité : Hispanique ou latine	7 %
Consommation d'alcool	67 %
Insuffisance rénale légère ou modérée [pourcentage de sujets dont la Cl_{cr} estimée était inférieure à 90 mL/min]	59 %
Antécédents d'hypertension	49 %
Antécédents d'hyperlipidémie	38 %
IMC ≥ 30 kg/m ²	63 %
IMC moyen	33 kg/m ²
Acide urique sérique initial ≥ 10 mg/dL	36 %
Acide urique sérique moyen initial	9,7 mg/dL
Crise de goutte au cours de la dernière année	85 %

Résultats des études

Le tableau 5 résume la proportion de sujets ayant des taux d'acide urique sérique inférieurs à 6,0 mg/dL (360 µmol/L) dans les essais de phase III contrôlés et à répartition aléatoire.

Tableau 5 : Proportion de sujets ayant des taux d'acide urique sérique inférieurs à 6,0 mg/dL			
Taux d'acide urique sérique inférieur à 6,0 mg/dL (360 µmol/L) à la visite finale (principal critère d'évaluation de l'étude 1)			
Étude (n)	ULORIC® à 80 mg/jour	Allopurinol*	Placebo
Étude 1 (1 512)	67 % [†]	42 %	s.o.
Étude 2 (669)	72 % ^{†,‡}	39 %	1 %
Étude 3 (509)	74 % [†]	36 %	s.o.
Taux d'acide urique sérique inférieur à 6,0 mg/dL (360 µmol/L) lors des trois dernières visites (principal critère d'évaluation dans les études 2 et 3)			
Étude (n)	ULORIC® à 80 mg/jour	Allopurinol*	Placebo
Étude 2 (669)	48 % ^{†,‡}	22 %	0 %
Étude 3 (509)	53 % [†]	21 %	s.o.

n fait référence au nombre de sujets répartis aléatoirement pour recevoir les traitements décrits dans le tableau

s.o. = sans objet (traitement non évalué)

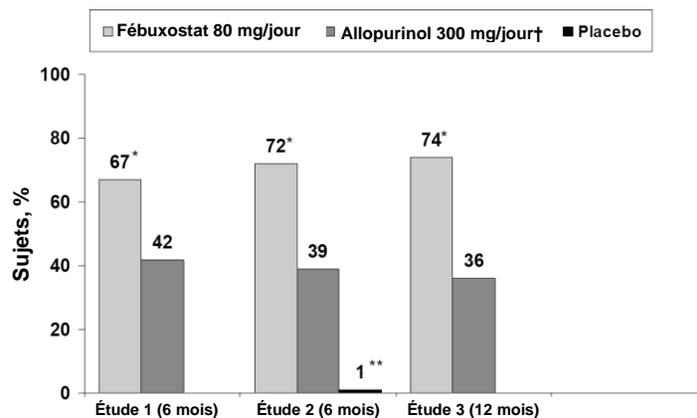
*Dans l'étude 1, 145 des 755 sujets retenus au départ dans le groupe allopurinol ont reçu une dose de 200 mg/jour. Dans l'étude 2, 10 des 268 sujets retenus au départ dans le groupe allopurinol ont reçu une dose de 100 mg/jour. Tous les autres sujets du groupe allopurinol ont reçu une dose de 300 mg/jour.

[†] Indique une signification statistique par rapport à l'allopurinol à $p < 0,001$.

[‡] Indique une signification statistique par rapport au placebo à $p < 0,001$.

ULORIC® à 80 mg était supérieur à l'allopurinol pour réduire le taux d'acide urique sérique à moins de 6 mg/dL (360 µmol/L) lors de la visite finale (figure 1).

Figure 1 : Proportion de patients ayant des taux d'acide urique sérique inférieurs à 6,0 mg/dL (360 µmol/L) lors de la visite finale



† Dans l'étude 1, les patients du groupe allopurinol (n = 145) ayant une Cl_{cr} estimée ≥ 30 mL/min et une Cl_{cr} ≤ 59 mL/min recevaient une dose de 200 mg/jour. Dans l'étude 2, les patients du groupe allopurinol (n = 10) ayant une créatinine sérique supérieure à 1,5 et ≤ 2,0 mg/dL recevaient une dose de 100 mg/jour.

* $p < 0,001$ par rapport à l'allopurinol

** $p < 0,001$ par rapport à ULORIC® à 80 mg et à l'allopurinol.

On a observé une réduction des taux d'acide urique sérique à moins de 6 mg/dL (360 µmol/L) dès la visite de la semaine 2 chez 76 % des sujets traités par ULORIC® à 80 mg/jour. Les taux moyens d'acide urique sérique se sont maintenus à 6 mg/dL ou moins pendant tout le traitement chez 83 % de ces patients.

Dans tous les groupes de traitement, un nombre inférieur de sujets ayant des concentrations initiales d'urates sériques plus élevées (≥ 10 mg/dL) et/ou des tophus ont atteint l'objectif de réduction du taux d'acide urique sérique à moins de 6 mg/dL lors de la visite finale. Toutefois, une plus grande proportion de ces patients a atteint un taux d'acide urique sérique inférieur à 6 mg/dL avec ULORIC® à 80 mg qu'avec l'allopurinol à 300/200/100 mg.

L'étude 1 évaluait l'efficacité chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée (c.-à-d. Cl_{cr} initiale estimée inférieure à 90 mL/min). Les résultats dans ce sous-groupe de patients sont présentés au tableau 6.

Tableau 6 : Pourcentage de sujets ayant des taux d'acide urique sérique inférieurs à 6,0 mg/dL (360 µmol/L) lors de la visite finale de l'étude 1 en fonction de l'état de la fonction rénale

État de la fonction rénale	Fébuxostat à 80 mg % (n/N)	Allopurinol 300/200 mg % (n/N)
Fonction normale (Cl _{cr} estimée ≥ 90 mL/min)	58 % [†] (147/243)	42 % (106/254)
Insuffisance légère (Cl _{cr} estimée 60 – 89 mL/min)	72 % [†] (263/367)	46 % (169/365)
Insuffisance modérée (Cl _{cr} estimée 30 – 59 mL/min)	71 % [†] (97/136)	32 % [‡] (43/136)

[†] Significativement plus élevé sur le plan statistique ($p < 0,05$) que l'allopurinol

[‡] Les sujets du groupe allopurinol présentant une insuffisance modérée recevaient une dose de 200 mg.

Utilisation chez les patients atteints de goutte et ayant des antécédents de maladie cardiovasculaire majeure [étude CARES sur les événements cardiovasculaires]

Une étude sur les événements cardiovasculaires à répartition aléatoire, à double insu et comparative contre l'allopurinol (CARES) a été menée afin d'évaluer le risque CV lié à l'administration d'ULORIC[®] chez des patients atteints de goutte et ayant des antécédents de maladie cardiovasculaire majeure, de maladie cérébrovasculaire ou de diabète sucré avec atteinte microvasculaire ou macrovasculaire⁸. L'étude a comparé le risque d'ÉCIM chez les patients traités par ULORIC[®] (n = 3 098) et chez ceux recevant l'allopurinol (n = 3 092). Le critère d'évaluation principal était le délai avant la première occurrence d'un ÉCIM, défini comme le critère regroupant le décès d'origine cardiovasculaire, l'infarctus du myocarde non mortel, l'accident vasculaire cérébral non mortel et l'angine de poitrine instable avec revascularisation coronarienne d'urgence. L'étude a été conçue afin d'exclure une marge de risque prédéterminée de 1,3 pour le rapport de risque d'ÉCIM. Un comité indépendant a réalisé une évaluation à l'insu des événements cardiovasculaires indésirables graves selon des critères prédéfinis (classification) permettant de déterminer la survenue d'ÉCIM. L'étude était axée sur les événements cliniques et les patients ont été suivis jusqu'à l'obtention d'un nombre suffisant d'événements en vertu du critère d'évaluation principal. La durée médiane du suivi des participants à l'étude était de 2,6 années.

Les patients affectés au groupe ULORIC[®] ont d'abord reçu une dose de 40 mg (dose non approuvée au Canada) une fois par jour, laquelle est passée à 80 mg par jour si leur concentration d'urates sériques était ≥ 6 mg/dL à la semaine 2. Dans le cas des patients affectés au groupe allopurinol, ceux qui avaient une fonction rénale normale ou qui présentaient une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine estimée [Cl_{cr} estimée] : ≥ 60 à < 90 mL/min) ont d'abord reçu une dose de 300 mg une fois par jour, laquelle a été augmentée de 100 mg/jour mensuellement jusqu'à ce que leur concentration d'urates sériques soit < 6 mg/dL ou que la dose quotidienne de 600 mg d'allopurinol soit atteinte, tandis que ceux qui présentaient une insuffisance rénale modérée (Cl_{cr} estimée : ≥ 30 à < 60 mL/min) ont d'abord reçu une dose de 200 mg une fois par jour, laquelle a été augmentée de 100 mg/jour mensuellement jusqu'à ce que

leur concentration d'urates sériques soit < 6 mg/dL ou que la dose unique quotidienne de 400 mg d'allopurinol soit atteinte.

L'âge moyen des patients était de 65 ans (intervalle : 44 à 93 ans). Le tableau 7 résume les caractéristiques démographiques et initiales des sujets inscrits à l'étude, lesquels ont été répartis de façon équilibrée dans les groupes de traitement.

Tableau 7 : Caractéristiques démographiques et initiales des patients de l'étude CARES

<i>Hommes</i>	84 %
<i>Race : Blanche</i>	69 %
<i>Afro-américaine</i>	18 %
<i>Durée moyenne de la goutte</i>	12 ans
<i>Concentration initiale d'urates sériques</i>	8,7 mg/dL
<i>Crise de goutte au cours de la dernière année</i>	90 %
<i>Facteurs de risque des maladies cardiovasculaires concomitantes les plus fréquentes</i>	
<i>Hypertension</i>	92 %
<i>Hyperlipidémie</i>	87 %
<i>Diabète sucré</i>	55 %
<i>Diabète sucré avec atteinte microvasculaire ou macrovasculaire</i>	39 %
<i>Insuffisance rénale légère ou modérée [pourcentage dont la Cl_{cr} estimée varie de 30 à 89 mL/min]</i>	92 %
<i>Antécédents de maladie cardiovasculaire</i>	
<i>Infarctus du myocarde</i>	39 %
<i>Hospitalisation pour une angine de poitrine instable</i>	28 %
<i>Revascularisation cardiaque</i>	37 %
<i>Accident vasculaire cérébral</i>	14 %

Résultats de l'étude

Le tableau 8 montre les résultats de l'étude pour ce qui est du critère d'évaluation principal regroupant les ÉCIM et de ses composantes individuelles. Dans le cas du critère d'évaluation principal composé, le groupe ULORIC[®] s'est avéré non-inférieur au groupe allopurinol. Les taux d'IM non mortel, d'accident vasculaire cérébral non mortel et d'angine de poitrine instable avec revascularisation coronarienne d'urgence étaient similaires. Le nombre de décès d'origine CV était plus élevé chez les patients traités par ULORIC[®] (134 décès d'origine CV; 1,5 par 100 PA) que chez les patients recevant l'allopurinol (100 décès d'origine CV; 1,1 par 100 PA). L'arrêt cardiaque soudain était la cause la plus courante de décès attribuable à un événement CV dans le groupe ULORIC[®] (83 sur 3 098; 2,7 %) comparativement au groupe allopurinol (56 sur 3 092; 1,8 %). La plausibilité biologique du lien entre le décès d'origine CV et ULORIC[®] est incertaine.

La mortalité toutes causes confondues était plus élevée dans le groupe ULORIC[®] (243 décès [7,8 %]; 2,6 par 100 PA) que dans le groupe allopurinol (199 décès [6,4 %]; 2,2 par 100 PA) [rapport de risque : 1,22; IC à 95 % : 1,01-1,47] en raison d'un taux plus élevé de décès d'origine cardiovasculaire.

Tableau 8 : Patients ayant présenté un ÉCIM dans le cadre de l'étude CARES (étude sur les événements cardiovasculaires menée chez les patients atteints de goutte)

	ULORIC® n = 3 098		Allopurinol n = 3 092		Rapport de risque
	Nombre de patients ayant présenté un événement (%)	Taux par 100 PA*	Nombre de patients ayant présenté un événement (%)	Taux par 100 PA*	IC à 95 %
Critère d'évaluation principal regroupant les ÉCIM	335 (10,8)	3,8	321 (10,4)	3,7	1,03 (0,89 à 1,21)
Décès d'origine cardiovasculaire	134 (4,3)	1,5	100 (3,2)	1,1	1,34 (1,03 à 1,73)
IM non mortel	111 (3,6)	1,2	118 (3,8)	1,3	0,93 (0,72 à 1,21)
Accident vasculaire cérébral non mortel	71 (2,3)	0,8	70 (2,3)	0,8	1,01 (0,73 à 1,41)
Angine de poitrine instable avec revascularisation coronarienne d'urgence	49 (1,6)	0,5	56 (1,8)	0,6	0,86 (0,59 à 1,26)

* Patients-années (PA)

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Pharmacodynamie : Le fébuxostat est un dérivé du 2-arylthiazole. Ce composé est un puissant inhibiteur sélectif non purique de la xanthine oxydase (NP-SIXO). Les études *in vitro* montrent que le fébuxostat inhibe la xanthine oxydase (XO) avec des valeurs K_i se situant entre 0,6 et 0,10 nM. Ce composé inhibe fortement tant les formes oxydées que réduites de l'enzyme. Le fébuxostat n'a aucun effet sur les autres enzymes participant au métabolisme de la purine ou de la pyrimidine, à savoir la guanine déaminase, l'hypoxanthine guanine phosphoribosyltransférase, l'orotate phosphoribosyltransférase, l'orotidine monophosphate décarboxylase et la purine nucléoside phosphorylase. Les études *in vivo* ayant porté sur des souris et des rats ainsi que des chimpanzés normo-uricémiques et hyperuricémiques ont démontré que le fébuxostat avait une activité hypo-uricémique.

Pharmaco-innocuité :

Système nerveux central et appareil respiratoire

Une série d'études pharmacologiques ont été réalisées pour évaluer les effets du fébuxostat sur le système nerveux central et l'appareil respiratoire après l'administration d'une dose orale unique de 10, de 30, de 100 ou de 300 mg. Aucune constatation pertinente sur le plan toxicologique n'a été faite.

Appareil cardiovasculaire

Dosage I_{Kr} in vitro. L'effet du fébuxostat sur les courants de queue hERG a été évalué sur des cellules HEK-293 et CHO stablement transfectées. Aucune inhibition des courants de queue hERG n'a été observée à des concentrations allant jusqu'à 500 μ M. Au contraire, le fébuxostat affichait un effet agoniste qui était le plus prononcé pendant la dépolarisation (+10 à +20 mV). On a calculé des valeurs EC_{50} de 0,003 μ M (effet initial) et de 0,07 μ M (état d'équilibre).

Dosage sur le potentiel d'action faisant appel à des fibres de Purkinje. Des fibres de Purkinje ventriculaire isolées de chiens Beagle ont été traitées par 0,1, 1,0, 50 et 500 μ M de fébuxostat. À 50 et à 500 μ M, on a observé une diminution du taux de dépolarisation maximal (TDM) et une réduction, indépendante du taux, de la durée du potentiel d'action à 60 % de repolarisation (APD60) et à 90 % de repolarisation (APD90).

Données relatives à l'innocuité cardiovasculaire in vivo. Le fébuxostat a été administré à des chiens Beagle à raison de 5 et de 50 mg/kg pendant 14 jours consécutifs. Les paramètres électrocardiographiques, y compris les intervalles RR, PR, QT et QTc et le complexe QRS, ont été évalués au T_{max} les jours d'administration 1, 4, 6, 8, 11 et 13. Aucune constatation pertinente sur le plan toxicologique n'a été faite.

Pharmacocinétique : Dans une étude de phase I à doses multiples, à répartition aléatoire, contrôlée par placebo, à double insu et à doses croissantes, la pharmacocinétique et la pharmacodynamie du fébuxostat ont été établies chez 118 sujets en bonne santé à la suite de doses orales uniques et multiples de fébuxostat allant de 10 à 240 mg.

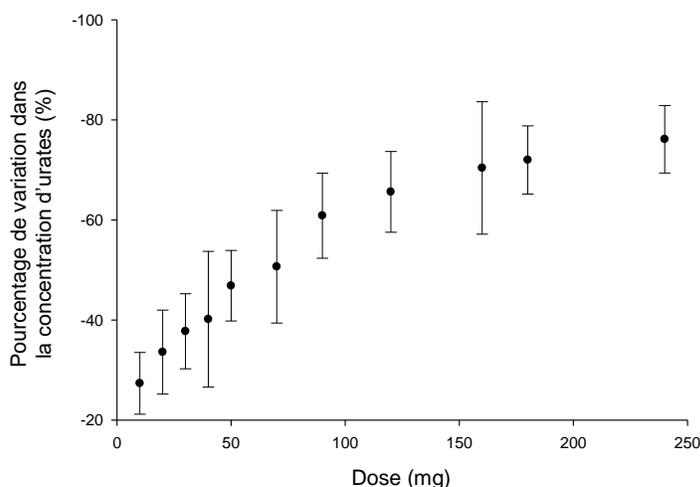
À la suite de l'administration du fébuxostat, celui-ci était rapidement absorbé, le délai moyen avant l'atteinte de la concentration plasmatique maximale observée (t_{max}) allant de 0,70 à 1,44 heure aux jours 1 et 14 à la suite d'une dose orale prise le matin pour chacun des schémas posologiques. Les paramètres pharmacocinétiques du fébuxostat ne dépendaient pas du temps ni de la dose et sont restés linéaires dans la gamme de doses de 10 à 120 mg/jour. Pour les doses supérieures à 120 mg, une augmentation plus que proportionnelle à la dose de l'aire sous la courbe moyenne de la concentration plasmatique de fébuxostat dans le temps (ASC) a été observée. Les ASC des métabolites 67M-1, 67M-2 et 67M-4 étaient substantiellement inférieures à celle du médicament mère à tous les niveaux de dose, chacun représentant moins de 4 % de celle du médicament mère, tandis que le métabolite 67M-3 n'était généralement pas décelable. À l'état d'équilibre, seule une petite portion (environ 0,9 % à -6,1 %) de la dose de fébuxostat administrée par voie orale était excrétée dans l'urine sous forme de médicament mère, ce qui indique que l'excrétion rénale du fébuxostat n'est pas une voie d'élimination majeure.

Chaque schéma de fébuxostat a entraîné une diminution des concentrations d'acide urique tant dans le sérum que dans l'urine. Il y avait aussi une diminution de l'excrétion urinaire quotidienne totale et de la concentration d'acide urique urinaire. Les estimations de la concentration moyenne d'urates sériques sur 24 heures ($C_{moyenne, 24}$) au jour 14 étaient semblables à celles du jour 8, ce

qui indique que l'effet maximum était très probablement atteint au cours de la première semaine d'administration avec le fébuxostat.

Il semblait y avoir une relation dose-réponse effet maximal (E_{max}) entre le pourcentage de diminution de la concentration d'urates sériques au jour 14 et la dose (figure 2). Cette relation dose-effet semblait être linéaire pour les doses de fébuxostat de 10 à 120 mg, mais l'effet semblait augmenter pour les doses supérieures à 120 mg.

Figure 2 : Pourcentage de variation moyenne (\pm É.-T.) dans la concentration d'urates sériques par rapport à la dose après l'administration de doses orales uniques multiples de fébuxostat pendant 14 jours



TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

Les études menées sur les rats (dose létale de 300 à 600 mg/kg) et les chiens (aucun décès à des doses allant jusqu'à 2 000 mg/kg) indiquent que le fébuxostat n'entraîne pas de risque de toxicité aiguë lorsqu'il est administré par voie orale.

Toxicité chronique

Le profil de toxicité chronique du fébuxostat a été évalué dans le cadre d'une série d'études de toxicologie orale d'une durée maximale de 26 semaines chez des rats à des doses de 3, de 12 et de 48 mg/kg/jour et d'une durée maximale de 52 semaines chez des chiens à des doses de 5, de 15 et de 48 mg/kg/jour.

Les rats et les chiens recevant des doses de 48 et de 45 mg/kg/jour, respectivement, ont affiché de nombreuses altérations histopathologiques dans les reins et la vessie qui ont été considérées comme secondaires à l'irritation mécanique provoquée par le dépôt de cristaux/calculs de xanthine dans ces tissus. Chez les chiens, des altérations histologiques moins graves ont aussi été observées dans les reins à la dose de 15 mg/kg/jour (4 fois l'exposition plasmatique chez l'humain à la dose de 80 mg/jour).

Chez les rats, en conséquence des changements histopathologiques à la dose de 48 mg/kg/jour

(31 fois l'exposition chez l'humain à la dose de 80 mg/jour), il y a eu une altération de différents paramètres chimiques sériques (augmentation de l'azote uréique du sang, de la créatinine, des phospholipides, des triglycérides), de paramètres hématologiques (augmentation des leucocytes, diminution des érythrocytes) et de paramètres des analyses d'urine (augmentation de l'excrétion du potassium et du sodium). La dose sans effet nocif observé (DSENO) dans l'étude de 26 semaines sur des rats était considérée comme étant de 12 mg/kg/jour (8 fois l'exposition plasmatique à la dose de 80 mg/jour).

Chez les chiens, des changements moins significatifs des paramètres chimiques sériques, hématologiques et des analyses d'urine ont été observés à la dose de 45 mg/kg/jour (55 fois l'exposition plasmatique à la dose de 80 mg/jour). La DSENO dans l'étude de 52 semaines sur des chiens était considérée comme étant de 5 mg/kg/jour (0,5 fois l'exposition plasmatique à la dose de 80 mg/jour).

Génotoxicité

À de fortes concentrations de fébuxostat, une réponse mutagène positive a été observée au test d'aberration chromosomique *in vitro* réalisé à partir de cellules de fibroblaste pulmonaire de hamster de Chine, avec ou sans activation métabolique.

Cependant, le fébuxostat n'est pas considéré comme génotoxique (mutagène ou clastogène), puisqu'une réponse négative a été obtenue au test de mutation génétique bactérienne d'Ames *in vitro* (*S. typhimurium* et *E. coli*), au test *in vitro* de mutation ponctuelle au locus thymidine kinase (TK+/-) sur cellules de lymphome de souris L5178Y, au test *in vitro* d'aberration chromosomique sur des lymphocytes de sang périphérique humain, au test de synthèse non programmée de l'ADN dans des cultures d'hépatocytes de rat, le test *in vivo* du micronoyau de souris et le test *in vivo* d'aberration chromosomique sur des cellules de moelle osseuse de rat.

Pouvoir cancérigène / cancérogène

Des études de cancérogénicité de deux ans ont été menées sur des souris B6C3F1 recevant 3, 7,5 et 18,75 mg/kg/jour et des rats F344 recevant 3, 6, 12 et 24 mg/kg/jour. Chez les souris femelles, on a observé un papillome à cellules transitionnelles et un carcinome de la vessie à la dose de 18,75 mg/kg/jour (10 fois l'exposition plasmatique chez l'humain à la dose de 80 mg/jour). Chez les souris mâles, on n'a observé aucun effet oncogène jusqu'aux doses de 18,75 mg/kg/jour (4 fois l'exposition plasmatique chez l'humain à une dose de fébuxostat de 80 mg/jour).

Chez les rats mâles, on a observé un papillome à cellules transitionnelles et un carcinome de la vessie à la dose de 24 mg/kg/jour (25 fois l'exposition plasmatique chez l'humain à une dose de fébuxostat de 80 mg/jour). Chez les rates, on n'a observé aucun effet oncogène jusqu'aux doses de 24 mg/kg/jour (20 fois l'exposition plasmatique chez l'humain à partir de l'ASC à une dose de fébuxostat de 80 mg/jour).

Chez les souris femelles comme chez les rats mâles, les néoplasmes de la vessie étaient considérés comme étant secondaires à la formation de calculs dans les reins et la vessie et une conséquence de l'irritation mécanique du tissu épithélial.

Fertilité, reproduction et développement embryonnaire précoce (segment I)

Les rats et les rates ont reçu des doses orales de fébuxostat de 3, de 12 et de 48 mg/kg/jour. Une toxicité paternelle et maternelle a été observée à la dose de 12 mg/kg/jour et prenait la forme

d'altérations des reins et de la vessie concordant avec la présence de calculs de xanthine. Il n'y a eu aucun effet lié au fébuxostat sur l'indice d'accouplement, l'indice de fertilité ou les paramètres de reproduction à des doses allant jusqu'à 48 mg/kg/jour (31 fois l'exposition plasmatique humaine à une dose de 80 mg/jour).

Développement embryo-fœtal (segment II) et pré/post-natal (segment III)

On a administré à des rates et à des lapines gravides des doses orales de fébuxostat de 3, de 12 et de 48 mg/kg/jour pendant toute la période d'organogenèse. Il n'y a eu aucun effet sur le développement lié au traitement, et le fébuxostat n'a pas été considéré comme étant tératogène chez les rats et les lapins à des doses allant jusqu'à 48 mg/kg/jour (31 et 40 fois l'exposition plasmatique chez l'humain à la dose de 80 mg/jour, respectivement).

Le développement pré et post-natal a été évalué chez des rates gravides recevant des doses de fébuxostat de 3, de 12 et de 48 mg/kg/jour pendant toute l'organogenèse et la lactation. Une toxicité maternelle a été observée aux doses de 12 et de 48 mg/kg/jour. Le nombre de descendants vivants était inférieur aux jours 4 (indice de viabilité) et 21 (indice de sevrage) après la naissance avec la dose de 48 mg/kg (92 % et 77 %, respectivement, comparativement à 97 % et à 95 %, respectivement, chez les témoins). Les nouveau-nés décédés affichaient une forte incidence d'altérations rénales et vésicales concordant avec la présence de cristaux de xanthine. Une diminution du poids corporel observée avec la dose de 48 mg/kg/jour chez les nouveau-nés mâles et femelles entre la naissance et le sevrage a été associée à des retards de développement pré-sevrage.

Passage transplacentaire et dans le lait

Une étude de pharmacocinétique menée auprès de rates gravides a indiqué que le fébuxostat et les métabolites liés au fébuxostat n'étaient pas facilement transmis au fœtus par le placenta (taux de passage déterminé comme étant inférieur à 0,008 5 % de la dose administrée). Le fébuxostat passait facilement dans le lait, à des concentrations semblables ou supérieures à celles qui sont observées dans le reste du corps. Le passage du fébuxostat aux rats nouveau-nés par le lait a été observé dans les études de toxicologie développementale.

RÉFÉRENCES :

1. Becker MA, Schumacher HR, MacDonald PA, Lloyd E, Lademacher C. Clinical efficacy and safety of successful long-term urate lowering with febuxostat or allopurinol in subjects with gout. *J Rheumatol*. Première diffusion le 15 mars 2009.
2. Becker MA, Schumacher HR Jr, Wortmann RL, MacDonald PA, Eustace D, Palo WA, Streit J, Joseph-Ridge N. Febuxostat compared with allopurinol in patients with hyperuricemia and gout. *N Engl J Med*. Déc. 2005;353(23):2450-61.
3. Becker MA, Schumacher HR Jr, Wortmann RL, MacDonald PA, Palo WA, Eustace D, Vernillet L, Joseph-Ridge N. Febuxostat, a novel nonpurine selective inhibitor of xanthine oxidase: a twenty-eight-day, multicenter, phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled, dose response clinical trial examining safety and efficacy in patients with gout. *Arthritis Rheum*. Mars 2005;52(3):916-23.
4. Borstad GC, Bryant LR, Abel MP, Scroggie DA, Harris MD, Alloway JA. Colchicine for prophylaxis of acute flares when initiating allopurinol for chronic gouty arthritis. *J Rheumatol*. 2004;31:2429-32.
5. Schumacher HR Jr, Becker MA, Lloyd E, MacDonald PA, Lademacher C. Febuxostat in the treatment of gout: 5-yr findings of the FOCUS efficacy and safety study. *Rheumatology*. Févr. 2009;48(2):188-94.
6. Schumacher HR Jr, Becker MA, Wortmann RL, MacDonald PA, Hunt B, Streit J, Lademacher C, Joseph-Ridge N. Effects of febuxostat versus allopurinol and placebo in reducing serum urate in subjects with hyperuricemia and gout: A 28-week, phase III, randomized, double-blind, parallel-group trial. *Arthritis Care Res*. Nov. 2008;59(11):1540-8.
7. White WB, Faich G, Borer JS, Makuch RW. 2003. Cardiovascular thrombotic events in arthritis trials of the cyclooxygenase-2 inhibitor celecoxib. *Am J Cardiol*. 2003;92(4):411-8.
8. White WB, Saag KG, Becker MA, Borer JS, Gorelick PB, Whelton Aw, Hunt B, Castillo M, Gunawardhana L. Cardiovascular safety of febuxostat or allopurinol in patients with gout. *N Engl J Med*. 2018 Mar; 378(12):1200-1210.
9. Zhang W, Doherty M, Bardin T, *et al*. EULAR evidence based recommendations for gout. Part II: Management. Report of a task force of the EULAR Standing Committee For International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). *Ann Rheum Dis*. 2006;65(10):1312-24.

**PARTIE III : RENSEIGNEMENTS
POUR LE CONSOMMATEUR**

PrULORIC®

Comprimés de fébuxostat, 80 mg

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie d'une « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada d'ULORIC® et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet d'ULORIC®. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET D'ULORIC®

Les raisons d'utiliser ce médicament :

ULORIC® est utilisé pour réduire les taux d'acide urique chez les adultes atteints de la goutte, lorsque l'allopurinol n'a pas donné les résultats escomptés ou qu'il ne vous convient pas.

Les effets de ce médicament :

ULORIC® contient du fébuxostat, un inhibiteur de la xanthine oxydase (XO). ULORIC® agit pour réduire le taux d'acide urique dans le sang en inhibant de façon sélective la XO qui participe à la formation d'acide urique. Le taux d'acide urique normal doit être inférieur à 360 µmol/L (6,0 mg/dL).

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

Ne prenez pas ULORIC® si vous êtes allergique au fébuxostat ou à tout autre ingrédient d'ULORIC®.

Ne prenez pas ULORIC® si vous recevez l'un des médicaments suivants :

- azathioprine
- mercaptopurine

L'ingrédient médicamenteux est :

Fébuxostat

Les ingrédients non médicamenteux importants sont :

Monohydrate de lactose, cellulose microcristalline, hydroxypropylcellulose, croscarmellose de sodium, dioxyde de silicone, stéarate de magnésium et Opadry II vert (qui contient : alcool polyvinylique, talc, PEG 3000, dioxyde de titane, laque d'aluminium D&C jaune n° 10, FD&C bleu n° 1 et FD&C bleu n° 2).

Les formes posologiques sont :

Comprimés. Chaque comprimé contient 80 mg de fébuxostat.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

- Dans le cadre d'une étude menée chez des patients atteints de goutte et ayant des problèmes cardiaques, un plus grand nombre de décès a été observé chez les patients traités par ULORIC® que chez les patients traités par l'allopurinol.
- Votre médecin tiendra compte des effets secondaires et des bienfaits d'ULORIC® avant et pendant votre traitement. ULORIC® ne devrait être utilisé que si l'allopurinol n'a pas donné les résultats escomptés ou qu'il ne vous convient pas.

Le traitement par ULORIC® doit être instauré seulement après la résolution d'une crise de goutte aiguë.

Une crise de goutte pourrait survenir lorsque vous commencez à prendre des médicaments (p. ex., ULORIC®) pouvant réduire les taux d'acide urique, puisque l'organisme essaie d'éliminer les cristaux d'acide urique présents dans les articulations. Par contre, le fait de réduire votre taux d'acide urique peut entraîner une diminution de vos crises de goutte au fil du temps. Votre professionnel de la santé pourrait ajouter d'autres médicaments afin d'aider à prévenir ou à prendre en charge les crises de goutte pendant votre traitement par ULORIC®.

On a signalé des crises cardiaques, des accidents vasculaires cérébraux et des décès cardiaques. Vous ne devez pas utiliser ULORIC® si vous avez des problèmes cardiaques (p. ex. une insuffisance cardiaque), ou si vous avez déjà subi une crise cardiaque ou un accident vasculaire cérébral.

De légères augmentations au niveau des épreuves de la fonction hépatique (foie) ont été signalées chez certains patients prenant ULORIC®. Votre professionnel de la santé pourrait vous faire subir des analyses sanguines pour vérifier votre fonction hépatique.

Chez des patients traités par ULORIC®, on a signalé certaines réactions cutanées et allergiques graves, y compris les suivantes : éruptions cutanées; rougeur de la peau; douleur; enflure des lèvres, des yeux ou de la bouche; cloques sur les lèvres, dans les yeux ou dans la bouche; desquamation de la peau; et symptômes pseudo-grippaux. Si vous présentez ces symptômes, votre médecin peut arrêter votre traitement jusqu'à ce que l'état de votre peau s'améliore. Les patients ayant déjà subi une réaction à l'allopurinol présentent un risque accru de ces affections cutanées.

AVANT d'utiliser ULORIC®, parlez à votre médecin ou à votre pharmacien si vous :

- avez déjà pris de l'allopurinol. Expliquez à votre médecin ce qui s'est produit lorsque vous en preniez;
- avez des antécédents de problèmes hépatiques ou rénaux;
- avez une maladie cardiaque, avez des problèmes cardiaques ou avez déjà subi un accident vasculaire cérébral;
- êtes enceinte ou prévoyez le devenir, ou si vous allaitez ou prévoyez le faire. On ignore si ULORIC® peut être nocif pour l'enfant à naître. De plus, on ignore si ULORIC® passe dans le lait maternel;
- avez l'une des maladies héréditaires suivantes :

- Intolérance au galactose;
- Déficit en lactase de Lapp;
- Malabsorption du glucose-galactose.

Il est important de le mentionner à votre médecin, car ULORIC® contient du lactose.

On ignore si ULORIC® est sûr et efficace chez les enfants de moins de 18 ans.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Ne prenez pas ULORIC® si vous recevez l'un des médicaments suivants :

- azathioprine
- mercaptopurine

Indiquez à votre professionnel de la santé tous les médicaments que vous prenez, y compris les médicaments sur et sans ordonnance, les vitamines et les suppléments à base de plantes. ULORIC® peut avoir des effets sur le mode d'action d'autres médicaments, et vice versa.

Sachez quels médicaments vous prenez. Gardez-en une liste et montrez-la à votre professionnel de la santé et à votre pharmacien quand vous obtenez un nouveau médicament.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Dose habituelle pour adultes :

La dose recommandée d'ULORIC® est de 80 mg (un comprimé) une fois par jour.

- Prenez ULORIC® exactement de la manière prescrite par votre professionnel de la santé
- ULORIC® peut être pris avec ou sans aliments.
- ULORIC® peut être pris avec des antiacides.
- Il est important de consulter votre professionnel de la santé avant d'arrêter de prendre ULORIC®, même si vous avez une crise de goutte.
- Votre professionnel de la santé pourrait effectuer certains tests pendant votre traitement par ULORIC®.

Surdose :

En cas de surdosage du médicament, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé (p. ex., médecin), l'urgence d'un centre hospitalier ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée : Si vous oubliez de prendre une dose d'ULORIC®, prenez-la aussitôt que vous vous en rendez compte. S'il est presque le temps de prendre la dose suivante, sautez la dose oubliée et revenez à votre schéma thérapeutique régulier.

PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

Les effets secondaires les plus fréquents d'ULORIC® sont les suivants :

- Problèmes hépatiques
- Diarrhée

- Éruption cutanée
- Nausées
- Étourdissements

Avisez votre professionnel de la santé si vous présentez un effet secondaire qui vous incommode ou qui ne disparaît pas.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE			
Symptôme / effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
	Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Peu fréquent	Réaction allergique : éruption cutanée, urticaire, enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, difficulté à avaler ou à respirer.		√
	Réaction cutanée grave (syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique, réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques) : toute association des symptômes suivants – éruption cutanée accompagnée de rougeur et de démangeaisons, desquamation et cloques sur la peau, les lèvres, les yeux, les organes génitaux et/ou dans la bouche ou les voies nasales. Réaction souvent accompagnée de fièvre, frissons, céphalées, toux, douleur musculaire ou articulaire. Possible diminution du volume ou coloration foncée des urines, jaunissement de la peau ou du blanc des yeux.		√

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE

Symptôme / effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
	Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Accident vasculaire cérébral : perte de sensation ou de mouvement d'un côté du corps, trouble de l'élocution, vision trouble soudaine ou mal de tête intense.			√
Problèmes cardiaques : douleur thoracique, essoufflement, étourdissements, évanouissement ou sensation de tête légère, battements cardiaques rapides ou irréguliers.			√

Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Pour tout effet inattendu ressenti lors de la prise d'ULORIC, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

ULORIC® doit être protégé de la lumière.
 Conservez ULORIC® à une température entre 15 °C et 30 °C.
 Gardez ULORIC® et tous les médicaments hors de la portée des enfants.

DÉCLARATION DES EFFETS SECONDAIRES SOUPÇONNÉS

Vous pouvez déclarer les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des 3 façons suivantes :

- En ligne www.santecanada.gc.ca/medeffet
- Par téléphone, en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345
- En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir
 - par télécopieur, au numéro sans frais 1-866-678-6789
 - par la poste au :

**Programme Canada Vigilance
 Santé Canada
 Indice postal 1908C
 Ottawa (Ontario)
 K1A 0K9**

Les étiquettes préaffranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance ainsi que les lignes directrices concernant la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffet^{MC} Canada à www.santecanada.gc.ca/medeffet.

REMARQUE : Pour obtenir des renseignements relatifs à la gestion des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Pour obtenir de plus amples renseignements, veuillez communiquer tout d'abord avec votre professionnel de la santé ou votre pharmacien, ou Takeda Canada, Inc. au 1-866-295-4636 ou à l'adresse suivante : www.takeda.com/fr-ca.

Ce dépliant a été préparé par Takeda Canada, Inc., Oakville (Ontario) L6H 0J8

ULORIC® est une marque déposée de Teijin Limited utilisée sous licence par Takeda Canada, Inc.

Dernière révision : 30 septembre 2019