

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**Avis
3 juin 2015****ADENURIC 80mg, comprimé pelliculé**

B/28 (CIP : 34009 385 724 4 5)

ADENURIC 120 mg, comprimé pelliculé

B/28 (CIP : 34009 385 725 0 6)

Laboratoire MENARINI FRANCE

DCI	fébuxostat
Code ATC (2015)	M04AA03 (inhibiteurs de la synthèse de l'acide urique)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indication concernée	« Traitement de l'hyperuricémie chronique dans les cas où un dépôt d'urate s'est déjà produit (incluant des antécédents ou la présence de tophus et/ou d'arthrite goutteuse) »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure centralisée)	21/04/2008
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I
Classement ATC	M muscle et squelette M04 antigoutteux M04A antigoutteux M04AA inhibiteurs de la synthèse d'acide urique M04AA 03 fébuxostat

02 CONTEXTE

Examen des spécialités réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 06/11/2009 par arrêté du 30/10/2009 (JO du 06/11/2009).

Dans son avis du 24 juin 2009, la Commission a considéré que le service médical rendu d'ADENURIC était important dans l'indication de l'AMM.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

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

03.2 Posologie

« La dose recommandée d'ADENURIC 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 µmol/L) après deux à quatre semaines de traitement, l'administration d'ADENURIC 120 mg une fois par jour peut être envisagée.

L'action d'ADENURIC 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 (357µmol/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 d'ADENURIC chez les enfants de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Voie orale.

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

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Le laboratoire n'a fourni aucune nouvelle étude clinique de phase III dans l'indication de l'AMM depuis la dernière évaluation par la Commission de transparence (11 avril 2012).

04.2 Tolérance

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 21/04/2012 au 20/04/2013). Les réactions graves cutanées et d'hypersensibilité ont en particulier été identifiées comme « risque identifié important ».

► Depuis la dernière évaluation par la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées notamment dans les rubriques suivantes (Cf. Annexe) :

- 4.4 Mises en gardes spéciales et précautions d'emploi
- 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction
- 4.8 Effets indésirables
- 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Elles concernent principalement les interactions médicamenteuses (avec la mercaptopurine/azathioprine et la warfarine); la mise à jour des données de tolérance post-commercialisation (notamment éruptions cutanées, réactions d'hypersensibilité, tolérance hépatique et cardio-vasculaire) et les résultats d'études déjà examinés par la Commission de transparence.

04.3 Données d'utilisation/de prescription

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel hiver 2014), ADENURIC a fait l'objet de plus de 765 000 prescriptions.

ADENURIC est majoritairement prescrit dans les hyperuricémies sans signes d'arthrite inflammatoire et de maladie tophacée dans la moitié des prescriptions) et dans 1/3 des cas dans la goutte.

04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur l'hyperuricémie et la goutte et leurs modalités de prise en charge ont également été prises en compte^{1,2}.

Depuis la dernière évaluation par la Commission du 11 avril 2012, la place d'ADENURIC dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 11 avril 2012 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

► En l'absence de traitement, l'hyperuricémie chronique symptomatique est susceptible d'évoluer vers un handicap et/ou une dégradation marquée de la qualité de vie, liées aux atteintes articulaires et/ou rénales (lithiases, néphropathie).

► ADENURIC entre dans le cadre d'un traitement curatif de l'hyperuricémie chronique avec présence ou antécédents de tophus et/ou d'arthrite goutteuse.

► Son effet hypo-uricémiant est supérieur à celui de l'allopurinol.

Son rapport efficacité/effets indésirables est important.

► Il existe peu d'alternatives thérapeutiques.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par ADENURIC reste important dans l'indication de l'AMM.

05.2 Recommandations de la Commission

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans l'indication de l'AMM.

► **Taux de remboursement proposé : 65 %**

► **Conditionnements :**

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

¹ Khanna D, Fitzgerald JD, Khanna PP. 2012 American College of Rheumatology Guidelines for management of Gout. Part 1 : Systematic Nonpharmacologic and Pharmacologic therapeutic approaches to hyperuricemia. Arthritis Care and Research 2012;64:1431-46.

² Khanna D, Khanna PP, Fitzgerald JD. 2012 American College of Rheumatology Guidelines for management of Gout. Part 2 Therapy and antiinflammatory prophylaxis of Acute Gouty Arthritis. Arthritis Care and Research 2012;64:1447-61.

Annexe : TABLEAU COMPARATIF DES MODIFICATIONS DE RCP APPORTEES DEPUIS L'INSCRIPTION INITIALE

RCP INITIAL	RCP ACTUEL
<p>4.2 Posologie et mode d'administration</p> <p>La dose recommandée d'ADENURIC 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 µmol/l) après deux à quatre semaines de traitement, l'administration d'ADENURIC 120 mg une fois par jour peut être envisagée.</p> <p>L'action d'ADENURIC 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 (357µmol/l).</p> <p>Un traitement préventif des crises de goutte est recommandé pendant au moins six mois (voir rubrique 4.4).</p> <p>Populations particulières</p> <p><i>Insuffisance rénale</i> Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée. 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).</p> <p><i>Insuffisance hépatique</i> 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. 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).</p>	<p>Modifications du 31/08/10 Modifications du 24/01/11 Modifications du 28/03/11 Modifications du 24/01/2012 Modifications du 24/10/12 Modifications du 16/01/2014 Modifications d'Avril 2014</p> <p>4.2 Posologie et mode d'administration</p> <p style="text-align: center;">Posologie</p> <p>La dose recommandée d'ADENURIC 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 µmol/l) après deux à quatre semaines de traitement, l'administration d'ADENURIC 120 mg une fois par jour peut être envisagée.</p> <p>L'action d'ADENURIC 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 (357µmol/l).</p> <p>Un traitement préventif des crises de goutte est recommandé pendant au moins six mois (voir rubrique 4.4).</p> <p><i>Sujet âgé</i> Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients âgés (voir rubrique 5.2).</p> <p>Populations particulières</p> <p><i>Insuffisance rénale</i> 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.</p> <p><i>Insuffisance hépatique</i> 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.</p>

<p><i>Sujet âgé</i> Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients âgés (voir rubrique 5.2).</p> <p><i>Enfant et adolescent</i> En l'absence d'expérience clinique chez l'enfant et l'adolescent, l'utilisation de fébuxostat n'est pas recommandée chez ces patients.</p> <p><i>Greffe d'organe</i> 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).</p>	<p><i>Enfant et adolescent</i><u>Population pédiatrique</u> En l'absence d'expérience clinique chez l'enfant et l'adolescent, l'utilisation de fébuxostat n'est pas recommandée chez ces patients. La sécurité et l'efficacité d'ADENURIC chez les enfants de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.</p> <p><i>Greffe d'organe</i> 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).</p> <p><u>Mode d'administration</u> Voie orale. <u>ADENURIC doit être pris par voie orale et peut être pris au cours ou en dehors des repas.</u></p>
<p>4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</p> <p><i>Affections cardio-vasculaires</i> Le traitement par fébuxostat n'est pas recommandé chez les patients atteints de cardiopathie ischémique ou d'insuffisance cardiaque congestive (voir rubrique 4.8).</p>	<p>4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</p> <p><i>Affections cardio-vasculaires</i> Le traitement par fébuxostat n'est pas recommandé chez les atients atteints de cardiopathie ischémique ou d'insuffisance cardiaque congestive (voir rubrique 4.8).</p> <p><u>Au cours des études APEX et FACT il a été observé dans le groupe fébuxostat comparativement au groupe allopurinol, il a été observé une incidence numériquement plus élevée des événements cardiovasculaires APTC (critères définis selon l'Anti-Platelet Trialists' Collaboration (APTC) rapportés par les investigateurs comprenant les décès pour cause cardiovasculaire, les infarctus du myocarde non fatals, les AVC non fatals) dans le groupe fébuxostat au cours des études pivots de phase III (égale à 1,3 événements par pour 100 patients-années contre 0,3 respectivement). Cette augmentation n'a pas été observée dans l'étude CONFIRMS (voir rubrique 5.1 pour les caractéristiques détaillées des études). Les résultats combinés des études de phase III (études APEX, FACT et CONFIRMS) ont montré une incidence des événements APTC rapportés par les investigateurs de 0,7 événement pour 100 patients-années contre 0,6 dans le groupe allopurinol. et Au cours des études d'extension à long terme, l'incidence des événements APTC rapportés par les investigateurs était de (1,4-2 événements par pour 100 patients-années dans le groupe fébuxostat contre 0,6-7 dans le groupe allopurinol)., bien qu'aucune différence statistiquement significative n'ait été observée et qu'aucune relation de cause à effet n'ait été établie avec le fébuxostat. Chez ces patients, les facteurs de risque identifiés étaient des antécédents d'athérosclérose et/ou</u></p>

d'infarctus du myocarde ou d'insuffisance cardiaque congestive.

Allergie au médicament/hypersensibilité

De rares cas de graves réactions allergiques/d'hypersensibilité, incluant un des syndromes de Stevens-Johnson pouvant être fatal, des nécrolyses épidermiques toxiques (syndrome de Lyell) et des réactions/chocs anaphylactiques aigus, ont été rapportés après commercialisation. Dans la plupart des cas, ces réactions sont survenues durant le premier mois de traitement par fébuxostat. Pour certains de ces patients, il a été rapporté une insuffisance rénale et/ou un antécédent d'hypersensibilité à l'allopurinol. Dans certains cas, les réactions graves d'hypersensibilité dont le syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome DRESS) étaient associées à de la fièvre, une atteinte hématologique, rénale ou hépatique.

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

Crise de goutte

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

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

Dépôt de xanthine

Comme avec les autres hypo-uricémiants, eChez 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

Crise de goutte

Le traitement par fébuxostat ne doit pas être instauré avant la disparition complète d'une crise de goutte. Comme avec les autres hypo-uricémiants, 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. 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. En cas de survenue d'une crise de goutte au cours du traitement, ne pas interrompre la prise de fébuxostat. Un traitement de la crise de goutte adapté à chaque patient doit être administré simultanément. La fréquence et l'intensité des crises de goutte diminuent lors de la poursuite du traitement par fébuxostat.

Dépôt de xanthine

Comme avec les autres hypo-uricémiants, 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 (voir rubrique 4.5).

Théophylline

Le fébuxostat doit être prescrit avec prudence chez les patients traités par théophylline, et la théophyllinémie doit être surveillée au début du traitement par fébuxostat (voir rubrique 4.5).

Affections hépatiques

Au cours des études cliniques de phase III, de légères anomalies du bilan hépatique ont été observées chez des patients (3,5%) 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 µUI/ml) a été observée chez des patients traités au long cours par fébuxostat (5,0%). Le fébuxostat doit être prescrit avec prudence chez les patients présentant une altération de la fonction thyroïdienne (voir rubrique 5.1).

Lactose

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

chez ces patients.

Mercaptopurine/azathioprine

L'administration du fébuxostat n'est pas recommandée chez les patients traités par mercaptopurine/azathioprine (voir rubrique 4.5). Si cette association ne peut être évitée, les patients devront être étroitement surveillés. Une diminution de la posologie de mercaptopurine ou d'azathioprine est recommandée afin d'éviter les possibles effets hématologiques (voir rubrique 4.5).

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 avec prudence chez les patients traités par théophylline sans risque d'augmentation des concentrations plasmatiques de théophylline.~~ , et la théophyllinémie ~~doit être surveillée au début du traitement par fébuxostat (voir rubrique 4.5).~~ 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 ont été observées~~ chez des patients (5,03,5%) 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 µUI/ml) a été observée chez des patients traités au long cours par fébuxostat (5,55,0%). Le fébuxostat doit être prescrit avec prudence chez les patients présentant une altération de la fonction thyroïdienne (voir rubrique 5.1).

Lactose

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

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

Mercaptopurine/azathioprine

Aucune étude d'interaction n'a été menée avec le fébuxostat, mais l'on sait que l'inhibition de la xanthine oxydase (XO) conduit à une augmentation des concentrations de mercaptopurine et d'azathioprine. En raison de son mécanisme d'action inhibiteur de la XO, l'administration concomitante de fébuxostat n'est pas recommandée.

Aucune étude d'interaction entre le fébuxostat et une chimiothérapie cytotoxique n'a été menée. Aucune donnée n'est disponible quant à la sécurité d'emploi du fébuxostat au cours d'un traitement cytotoxique.

Théophylline

Aucune étude d'interaction n'a été menée avec le fébuxostat, mais l'inhibition de la XO peut induire une élévation de la théophyllinémie (une inhibition du métabolisme de la théophylline a été décrite avec d'autres inhibiteurs de la XO). Il est recommandé d'être prudent en cas d'administration concomitante de ces deux principes actifs, et de surveiller la théophyllinémie en début de traitement par fébuxostat.

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

Mercaptopurine/azathioprine

~~Aucune étude d'interaction n'a été menée avec le fébuxostat, mais l'on sait que l'inhibition de la xanthine oxydase (XO) conduit à une augmentation des concentrations de mercaptopurine et d'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 toxicité (voir rubrique 4.4). Aucune étude d'interaction du fébuxostat avec les médicaments métabolisés par la XO n'a été menée.

Aucune étude d'interaction entre le fébuxostat et une chimiothérapie cytotoxique n'a été menée. Aucune donnée n'est disponible quant à la sécurité d'emploi du fébuxostat au cours d'un traitement cytotoxique.

Rosiglitazone / Substrats du CYP2C8

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

Théophylline

Aucune étude d'interaction chez des sujets sains n'a été menée avec le fébuxostat, mais afin d'évaluer si l'inhibition de la XO peut induire une élévation des concentrations de théophylline circulante, comme cela de la théophyllinémie (une inhibition du métabolisme de la théophylline a été décrit avec d'autres inhibiteurs de la XO. Il est recommandé d'être prudent en cas d'administration concomitante de ces deux principes actifs, et de surveiller la théophyllinémie en début de traitement par fébuxostat. 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

Naproxène et autres inhibiteurs de la glycuronidation

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

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

Inducteurs de la glycuronidation

Les inducteurs puissants des enzymes UGT peuvent accroître le métabolisme et diminuer l'efficacité du fébuxostat. Un contrôle de l'uricémie est donc recommandé une à deux semaines après le début d'un traitement par un inducteur puissant de la glycuronidation. A l'inverse, l'arrêt du traitement par un inducteur pourrait se traduire par une augmentation de la concentration plasmatique du fébuxostat.

Colchicine/indométacine/hydrochlorothiazide/warfarine

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

Aucune adaptation posologique du fébuxostat n'est nécessaire en cas d'administration concomitante d'hydrochlorothiazide.

Aucune adaptation posologique de la warfarine n'est nécessaire en cas d'administration concomitante avec le fébuxostat. Après l'instauration du traitement par fébuxostat, une surveillance de l'activité anticoagulante doit être envisagée chez les patients traités par warfarine ou par un produit similaire.

Désipramine/substrats du CYP2D6

Le fébuxostat exerce un léger effet inhibiteur du CYP2D6 *in vitro*. Lors d'une

théophylline. Aucune donnée n'est disponible concernant le fébuxostat 120 mg.

Naproxène et autres inhibiteurs de la glycuronidation

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

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

Inducteurs de la glycuronidation

Les inducteurs puissants des enzymes UGT peuvent accroître le métabolisme et diminuer l'efficacité du fébuxostat. Un contrôle de l'uricémie est donc recommandé une à deux semaines après le début d'un traitement par un inducteur puissant de la glycuronidation. A l'inverse, l'arrêt du traitement par un inducteur pourrait se traduire par une augmentation de la concentration plasmatique du fébuxostat.

Colchicine/indométacine/hydrochlorothiazide/warfarine

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

Aucune adaptation posologique du fébuxostat n'est nécessaire en cas d'administration concomitante d'hydrochlorothiazide.

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

~~Après l'instauration du traitement par fébuxostat, une surveillance de l'activité anticoagulante doit être envisagée chez les patients traités par warfarine ou par un produit similaire.~~

Désipramine/substrats du CYP2D6

<p>étude chez le volontaire sain, l'administration de 120 mg d'ADENURIC 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 <i>in vivo</i>. L'administration concomitante de fébuxostat avec d'autres substrats du CYP2D6 ne devrait donc pas nécessiter d'adaptation de la posologie de ces produits.</p> <p><i>Antiacides</i> La prise concomitante d'un antiacide 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.</p>	<p>Le fébuxostat exerce un léger effet inhibiteur du CYP2D6 <i>in vitro</i>. Lors d'une étude chez le volontaire sain, l'administration de 120 mg d'ADENURIC 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 <i>in vivo</i>. L'administration concomitante de fébuxostat avec d'autres substrats du CYP2D6 ne devrait donc pas nécessiter d'adaptation de la posologie de ces produits.</p> <p><i>Antiacides</i> La prise concomitante d'un antiacide 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.</p>
<p>4.8 Effets indésirables</p> <p>Au total, 2531 patients ont reçu au moins une dose d'ADENURIC (10 mg – 300 mg) au cours des études cliniques.</p> <p><i>Études randomisées et contrôlées de phase III</i> Au cours des études randomisées et contrôlées de phase III, plus de 1000 patients ont été traités à la dose recommandée de 80 mg ou 120 mg (536 sujets inclus dans une étude de 28 semaines et 507 sujets inclus dans une étude de 52 semaines). Les événements indésirables liés au traitement ont généralement été de sévérité légère ou modérée.</p> <p>Les événements indésirables liés au traitement (selon le jugement de l'investigateur) les plus fréquemment rapportés ont été des anomalies du bilan hépatique (3,5%), des diarrhées (2,7%), des céphalées (1,8%), des nausées (1,7%) et des éruptions (1,5%).</p> <p>Comparativement au groupe allopurinol, il a été observé une incidence plus élevée des évènements cardiovasculaires rapportés par les investigateurs dans</p>	<p>4.8 Effets indésirables</p> <p>Au total, 2531 4072 patients ont reçu au moins une dose d'ADENURIC (10 mg – 300 mg) au cours des études cliniques.</p> <p><i>Résultats combinés des Études randomisées et contrôlées de phase III</i> Au cours des études randomisées et contrôlées de phase III, plus de 1000 2500 patients ont été traités à la dose recommandée de 80 mg ou 120 mg avec des doses comprises entre 40 mg et 120 mg : 1513 sujets inclus dans une étude de 26 semaines (CONFIRMS), (536 sujets inclus dans une étude de 28 semaines (APEX) et 507 sujets inclus dans une étude de 52 semaines (FACT)). Les événements indésirables liés au traitement ont généralement été de sévérité légère ou modérée.</p> <p><i>Résumé du profil de sécurité</i></p> <p>Les événements effets indésirables liés au traitement (selon le jugement de l'investigateur) les plus fréquemment rapportés <u>au cours des études cliniques (4 072 patients traités par au moins une dose de 10 mg à 300 mg) et après commercialisation sont ont été des crises de goutte, des anomalies du bilan de la fonction hépatique (3,55,0%), des diarrhées (2,7%), des céphalées-maux de tête(1,21,8%), des nausées, (1,31,7%) et des éruptions (1,21,5%) et des oedèmes. 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, ont été observées après commercialisation.</u></p> <p>Comparativement au groupe allopurinol, il a été observé <u>dans le groupe fébuxostat</u> une incidence <u>numériquement</u> plus élevée des évènements</p>

le groupe fébuxostat au cours des études pivots de phase III (1,3 événements par 100 patients-années contre 0,3) et des études d'extension à long terme (1,4 événements par 100 patients-années contre 0,7), bien qu'aucune différence statistiquement significative n'ait été observée et qu'aucune relation de cause à effet n'ait été établie avec le fébuxostat.

Chez ces patients, les facteurs de risque identifiés ont été des antécédents d'athérosclérose et/ou d'infarctus du myocarde ou d'insuffisance cardiaque congestive.

Les événements indésirables fréquents (2: 1/100 à < 1/10), peu fréquents (2: 1/1 000 à < 1/100) et rares (2: 1/10 000 à < 1/1 000), considérés comme pouvant être liés au traitement (selon le jugement de l'investigateur), survenus dans les groupes traités par 80 mg/120 mg et rapportés à plus d'une occasion dans la population totale traitée par fébuxostat sont mentionnés ci-dessous.

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

Tableau 1 : Événements indésirables liés au traitement lors des études randomisées et contrôlées de phase III

Modifications des paramètres biologiques	<u>Peu fréquent</u> Augmentation de l'amyplasémie, diminution de la numération plaquettaire, augmentation de la créatininémie, diminution de l'hémoglobininémie, augmentation de l'urémie, augmentation des LDH, augmentation des triglycérides
Affections cardiaques	<u>Rare</u> <i>Palpitations</i>
Affections du système nerveux	<u>Fréquent</u> <i>Céphalées</i> <u>Peu fréquent</u> <i>Sensations vertigineuses, paresthésies, somnolence, altération du goût</i>
Affections gastro-intestinales	<u>Fréquent</u> <i>Diarrhées, nausées</i> <u>Peu fréquent</u> <i>Douleurs abdominales, reflux gastro-œsophagien,</i>

cardiovasculaires APTC (critères définis selon l'AntiPlatelet Trialist Collaboration APTC) rapportés par les investigateurs dans le groupe fébuxostat comprenant les décès pour cause cardiovasculaire, les infarctus du myocarde non fatals, les AVC non fatals au cours des études pivots de phase III APEX et FACT (1,3 événements par 100 patients-années contre 0,3) mais pas dans l'étude CONFIRMS, et des études d'extension à long terme (1,4 événements par 100 patients-années contre 0,7), bien qu'aucune différence statistiquement significative n'ait été observée et qu'aucune relation de cause à effet n'ait été établie avec le fébuxostat. Chez ces patients, les facteurs de risque identifiés ont été des antécédents d'athérosclérose et/ou d'infarctus du myocarde ou d'insuffisance cardiaque congestive.

Liste tabulée des effets indésirables

Les événements-effets indésirables fréquents (2: 1/100 à < 1/10), peu fréquents (2: 1/1 000 à < 1/100) et rares (2: 1/10 000 à < 1/1 000), considérés comme pouvant être liés au traitement (selon le jugement de l'investigateur), survenus dans les groupes traités par une dose comprise entre 80/40 mg et/120 mg et rapportés à plus d'une occasion dans la population totale traitée 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 : Événements Effets indésirables liés au traitement lors des études randomisées et contrôlées de phase III, des études d'extension à long terme et après commercialisation

Affections hématologiques et du système lymphatique	<u>Rare</u> Pancytopenie, <u>thrombocytopenie</u>
<u>Affections du système immunitaire</u>	<u>Rare</u> Réaction anaphylactique*, hypersensibilité médicamenteuse*
<u>Troubles endocriniens</u>	<u>Peu fréquent</u> TSH sanguine augmentée
<u>Affections oculaires</u>	<u>Rare</u> Vision trouble
Troubles du métabolisme et de la nutrition	<u>Fréquent***</u> Crises de goutte <u>Peu fréquent</u> Diabète sucré, hyperlipidémie, diminution de l'appétit, <u>prise de poids</u>

	<i>vomissements*</i> , <i>sécheresse buccale</i> , <i>dyspepsie</i> , <i>constipation</i> , <i>selles fréquentes</i> , <i>flatulences</i> , <i>gêne gastro-intestinale</i>
Affections du rein et des voies urinaires	<u>Peu fréquent</u> Lithiase rénale, hématurie, pollakiurie <u>Rare</u> Insuffisance rénale
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	<u>Fréquent</u> Éruption** <u>Peu fréquent</u> Dermatite, urticaire, prurit
Affections musculo-squelettiques et systémiques	<u>Peu fréquent</u> Arthralgie, arthrite, myalgies, crampes musculaires, douleurs musculo-squelettiques
Troubles du métabolisme et de la nutrition	<u>Peu fréquent</u> Prise de poids, augmentation de l'appétit
Affections vasculaires	<u>Peu fréquent</u> Hypertension, bouffées vasomotrices
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	<u>Peu fréquent</u> Fatigue, œdème, symptômes pseudo-grippaux <u>Rare</u> Asthénie, soif
Affections hépatobiliaires	<u>Fréquent</u> Anomalies du bilan hépatique
Affections psychiatriques	<u>Peu fréquent</u> Diminution de la libido <u>Rare</u> Nervosité, insomnie

* Les diarrhées, nausées et vomissements sont plus fréquents chez les patients traités de façon concomitante par la colchicine.

** Aucune éruption grave ni réaction sévère d'hypersensibilité n'ont été observées lors des études cliniques.

	<u>Rare</u> Perte de poids, augmentation de l'appétit, anorexie, hyperlipidémie
Affections psychiatriques	<u>Peu fréquent</u> Diminution de la libido, insomnie <u>Rare</u> Nervosité
Affections du système nerveux	<u>Fréquent</u> Céphalées Maux de tête <u>Peu fréquent</u> Sensations vertigineuses, paresthésies, hémiparésie , somnolence, altération du goût, hypoesthésie, hyposmie
Affections auditives et du labyrinthe	<u>Rare</u> Acouphènes
Affections cardiaques	<u>Peu fréquent</u> Fibrillation auriculaire, palpitations, anomalies de l'ECG
Affections vasculaires	<u>Peu fréquent</u> Hypertension, bouffées vasomotrices, bouffées de chaleur
Affections respiratoires	<u>Peu fréquent</u> Dyspnée, bronchite , infections des voies respiratoires supérieures, toux
Affections gastro-intestinales	<u>Fréquent</u> Diarrhées**, nausées <u>Peu fréquent</u> Douleurs abdominales, distension abdominale , reflux gastro-œsophagien, vomissements, sécheresse buccale, dyspepsie, constipation, selles fréquentes, flatulences, gêne gastro-intestinale <u>Rare</u> Pancréatite, ulcération de la bouche
Affections hépatobiliaires	<u>Fréquent</u> Anomalies du bilan hépatique** <u>Peu fréquent</u> Cholélithiase <u>Rare</u> Hépatite, jaunisse*, lésion du foie*
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	<u>Fréquent</u> Éruptions (incluant éruptions de type varié rapportées avec une fréquence plus faible, voir ci-dessous) <u>Peu fréquent</u> Dermatite, urticaire, prurit, décoloration de la peau , lésions cutanées , pétéchie , éruption maculaire , éruption maculo-papuleuse , éruption papuleuse

	<p><u>Rare</u> Nécrolyse épidermique toxique ('syndrome de Lyell)*, Syndrome de Stevens-Johnson*, <u>angioedème*</u>, syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome DRESS*), éruption généralisée (grave)*, érythème, éruption exfoliative, éruption folliculaire, éruption vésiculaire, éruption pustuleuse, éruption prurigineuse*, éruption érythémateuse, éruption morbilliforme, alopecie, hyperhydrose.</p>
Affections musculo-squelettiques et systémiques	<p><u>Peu fréquent</u> Arthralgie, <u>arthrite</u>, myalgies, douleurs musculo-squelettiques, faiblesse musculaire, spasmes musculaires, <u>contracture musculaire</u>, <u>bursite</u></p> <p><u>Rare</u> <u>Rhabdomyolyse*</u>, <u>Arthrite</u>, raideur articulaire, raideur musculo-squelettique</p>
Affections du rein et des voies urinaires	<p><u>Peu fréquent</u> Insuffisance rénale, lithiase rénale, hématurie, pollakiurie, <u>protéinurie</u></p> <p><u>Rare</u> <u>Néphrite tubulo-interstitielle*</u>, miction impérieuse</p>
Affections du système de reproduction et des seins	<p><u>Peu fréquent</u> Dysfonction érectile</p>
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	<p><u>Fréquent</u> <u>Oedème</u></p> <p><u>Peu fréquent</u> Fatigue, <u>oedème</u>, douleurs thoraciques, gêne dans la poitrine</p> <p><u>Rare</u> Soif</p>
Modifications des paramètres biologiques	<p><u>Peu fréquent</u> Augmentation de l'amylasémie, diminution de la numération plaquettaire, <u>diminution du nombre de globules blancs</u>, <u>diminution du nombre de lymphocytes</u>, augmentation de la créatininémie, diminution de l'hémoglobininémie, augmentation de l'urémie, augmentation de la triglycéridémie, augmentation de la cholestérolémie, diminution de l'hématocrite, augmentation de la lactate déshydrogénase dans le sang, <u>augmentation de la kaliémie</u></p> <p><u>Rare</u> Augmentation de la glycémie, allongement du temps de céphaline activée, diminution des globules rouges, augmentation des phosphatases alcalines dans le sang</p>
<p><u>* effets indésirables liés au traitement issus des données après</u></p>	

<p>Etudes d'extension en ouvert à long terme</p> <p>Au cours des études d'extension en ouvert à long terme, le nombre de patients traités par fébuxostat 80/120 mg était de 906 à 1 an, 322 à 2 ans, 57 à 3 ans et 53 à 4 ans.</p>	<p><u>commercialisation</u></p> <p>** Les diarrhées, nausées et vomissements sont plus fréquents chez les patients. Les résultats combinés des études de phase III 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.</p> <p>** Aucune éruption grave ni réaction sévère d'hypersensibilité n'ont été observées lors des études cliniques.</p> <p>*** Voir rubrique 5.1 pour l'incidence des crises de goutte dans les études de phase III randomisées contrôlées.</p> <p><u>Effets indésirables recueillis en notification spontanée</u></p> <p><u>De rares cas d'éruptions cutanées graves, d'éruptions cutanées généralisées et de réactions sévères d'hypersensibilité ont été rapportés après la commercialisation. Dans la plupart des cas, ces réactions sont survenues durant le premier mois de traitement par fébuxostat. Pour certains de ces patients, mais pas tous, il a été rapporté un antécédent de réaction d'hypersensibilité à l'allopurinol.</u></p> <p><u>Description des événements indésirables spécifiques</u></p> <p><u>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 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 thrombocytopenie 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).</u></p> <p><u>Des crises de goutte ont été fréquemment 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.</u></p> <p><u>Comme pour les autres hypouricémiants, une prophylaxie des crises de goutte est recommandée (voir rubriques 4.2 et 4.4).</u></p> <p><u>Études d'extension en ouvert à long terme</u></p> <p><u>Au cours des études d'extension en ouvert à long terme (1143 patients), le nombre de patients traités par fébuxostat 40/80/120 mg était de 906-909 à 1 an, 322-781 à 2 ans, 57-348 à 3 ans et 53-60 à 4 ans. Les événements indésirables liés au traitement</u></p>
--	--

Les événements indésirables liés au traitement survenus lors de ces extensions d'études à long terme ont été similaires à ceux observés au cours des études de phase III (voir tableau 1). Les plus fréquents (selon le jugement de l'investigateur) ont été des cas d'anomalies de la fonction hépatique, de diarrhées, de céphalées, d'éruption et d'hypertension

Les événements indésirables suivants liés au traitement ont été rapportés plus d'une fois dans la population totale traitée par fébuxostat et ont été décrits comme peu fréquents chez les sujets recevant le fébuxostat 80/120 mg lors des études d'extension à long terme (jusqu'à quatre ans, exposition > 1 900 patients-années). Les événements indésirables liés au traitement qui n'ont pas été rapportés ou ont été rapportés à une fréquence plus faible à ces doses lors des études pivots de phase III sont les suivants
: diabète, hyperlipémie, insomnie, hypoesthésies, anomalie à l'ECG, toux, dyspnée, décoloration cutanée, lésion cutanée, bursite, protéinurie, insuffisance rénale, dysfonction érectile, augmentation de la kaliémie, augmentation du taux sanguin de TSH, diminution de la numération lymphocytaire, diminution de la numération leucocytaire

~~survenus lors de ces extensions d'études à long terme ont été similaires à ceux observés au cours des études de phase III (voir tableau 1). Les plus fréquents (selon le jugement de l'investigateur) ont été des cas d'anomalies de la fonction hépatique, de diarrhées, de céphalées, d'éruption et d'hypertension et d'œdème.~~

~~Les événements indésirables suivants liés au traitement ont été rapportés plus d'une fois dans la population totale traitée par fébuxostat et ont été décrits comme peu fréquents chez les sujets recevant le fébuxostat 40/80/120 mg lors des études d'extension à long terme (jusqu'à quatre-cinq ans, exposition > 1 900 2660 patients-années). Les événements indésirables liés au traitement qui n'ont pas été rapportés ou ont été rapportés à une fréquence plus faible à ces doses lors des études pivots dans les résultats combinés des études de phase III sont les suivants : diabète, hyperlipémie, arthrite, raideur usculaire, hyposmie, hémiparésie, insomnie, hypoesthésies, anomalie à l'ECG, toux, dyspnée, décoloration cutanée, lésion cutanée, bursite, protéinurie, pétéchie, insuffisance rénale, dysfonction érectile, augmentation de la kaliémie, augmentation du taux sanguin de TSH, diminution de la numération lymphocytaire, diminution de la numération leucocytaire.~~

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 de déclaration – voir Annexe V.

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Groupe pharmacothérapeutique : Inhibiteurs de la synthèse d'acide urique, code ATC : M04AA03

Mécanisme d'action

L'acide urique est le produit final du métabolisme des purines chez l'homme et résulte de la cascade hypoxanthine → xanthine → acide urique. Ces deux étapes sont catalysées par la xanthine oxydase (XO). Le fébuxostat est un dérivé 2-arylthiazole qui exerce son effet thérapeutique de diminution de l'uricémie en inhibant sélectivement la XO. Le fébuxostat est un inhibiteur non purinique puissant et sélectif de la XO (NP-SIXO). In vitro, sa constante d'inhibition K_i est inférieure à une nanomole. 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).

Résultats des études cliniques

L'efficacité d'ADENURIC a été démontrée au cours de deux études pivots de phase III (études APEX et FACT décrites ci-dessous) menées chez 1832 patients présentant une hyperuricémie et une goutte. Au cours de ces 2 études, ADENURIC a démontré sa supériorité vis à vis de l'allopurinol pour diminuer et maintenir l'uricémie. Le critère principal d'efficacité au cours de ces études était la proportion des patients présentant une uricémie < 6,0 mg/dl (357 µmol/l) au cours des 3 dernières mesures mensuelles. 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 III 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 : placebo (n=134), ADENURIC 80 mg une fois par jour (n=267), ADENURIC 120 mg une fois par jour (n=269), ADENURIC 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

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Groupe pharmacothérapeutique : Uricosurique Inhibiteurs de la synthèse d'acide urique, code ATC : M04AA03

Mécanisme d'action

L'acide urique est le produit final du métabolisme des purines chez l'homme et résulte de la cascade hypoxanthine → xanthine → acide urique. Ces deux étapes sont catalysées par la xanthine oxydase (XO). Le fébuxostat est un dérivé 2-arylthiazole qui exerce son effet thérapeutique de diminution de l'uricémie en inhibant sélectivement la XO. Le fébuxostat est un inhibiteur non purinique puissant et sélectif de la XO (NP-SIXO). In vitro, sa constante d'inhibition K_i est inférieure à une nanomole. 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 clinique et sécurité

L'efficacité d'ADENURIC 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 ~~4832~~ 4101 patients présentant une hyperuricémie et une goutte. ~~Au cours de ces 2 études~~ Dans chacune des études pivot de phase 3, ADENURIC a démontré sa supériorité vis à vis de l'allopurinol pour diminuer et maintenir l'uricémie. Le critère principal d'efficacité au cours ~~de ces~~ études APEX et FACT était la proportion des patients présentant une uricémie < 6,0 mg/dl (357 µmol/l) au cours des 3 dernières mesures mensuelles. Au cours de l'étude additionnelle de phase III CONFIRMS, dont les résultats ont été obtenus après l'octroi de l'AMM, 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 III 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 : placebo (n=134), ADENURIC 80 mg une fois par jour (n=267), ADENURIC 120 mg une fois par jour (n=269), ADENURIC 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

(deux fois la plus forte dose recommandée) a été étudiée pour évaluer la tolérance.

L'étude APEX a démontré la supériorité statistiquement significative d'ADENURIC 80 mg une fois par jour et d'ADENURIC 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 µmol/l) (voir tableau 2 et figure 1).

Étude FACT : L'étude FACT (Febuxostat Allopurinol Controlled Trial) est une étude de phase III 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 : ADENURIC 80 mg une fois par jour (n=256), ADENURIC 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 d'ADENURIC 80 mg une fois par jour et d'ADENURIC 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 µmol/l).

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

Tableau 2

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

Etude	ADENURIC 80 mg 1x/jour	ADENURIC 120 mg 1x/jour	Allopurino 300 100 mg 1x/jour
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)

¹Les 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 d'ADENURIC a été rapide et persistante. Une réduction de l'uricémie sous le seuil de 6,0 mg/dl (357 µmol/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 études pivots de phase III.

fébuxostat (deux fois la plus forte dose recommandée) a été étudiée pour évaluer la tolérance.

L'étude APEX a démontré la supériorité statistiquement significative d'ADENURIC 80 mg une fois par jour et d'ADENURIC 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 µmol/l) (voir tableau 2 et figure 1).

Étude FACT : L'étude FACT (Febuxostat Allopurinol Controlled Trial) est une étude de phase III 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 : ADENURIC 80 mg une fois par jour (n=256), ADENURIC 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 d'ADENURIC 80 mg une fois par jour et d'ADENURIC 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 µmol/l).

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

Tableau 2

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

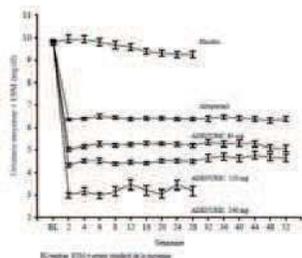
Etude	ADENURIC 80 mg 1x/jour	ADENURIC 120 mg 1x/jour	Allopurino 300 100 mg 1x/jour
APEX (28 semaines)	* 48% (n=262)	*, # 65% (n=269)	22% (n=268)
FACT (52 semaines)	* 53% (n=255)	* 62% (n=250)	21% (n=251)
Résultats regroupés	* 51% (n=517)	*, # 63% (n=519)	22% (n=519)

¹Les 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 d'ADENURIC a été rapide et persistante. Une réduction de l'uricémie sous le seuil de 6,0 mg/dl (357 µmol/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 III.

Figure 1 : Uricémie moyenne au cours des études de phase III combinées

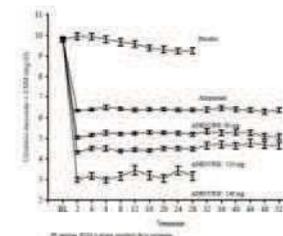


Note : 509 patients ont reçu l'allopurinol à raison de 300 mg 1x/jour ; 10 patients dont la créatininémie était > 1,5 et < 2.0 mg/dl ont reçu 100 mg 1x/jour (10 patients sur 268 dans l'étude APEX). La dose de 240 mg a été utilisée pour évaluer la tolérance du fébuxostat à une dose deux fois supérieure à la dose maximale recommandée).

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 ADENURIC 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 groupes 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).

Figure 1 : Uricémie moyenne au cours des études pivots de phase III (résultats combinées)



Note : 509 patients ont reçu l'allopurinol à raison de 300 mg 1x/jour ; 10 patients dont la créatininémie était > 1,5 et < 2.0 mg/dl ont reçu 100 mg 1x/jour (10 patients sur 268 dans l'étude APEX). La dose de 240 mg 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 III, 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 ADENURIC 40 mg une fois par jour (n = 757), groupe ADENURIC 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 µmol/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 ADENURIC 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 groupes 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

<p>Critère principal dans le sous-groupe des patients présentant une uricémie 10 mg/dl</p> <p>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 a été atteint sous ADENURIC 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 groupes allopurinol 300 mg/100 mg une fois par jour et 0% dans le groupe placebo.</p> <p>Critères cliniques : proportion de patients ayant nécessité un traitement de la crise de goutte ou ayant présenté une modification de la taille des tophi</p> <p>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 48 – 52).</p>	<p>groupe fonction rénale normale et 55% dans le groupe dysfonction rénale sévère).</p> <p><u>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 au deçà de 6 mg/dl.</u></p> <p>Critère principal dans le sous-groupe des patients présentant une uricémie 10 mg/dl</p> <p>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 a été atteint sous ADENURIC 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 groupes allopurinol 300 mg/100 mg une fois par jour et 0% dans le groupe placebo.</p> <p><u>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.</u></p> <p>Critères cliniques : proportion de patients ayant nécessité un traitement de la crise de goutte ou ayant présenté une modification de la taille des tophi</p> <p><u>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 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.</u></p> <p>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 4948 – 52).</p>
---	---

Les données recueillies pendant 2 ans au cours de l'étude de phase III d'extension en ouvert ont montré que le maintien d'une uricémie < 6 mg/dl (< 357 µmol/l) permet une diminution de l'incidence des crises de goutte, puisqu'un traitement pour une crise de goutte s'est avéré nécessaire chez moins de 3% des sujets au bout de 16 à 24 mois (c'est-à-dire que plus de 97% des patients n'ont pas été traités pour une crise de goutte pendant cette période). Ce résultat a été associé à une réduction de la taille des tophi aboutissant à une disparition totale chez 54% des sujets au bout de 24 mois.

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 III, 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 III (APEX ou FACT). Au total 1 086 patients ont été inclus : groupe ADENURIC 80 mg une fois par jour (n = 649), groupe ADENURIC 120 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 32 ans au cours de l'étude de phase III d'extension en ouvert ont montré que le maintien d'une uricémie < 6 mg/dl (< 357 µmol/l) permet une diminution de l'incidence des crises de goutte, puisqu'un traitement pour une crise de goutte s'est s'étant avéré nécessaire chez moins de 34% des patients/sujets au bout de 16 à 24 mois (c'est-à-dire que plus de 97,96% des patients n'ont pas été traités pour une crise de goutte pendant cette période) entre les 16^{ème} et 24^{ème} mois et entre les 30^{ème} et 36^{ème} mois.

Ce résultat a été associé à une réduction de la taille des tophi aboutissant à une disparition totale chez 54% des sujets au bout de 24 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 II 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-00M04. 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 µmol/l) à la dernière

Au cours des études cliniques de phase III, de légères anomalies du bilan hépatique ont été enregistrées chez des patients (3,5%) traités par le fébuxostat. Ce pourcentage a été similaire à celui rapporté avec l'allopurinol (3,6%) (voir rubrique 4.4). Au cours des études d'extension ouvertes à long terme, une augmentation du taux de TSH (>5,5 µUI/ml) a été constatée chez des patients traités au long cours par le fébuxostat (5,0%) et par l'allopurinol

L'exposition totale à ADENURIC lors des études pivots de phase III et des études d'extension à long terme a été supérieure à 2 700 patients-années.

visite était supérieure à 80% (de 81 à 100%) pour chacune des doses de fébuxostat.

Au cours des études cliniques de phase III, de légères anomalies du bilan hépatique ont été enregistrées chez des patients (~~3,55~~ %) traités par le fébuxostat. Ce pourcentage a été similaire à celui rapporté avec l'allopurinol (~~3,64,2~~%) (voir rubrique 4.4). Au cours des études d'extension ouvertes à long terme, une augmentation du taux de TSH (>5,5 µUI/ml) a été constatée chez des patients traités au long cours par le fébuxostat (~~5,50~~%) et par l'allopurinol (5,8%) (voir rubrique 4.4).

~~L'exposition totale à ADENURIC lors des études pivots de phase III et des études d'extension à long terme a été supérieure à 2 700 patients-années.~~