

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE AVIS 22 JANVIER 2020

febuxostat
ADENURIC 80 mg et 120 mg, comprimé pelliculé

Maintien du remboursement

► L'essentiel

Avis favorable au maintien du remboursement dans le traitement de l'hyperuricémie chronique.

La Commission réévaluera ADENURIC (febuxostat) sur la base des résultats de l'étude européenne de tolérance cardiovasculaire attendus pour septembre 2020.

► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

ADENURIC n'est indiqué dans le traitement de l'hyperuricémie chronique que dans les cas où un dépôt d'urate s'est déjà produit.

ADENURIC est un traitement de 2^{ème} intention chez les patients en échec ou intolérants à l'allopurinol.

ADENURIC n'est pas recommandé en cas de pathologie ischémique ou d'insuffisance cardiaque congestive et doit être évité chez les patients avec un risque cardiovasculaire à moins qu'il n'y ait pas d'autres alternatives de traitement.

01 CONTEXTE

Examen des spécialités ADENURIC (fèbuxostat) réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 06/11/2014.

Pour rappel ADENURIC a obtenu une AMM centralisée en avril 2008 dans le « *traitement de l'hyperuricémie chronique dans les cas où un dépôt d'urate s'est déjà produit [...]* ». Dans son dernier avis de renouvellement d'inscription du 3 juin 2015¹, la Commission a considéré que le SMR d'ADENURIC était important dans cette indication.

ADENURIC 120 mg a également fait l'objet d'une extension d'indication le 8 avril 2015 dans la prise en charge de l'hyperuricémie chez les adultes traités par chimiothérapie pour des hémopathies malignes et à risque de syndrome de lyse tumorale. A ce jour, le laboratoire n'a pas sollicité le remboursement dans cette nouvelle indication.

A noter qu'en juillet 2019, en accord avec l'Agence Européenne du Médicament (EMA) et sous l'autorité de l'Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des produits de santé (ANSM), les titulaires d'autorisations de mise sur le marché des spécialités contenant du fèbuxostat ont informé les prescripteurs, via une lettre aux professionnels de santé (DHPC)², **du risque accru de mortalité cardiovasculaire et de mortalité toutes causes chez les patients traités par fèbuxostat et présentant des antécédents de maladie cardiovasculaire majeure**. Ces informations sont basées sur les résultats de l'étude CARES³, une étude de phase IV réalisée aux États-Unis, au Canada et au Mexique, évaluant la sécurité cardiovasculaire du fèbuxostat par rapport à l'allopurinol.

La HAS a demandé au laboratoire de fournir le rapport final de l'étude CARES ainsi que les conclusions du PRAC qui n'avaient initialement pas été versées au dossier. Ces données seront donc analysées dans le présent avis de renouvellement d'inscription.

Pour rappel, le risque cardiovasculaire sous fèbuxostat est connu depuis l'AMM d'ADENURIC, il a été pris en compte dans le RCP initial du médicament et dans les précédentes évaluations de la Commission^{1,4,5}. La spécialité ADENURIC n'est en effet pas recommandée en cas de pathologie ischémique ou d'insuffisance cardiaque congestive.

A noter qu'une réévaluation d'ADENURIC est prévue par la Commission comme mentionné dans ses précédents avis^{4,5}. La Commission est en attente des résultats de l'étude européenne FAST⁶ de phase IV de tolérance cardiovasculaire chez des patients ayant une hyperuricémie chronique et un facteur de risque cardiovasculaire. L'étude FAST, requise par l'EMA lors de l'octroi de l'AMM initiale, est toujours en cours. Les résultats sont attendus pour septembre 2020.

¹ HAS. Avis de la commission de la Transparence du 3 juin 2015 pour le renouvellement d'inscription d'ADENURIC. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-13680_ADENURIC_PIS_RI_Avis1_CT13680.pdf

² ANSM. Informations sécurité patients. Fébuxostat : risque accru, chez les patients traités par fèbuxostat et présentant des antécédents de maladie cardiovasculaire majeure, de mortalité cardiovasculaire et de mortalité toutes causes confondues (étude CARES). Lettre aux professionnels de santé. Juillet 2019. Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Febuxostat-risque-accrue chez-les-patients-traites-par-febuxostat-et-presentant-des-antecedents-de-maladie-cardiovasculaire-majeure-de-mortalite-cardiovasculaire-et-de-mortalite-toutes-causes-confondues-etude-CARES-Lettre-aux-professionnels-de-sante>

³ White WB. et al. CARES investigators. Cardiovascular safety of febuxostat or allopurinol in patients with gout. N Engl J Med. 2018; 378(13): 1200-1210.

⁴ HAS. Avis de la commission de la Transparence du 24 juin 2009 pour l'inscription d'ADENURIC. Disponible sur : <https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2009-07/adenuric - ct-6315.pdf>

⁵ HAS. Avis de la commission de la Transparence du 11 avril 2012 pour la réévaluation d'ADENURIC. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2012-05/adenuric_11042012_avis_ct12188.pdf

⁶ MacDonald TM. et al. Protocol of the Febuxostat versus Allopurinol Streamlined Trial (FAST): a large prospective, randomized, open, blinded endpoint study comparing the cardiovascular safety of allopurinol and febuxostat in the management of symptomatic hyperuricaemia. BMJ Open. 2014; 4(7): e005354

02 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

ADENURIC 80 mg et 120 mg

« **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. »

ADENURIC 120 mg

« **Prévention et traitement de l'hyperuricémie, chez les patients adultes traités par chimiothérapie pour des hémopathies malignes et à risque intermédiaire ou à haut risque de Syndrome de Lyse Tumorale (TLS). »⁷**

03 POSOLOGIE

« **Goutte** : 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 (357 µmol/L).

Un traitement préventif des crises de goutte est recommandé pendant au moins six mois (voir rubrique 4.4 du RCP). »

04 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

► **Évaluation initiale du 24 juin 2009**

La commission de la Transparence a évalué ADENURIC (fébuxostat) dans le cadre de son inscription sur les listes des spécialités remboursables aux assurés sociaux et agréés aux collectivités le 24 juin 2009 dans l'indication : « *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)* ». Le SMR a été jugé important et une ASMR mineure (IV) dans la stratégie thérapeutique reposant sur l'allopurinol avait été reconnue à ADENURIC compte tenu de la démonstration de sa supériorité par rapport à l'allopurinol en termes de normalisation de l'uricémie en dessous du seuil de 60 mg/l. Cette efficacité avait aussi été démontrée chez les patients ayant une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine comprise entre 60 et 89 ml/min) à modérée (clairance de la créatinine comprise entre 30 et 59 ml/mn).

Concernant la place dans la stratégie thérapeutique, l'avis indiquait qu'ADENURIC :

- N'est pas recommandé en cas de pathologie ischémique ou d'insuffisance cardiaque congestive.
- Peut constituer une alternative intéressante à l'allopurinol notamment :
 - Chez les patients ayant une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine comprise entre 60 et 89 ml/mn) à modérée (clairance de la créatinine comprise entre 30 et 59 ml/min). En effet, contrairement à l'allopurinol, aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez ces patients. Dans l'étude CONFIRMS réalisée chez plus de 1 000 patients ayant une insuffisance rénale légère à modérée, la supériorité du fébuxostat 80 mg par rapport à l'allopurinol 300/200 mg/j a été démontrée. Des résultats similaires ont été observés dans un sous-groupe de l'étude

⁷ Indication non évaluée par la CT car le remboursement n'a pas été sollicité par le laboratoire.

- APEX. Cependant, l'efficacité et la tolérance du fébuxostat n'ont pas été évaluées en cas d'insuffisance rénale sévère ;
- Chez les patients intolérants à l'allopurinol. Mais son efficacité n'a pas été évaluée dans cette population.
- Et que l'on ne dispose pas de donnée chez les patients ayant reçu une greffe d'organe, ni chez ceux ayant une lithiase urique.

Concernant le risque cardiovasculaire, l'avis indiquait que, bien qu'aucune relation de cause à effet n'ait été établie, un nombre plus important de décès d'origine cardiovasculaire et d'effets indésirables cardio-vasculaires (infarctus non fatal et AVC non fatal) avait été observé chez les patients traités par fébuxostat comparativement à ceux traités par allopurinol dans certaines études. D'où une mise en garde spéciale dans le RCP en cas de pathologie ischémique ou d'insuffisance cardiaque congestive et une demande émanant de l'EMA de réalisation d'une étude visant à étudier le risque cardiovasculaire du fébuxostat versus l'allopurinol en situation de pratique courante (FAST^{Erreur ! Signet non défini.}).

La Commission de la transparence avait alors indiqué qu'elle réévaluerait ADENURIC dès que les résultats de cette étude seraient disponibles.

► Réévaluation du 11 avril 2012

La commission de la Transparence a réévalué la place dans la stratégie thérapeutique d'ADENURIC (fébuxostat) le 11 avril 2012. Le Département de Pharmacovigilance de l'AFSSAPS avait en effet informé la Haute Autorité de Santé de la mise en évidence de réactions d'hypersensibilité graves chez des patients traités par fébuxostat, qui pour certaines sont survenues chez des patients ayant soit des antécédents d'hypersensibilité à l'allopurinol, soit une insuffisance rénale. Ces données issues de la notification spontanée ont donné lieu à plusieurs modifications du RCP :

- Le 28 mars 2011, la rubrique effets indésirables a en effet été modifiée pour rajouter les réactions d'hypersensibilité graves et les éruptions cutanées issues de l'expérience post-commercialisation (les PSUR 3 et 4 couvrant la période d'avril 2009 à avril 2010 ont mis en évidence 165 cas de réactions d'hypersensibilité dont 14 cas étaient graves. Un antécédent d'hypersensibilité à l'allopurinol a été retrouvé dans 41% des cas et une insuffisance rénale dans 24 % des cas).
- Le 24 janvier 2012, le RCP a de nouveau été modifié pour ajouter le risque de réactions d'hypersensibilité dans la rubrique mise en garde et pour compléter la rubrique effet indésirables (ces modifications faisaient suite à l'évaluation du PSUR 5 couvrant la période du 21 octobre 2009 au 20 Avril 2010, qui avait fait apparaître 86 nouveaux cas d'hypersensibilité avec une insuffisance rénale dans 14% des cas et un antécédent d'hypersensibilité à l'allopurinol dans 20 % des cas).

Concernant la place dans la stratégie thérapeutique, l'avis indiquait en plus de l'avis précédent quel les données issues de l'expérience post-commercialisation de 2 ans d'ADENURIC ont mis en lumière des réactions d'hypersensibilité graves et qu'ADENURIC n'est indiqué dans le traitement de l'hyperuricémie chronique que dans les cas où un dépôt d'urate s'est déjà produit.

05 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

05.1 Efficacité

A l'appui de sa demande le laboratoire a déposé de nouvelles données d'efficacité. Celles-ci reposent sur les résultats d'une méta analyse qui avait pour objectif d'évaluer l'efficacité et la tolérance des traitements utilisés dans la prise en charge de la goutte⁸. Considérant les réserves méthodologiques de cette méta-analyse (méta-analyse sur données résumées, hétérogénéité en termes d'études incluses, intégration d'analyses en sous-groupes, comparabilité des groupes non

⁸ Borghi C. et al. Urate lowering therapies in the treatment of gout: a systematic review and meta-analysis. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2016; 20(5): 983-92.

évaluée, hétérogénéité en termes de patients et de dosages utilisés...), les résultats ne peuvent être considérés autrement que de manière exploratoire et ne seront par conséquent pas décrits.

05.2 Tolérance

► Le laboratoire a fourni de nouvelles données de tolérance qui reposent essentiellement sur les résultats de l'étude de phase IV CARES de sécurité cardiovasculaire versus allopurinol, demandée par la FDA (*Food and Drug Administration*) lors de son autorisation initiale.

Méthode :

Référence	Etude CARES (TMX-67-301) <i>White WB. et al. CARES investigators. Cardiovascular safety of febuxostat or allopurinol in patients with gout. N Engl J Med. 2018 ; 378(13): 1200-1210.</i>
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT01101035
Type d'étude	Etude de phase IV, de non infériorité, multicentrique, internationale, randomisée, contrôlée versus comparateur actif, et menée en double aveugle
Objectif principal de l'étude	Démontrer la non infériorité du febuxostat par rapport à l'allopurinol en termes de risque de survenue d'événement cardiovasculaire majeur (MACE) chez des patients atteints de goutte avec des antécédents de maladie cardiovasculaire.
Date et durée de l'étude	Début du recrutement (1 ^{ère} patient inclus) : 23 avril 2010 Durée de l'étude : Avril 2010 à mai 2017
Cadre de l'étude	L'étude a été conduite dans 320 centres dans 3 pays (275 centres aux Etats-Unis, 12 centres au Canada et 33 centres au Mexique)
Schéma de l'étude	<p style="text-align: center;">Double-Blind Treatment Period (10.5 years)</p> <p>Des visites de suivi ont été prévues lors de la sélection, lors de la randomisation ainsi que durant le traitement aux semaines 2, 4, 6, 8, 10, 12 et 24 puis tous les 6 mois. Les patients de plus de 65 ans ou avec une fonction rénale altérée ont également été suivis aux mois 9 et 15. Une période de wash-out a été instaurée pendant 14 jours avant le début du traitement pour les patients sous traitement hypouricémiant. Le traitement (febuxostat ou allopurinol) était donné pendant 10,5 ans. Un traitement préventif des crises de goutte était donné durant les 6 premiers mois de l'étude.</p>
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Hommes ≥ 50 ans et femmes ≥ 55 ans (au moins 2 ans après la ménopause) ; - Diagnostic de goutte conformément aux critères de l'<i>American Rheumatism Association</i> (ARA)⁹ ; - Antécédents de maladie cardiovasculaire ou cérébro-vasculaire sévère documenté incluant : infarctus du myocarde (IDM), hospitalisation pour angor instable, procédure de revascularisation coronaire ou cérébrale, accident vasculaire cérébraux (AVC), hospitalisation pour accident ischémique transitoire, maladie vasculaire périphérique (index de pression à la cheville ≤0,6, revascularisation et / ou antécédents documentés de claudication intermittente), diabète avec complications microvasculaires ou

⁹ Selon les critères de l'ARA (*American Rheumatism Association*) le diagnostic de goutte est posé en présence de cristaux d'urate dans le liquide articulaire et/ou en présence d'un tophus constitué de cristaux d'urate diagnostiqué (chimiquement ou par microscopie en lumière polarisée) et/ou en présence d'au moins 6 des 11 critères suivants : plus d'un accès d'arthrite aiguë, développement maximal d'inflammation articulaire en 24 heures, présentation mono-articulaire, douleur ou gonflement de la 1^{ère} articulation métatarso-phalangienne, accès inflammatoire unilatéral de la 1^{ère} articulation métatarso-phalangienne, accès inflammatoire unilatéral du tarse, tophus (documenté ou suspecté), hyperuricémie, gonflement articulaire asymétrique d'une articulation à la radiographie, sans érosion sur une radiographie, culture bactériologique négative du liquide synovial lors d'un accès.

	<ul style="list-style-type: none"> macrovasculaires (rétinopathie, neuropathie, néphropathie, maladies vasculaires des petits vaisseaux) ; Uricémie $\geq 7,0 \text{ mg/dl}$ ou $\geq 6,0 \text{ mg/dl}$ chez les patients présentant une goutte non contrôlée (≥ 1 accès aigus de goutte au cours des derniers 12 mois et/ou présence d'un tophus) après 1 à 3 semaines d'arrêt des traitements hypo-uricémiant (washout).
Principaux critères de non inclusion	<ul style="list-style-type: none"> Diagnostic d'hyperuricémie secondaire ; Historique de xanthinurie ; Traitements par hypo-uricémiant (allopurinol, fébuxostat et probénécide) ou par un traitement non autorisé dans les 7 jours précédant la randomisation ; Hypersensibilité avérée au fébuxostat ou à l'allopurinol ou à l'un de leurs excipients ; Ulcère gastrique actif ; Antécédents de cancer (à l'exception des carcinomes basocellulaires de la peau) dans les 5 dernières années ; IDM ou AVC au cours des 60 jours précédant l'inclusion ; Transaminases hépatiques > 2 fois à la limite supérieure de la norme au cours de la période de screening ; Administration d'un médicament expérimental dans les 30 jours précédant l'inclusion ; Clairance à la créatinine (ClCr) $< 30 \text{ ml/min}$; Antécédents d'infection par hépatite B, hépatite C ou VIH.
Méthode de randomisation	<p>Les patients ont été randomisés (ratio d'allocation 1 :1) pour recevoir fébuxostat ou allopurinol.</p> <p>La randomisation était centralisée et stratifiée sur la fonction rénale (fonction rénale normale ou insuffisance rénale légère [ClCr $\geq 60 \text{ ml/min}$] vs. insuffisance rénale modérée [$60 \text{ ml/min} > \text{ClCr} \geq 30 \text{ ml/min}$]).</p>
Traitements à l'étude	<p>Groupe fébuxostat : fébuxostat (ADENURIC) 40 mg 1x/jour, voie orale. Dose augmentée à 80 mg/jour si uricémie $\geq 6,0 \text{ mg/dl}$ après les 2 premières semaines de traitement</p> <p>Groupe allopurinol :</p> <ul style="list-style-type: none"> <i>ClCr $\geq 60 \text{ mg/dl}$: Allopurinol 300 mg 1x/jour, voie orale. Dose augmentée par paliers de 100 mg tous les mois jusqu'à 600 mg/jour si uricémie $\geq 6,0 \text{ mg/dl}$,</i> <i>60 ml/min > ClCr $\geq 30 \text{ ml/min}$: Allopurinol 200 mg 1x/jour, voie orale. Dose augmentée par paliers de 100 mg tous les mois jusqu'à 400 mg/jour si uricémie $\geq 6,0 \text{ mg/dl}$.</i>
Traitements concomitants	<p>Traitements préventifs de la crise de goutte :</p> <ul style="list-style-type: none"> Colchicine 0,6 mg 1x/jour En cas d'intolérance à la colchicine et si ClCr $\geq 50 \text{ ml/min}$: naproxène 250 mg 2x/jour + Lansoprazole 15 mg 1x/jour <p>Le traitement préventif était donné pendant les 6 premiers mois de traitement. Si les patients étaient sous traitement hypo-uricémiant à l'inclusion, ce traitement devait être arrêté et le traitement préventif était débuté 7 jours avant la randomisation.</p>
Critère de jugement principal composite	<p>Délai entre la randomisation et le premier événement cardiovasculaire majeur (MACE) incluant :</p> <ul style="list-style-type: none"> Décès cardiovasculaire ; Infarctus du myocarde (IDM) non fatal ; Accident vasculaire cérébral (AVC) non fatal ; Et angor instable nécessitant une revascularisation coronaire en urgence.
Principaux critères de jugement secondaires exploratoires de tolérance	<ul style="list-style-type: none"> Délai entre la randomisation et le premier événement cardiovasculaire majeur selon l'APTC (<i>Antiplatelet Trialists' Collaborative</i>) incluant : <ul style="list-style-type: none"> Décès cardiovasculaire ; Infarctus du myocarde (IDM) non fatal ; Accident vasculaire cérébral (AVC) non fatal ; Délai entre la randomisation et chaque événement définit dans le critère de jugement principal composite MACE Délai entre la randomisation et le décès toute causes confondues
Taille de l'échantillon	<p>Considérant, un taux annuel de MACE de 2,8 %, une durée de participation de 5 ans maximum et un taux de perdus de vue de 10 %, 624 événements MACE étaient planifiés dans cette étude.</p> <p>Un total de 7 500 patients (3 750 dans chaque groupe) devait être inclus afin de démontrer avec une puissance de 90 % la non-infériorité du fébuxostat par rapport à l'allopurinol sur le critère de jugement principal composite (marge de non infériorité à 1,3), au risque au risque d'erreur alpha unilatéral de 2,5 % et considérant un Hazard Ratio (HR) estimé à 1,0.</p>
Méthode d'analyse des résultats	<p>Analyses des données</p> <p>L'analyse finale de cette étude devait être conduite quand 624 événements de MACE étaient survenus. À cette date, toutes les données de tolérance et d'efficacité ont été analysées, en fonction de la quantité de données disponibles.</p> <p>Trois analyses intermédiaires ont été réalisées, à 25 % (n=156), 50 % (n=312) et 75 % (n=468) du nombre d'événements total prévu.</p>

Populations d'analyses

Les analyses ont été conduites sur la population FAS (*Full Analysis Set*) définie comme l'ensemble des patients randomisés dans l'étude CARES et qui ont reçu au moins 1 dose de traitement. Les patients chez qui un événement était répertorié après l'arrêt du traitement étaient comptabilisés dans leur groupe de randomisation.

Méthode d'analyse des critères de jugement

La non infériorité du fébuxostat par rapport à l'allopurinol pouvait être conclue sur le critère de jugement principal si la limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95 % du HR était inférieure à 1,3.

Les critères de jugement secondaires ont fait l'objet d'analyses de supériorité.

Des modèles de Cox à risques proportionnels, stratifiés en fonction de la fonction rénale initiale, ont été utilisés pour analyser le délai de survenue des critères de jugement principal et secondaires en calculant un Hazard Ratio. Les courbes ont été tracées par la méthode de Kaplan-Meier.

Des analyses exploratoires en sous-groupe ont été réalisées sur le critère de jugement principal composite et sur les critères de jugement secondaires. La taille de l'effet (fébuxostat vs allopurinol) a été calculée au sein de chaque sous-groupe, avec une évaluation de l'homogénéité au sein des sous-groupes à l'aide du test de Cochran – Mantel – Haenszel.

Des analyses de sensibilité ont été menées en excluant les événements apparus après l'arrêt du traitement ou au moins 30 jours après l'arrêt du traitement.

Contrôle du risque alpha

Les analyses intermédiaires ont été réalisée en prenant en compte une fonction de dépense du risque alpha de Lan-DeMets O'Brien-Fleming due aux analyses multiples.

Une hiérarchisation des critères secondaires n'a pas été mise en place. Concernant les critères secondaires, aucun contrôle du risque alpha dû à la multiplicité des tests ne semble avoir été mis en place. Ceux-ci ne peuvent donc être considérés autrement que de manière exploratoire.

Résultats :

► Effectifs

Au total, 6 198 patients ont été inclus dans l'étude dont 8 n'ont pas reçu de traitement. La population FAS était donc constituée de 6 190 patients (3098 dans le groupe fébuxostat vs. 3092 dans le groupe allopurinol)

► Caractéristiques des patients

Les caractéristiques démographiques et cliniques des patients étaient comparables entre les groupes. Il s'agissait en majorité d'hommes (environ 84 %), d'âge médian 64,5 ans, d'origine caucasienne dans près de 70 % des cas et avec un Indice de Masse Corporelle (IMC) moyen de 33,5 kg/m² traduisant un surpoids voire une obésité. Les patients étaient atteints de goutte depuis presque 12 ans en moyenne avec une uricémie moyenne de 8,7 mg/dl. Conformément aux critères d'inclusions, les patients avaient tous des antécédents cardiovasculaires. A noter que plus de 92 % de patients étaient atteints d'hypertension et que 87 % d'entre eux étaient atteints d'hyperlipidémie. Enfin environ 3 patients sur 4 avaient une fonction rénale normale ou une insuffisance rénale légère. Le tableau 1 résume les principales caractéristiques des patients par groupe.

Tableau 1. Principales caractéristiques des patients à l'inclusion (étude CARES – population FAS)

Caractéristiques	Groupe Fébuxostat (N = 3098)	Groupe Allopurinol (N = 3092)	Total (N = 6190)
Age – ans (ET)			
Moyen	64,8 (8,58)	65,0 (8,49)	64,8 (8,53)
Sexe - n (%)			
Homme	2604 (84,1)	2592 (83,8)	5196 (82,9)
Ethnie – n (%)			
Caucasien	2160 (69,7)	2140 (69,2)	4300 (69,5)
Africain/Afro-américain	552 (17,8)	593 (19,2)	1142 (18,5)
Amérindien/Natif Alaska	262 (8,5)	234 (7,6)	496 (8,0)
Asiatique	92 (3,0)	96 (3,1)	188 (3,0)
IMC - kg/m²			
Médiane	32,5	32,1	32,3
Fonction rénale - n (%)			
ClCr ≥ 60 ml/min	1456 (47)	1459 (47,2)	2915 (47)
30 ≤ ClCr < 60 ml/min	1636 (52,8)	1631 (52,7)	3267 (52,8)
Uricémie – mg/dl (ET)			
Moyenne	8,74 (1,687)	8,69 (1,671)	8,71 (1,679)
Temps depuis le diagnostic de goutte - ans (ET)			
Moyen	11,75 (11,425)	11,87 (11,192)	11,81 (11,309)
Précédent traitement hypo-uricémiant – n (%)			
Non	1045 (33,7)	1044 (33,8)	2089 (33,7)
Oui	1914 (61,8)	1914 (61,9)	3828 (61,8)
Fébuxostat	134 (4,3)	130 (4,2)	264 (4,3)
Allopurinol	1738 (56,1)	1742 (56,3)	3480 (56,2)
Probénécide	37 (1,2)	36 (1,2)	73 (1,2)
Présence de tophus - n (%)			
Oui	2430 (78,4)	442 (79,0)	4872 (78,7)
Nombre médian	2,0	2,02	2,0
Antécédents cardiovasculaires – n (%)			
Infarctus du myocarde	1197 (38,6)	1231 (39,8)	2428 (39,2)
Hospitalisation pour angor instable	855 (27,6)	869 (28,1)	1724 (27,9)
Revascularisation coronaire	1129 (36,4)	1182 (38,2)	2311 (37,3)
AVC	460 (14,8)	410 (13,3)	870 (14,1)
Maladie vasculaire périphérique	412 (13,3)	375 (12,1)	787 (12,7)
Insuffisance cardiaque congestive	622 (20,1)	631 (20,4)	1253 (20,2)
Facteurs de risque			
Diabète	1710 (55,2)	1699 (54,9)	3409 (55,1)
Hypertension	2864 (92,4)	2851 (92,2)	5715 (92,3)
Hyperlipidémie	2678 (86,4)	2702 (87,4)	5380 (86,9)

► Traitements administrés durant l'étude

➤ Traitements à l'étude

A la date de l'analyse, parmi les 3098 patients du groupe fébuxostat, environ 61 % (n = 1890) sont restés à la dose de 40 mg une fois par jour et 1208 patients (39,0%) ont terminé leur traitement à la dose de 80 mg une fois par jour.

Concernant le groupe allopurinol, 21,8 % des patients (n = 674) le prenait à la dose de 200 mg, 44,6 % (n = 1380) à la dose de 300 mg/jour et 25,2 % (n = 778) à la dose de 400 mg/jour).

➤ Traitements de la crise

Concernant les traitements préventifs de la crise de goutte, obligatoire dans cette étude, 84,1 % des patients du groupe fébuxostat (n = 2604) et 83,9 % des patients du groupe allopurinol (n = 2591) prenaient de la colchicine à la dose de 0,6 mg 1 fois par jour. Comme prévu par le protocole, les autres patients étaient sous naproxène.

➤ Traitements concomitants

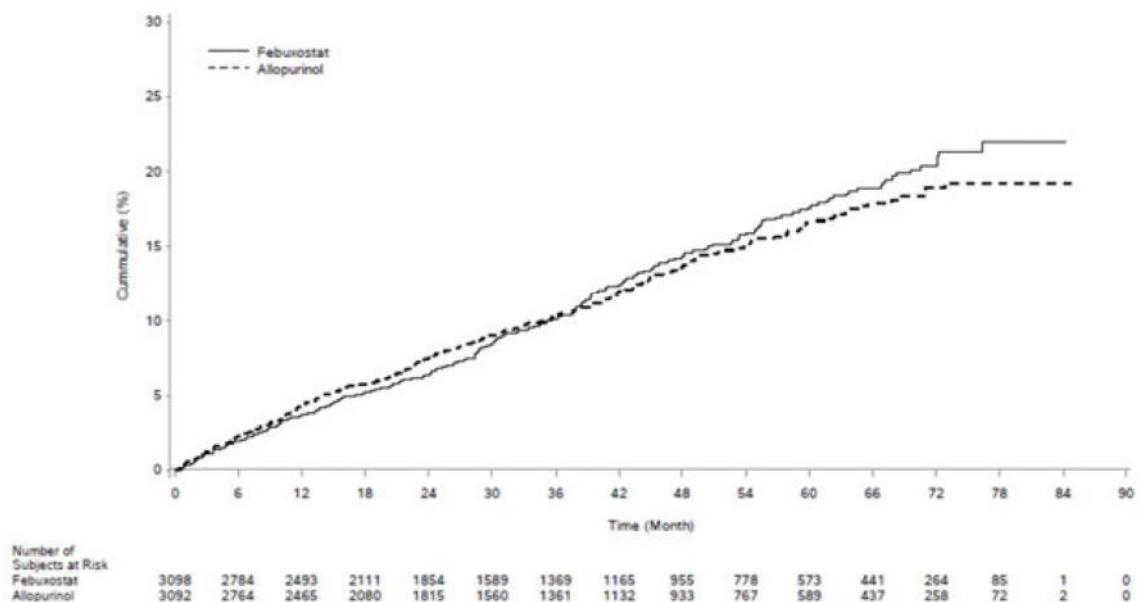
Il n'y avait pas de différence entre les deux groupes concernant les traitements concomitants (en cours lors de l'inclusion ou débuté après la randomisation). Au total, 80,4 % des patients avaient reçu des hypolipémiants. Concernant les traitements cardiovasculaires, 76,4 %, 64,9 % et 48,7 % des patients ont respectivement reçu des traitements agissant sur le système rénine angiotensine, des bétabloquants et des diurétiques. Enfin 51,8 % des patients avaient reçu un traitement antalgique.

► Critère de jugement principal : critère composite MACE

L'analyse finale a été menée après que 656 événements cardiovasculaires majeurs – MACE (décès cardiovasculaire, infarctus du myocarde (IDM) non fatal, accident vasculaire cérébral (AVC) non fatal et angor instable nécessitant une revascularisation coronaire en urgence) soient apparus.

A cette date, sur une période de traitement médiane de 32 mois, le pourcentage de patients ayant eu un événement de MACE était de 10,8 % dans le groupe fébuxostat (n = 335) et de 10,4 % dans le groupe allopurinol (n = 321), HR = 1,03 ; IC_{95%} [0,87 ; 1,23] ; p = 0,66 ; limite de non infériorité = 1,3. La non infériorité du groupe fébuxostat par rapport au groupe allopurinol en termes de délai de survenue du premier événement cardiovasculaire du critère composite MACE était donc été établie de façon statistiquement significative au risque d'erreur alpha 5 %.

Figure 1. Courbe de Kaplan-Meier du critère de jugement principal composite MACE (étude CARES – population FAS)



A noter que les analyses de sensibilité menées en considérant uniquement les événements apparus sous traitement ou les événements apparus sous traitement et dans les 30 jours suivant l'arrêt du traitement ont été cohérentes avec l'analyse principale.

► Critères de jugements secondaires exploratoires

En l'absence de contrôle du risque alpha dû à la multiplicité des tests, les critères secondaires sont considérés comme exploratoires et présentés dans le tableau 2 à titre informatif.

Tableau 2. Résultats sur les critères de jugement secondaires exploratoires (étude CARES - population FAS)

Critère de jugement secondaire	Groupe Fébuxostat (N = 3098) n (%)	Groupe Allopurinol (N = 3092) n (%)	HR [IC _{95%}]
Critère composite événement cardiovasculaire majeur selon l'APTC*	296 (9,6)	271 (8,8)	1,09 [0,92 ; 1,28]
Décès CV	134 (4,3)	100 (3,2)	1,34 [1,03 ; 1,73]
IdM non fatal	111 (3,6)	118 (3,8)	0,93 [0,72 ; 1,21]
AVC non fatal	71 (2,3)	70 (2,3)	1,01 [0,73 ; 1,41]
Angor instable avec revascularisation coronarienne en urgence	49 (1,6)	56 (1,8)	0,86 [0,59 ; 1,26]
Décès toute cause	243 (7,8)	199 (6,4)	1,22 [1,01 ; 1,47]

*Critère composite regroupant décès CV, IDM non fatal et AVC non fatal (événements MACE selon l'Antiplatelet Trialists' Collaborative)

Conclusion :

Au total, l'étude CARES, une étude de phase IV de sécurité cardiovasculaire multicentrique, contrôlée, randomisée et menée en double aveugle chez 6190 patients américains, a démontré la non infériorité du fébuxostat par rapport à l'allopurinol en termes d'évènements cardiovasculaires majeurs (MACE), critère composite regroupant décès cardiovasculaire, infarctus du myocarde non fatal, accident vasculaire cérébral non fatal et angor instable nécessitant une revascularisation coronaire en urgence. Les résultats sur les critères secondaires, considérés comme exploratoires en l'absence de contrôle du risque alpha du à la multiplicité des tests, suggèrent l'absence de sur-risque du fébuxostat par rapport à l'allopurinol sur les IdM non fatals, les AVC non fatals et les angors instables avec revascularisation. Ces résultats suggèrent néanmoins un plus grand risque de décès cardiovasculaire et de décès toute causes dans le groupe fébuxostat. A noter que l'analyse a été réalisée uniquement dans une population ITT modifiée, aucune analyse *per protocol* n'a été réalisée. De plus, le fébuxostat a été administré à différentes doses. La dose initiale (40 mg / jour) n'est pas recommandée par l'AMM européenne du fébuxostat et une majorité des patients (61%) sont restés à cette dose durant toute la durée du traitement.

► Suite au dépôt d'une variation d'AMM correspondant à l'intégration dans le RCP des résultats de l'étude CARES, le CHMP a examiné les résultats de cette étude et a demandé que :

- le paragraphe « 4.4 Mises en gardes et précautions d'emploi » du RCP soit modifié afin de mettre l'accent sur le fait que le traitement par fébuxostat doit être évité chez les patients avec un risque cardiovasculaire à moins qu'il n'y ait pas d'autres alternatives de traitement ;
- le risque de mort subite d'origine cardiaque soit inclus dans la section « 4.8 effets indésirables » du RCP ;
- le risque important potentiel « événements cardiovasculaires » soit transformé en risque important identifié dans le PGR ;
- qu'une lettre aux professionnels de santé (DHPC) soit adressée aux prescripteurs afin de les informer des résultats de cette étude et du risque accru de mortalité cardiovasculaire et de mortalité toutes causes confondues chez les patients traités par fébuxostat avec un antécédent de maladie cardiovasculaire majeure.

A l'issue de cette évaluation, le CHMP a conclu que la balance bénéfice/risque du fébuxostat restait favorable sous réserve du respect des précautions d'utilisation.

► Le laboratoire a également fourni les derniers rapports de pharmacovigilance (PSUR n°18 à 20) couvrant la période du 21 avril 2017 au 20 avril 2019. Durant cette période :

- 1 869 cas de pharmacovigilance ont été rapportés dans la période post-commercialisation pour 3 261 effets indésirables (EI) dont 774 ont été qualifiés de grave (EIG),
- 5 signaux de pharmacovigilance ont été rapportés (gynécomastie, insuffisance hépatique, mort subite d'origine cardiaque, événements thromboemboliques et insuffisance cardiaque congestive) dont 2 ont été fermés (mort subite d'origine cardiaque et insuffisance cardiaque congestive) et inclus dans les risques importants potentiels du Plan de Gestion des Risques (PGR),
- Une augmentation de l'incidence des événements cardiovasculaires a été observée,
- Le RCP a été modifié afin d'intégrer de nouvelles données cliniques et précliniques sur l'interaction médicamenteuse avec la mercaptourine et l'azathioprine
- Le document de référence de sécurité (*Core Data Sheet*) n'a pas été modifié.

► Depuis la dernière soumission à la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées en date du 08/04/2015, 08/12/2016, 11/01/2017, 05/03/2018, 31/05/2018, 10/12/2018 et 31/07/2019 concernant notamment les rubriques suivantes relatives à la sécurité d'utilisation (cf. annexe) :

- 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi
- 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions
- 4.8 Effets indésirables
- 5.1 propriétés pharmacodynamiques

Elles concernent principalement les précautions d'emploi et les interactions médicamenteuses relatives à l'association avec la mercaptourine et l'azathioprine, l'ajout de certains effets indésirables (augmentation des CPK, agranulocytose), des données relatives à sa nouvelle

indication dans la prise en charge de l'hyperuricémie chez les patients à risque de syndrome de lyse tumorale et des informations de sécurité relatives aux événements cardiovasculaires relevés dans l'étude CARES.

► Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour ces spécialités.

05.3 Données de prescription

Selon l'Etude Permanente sur la Prescription Médicale (EPPM) réalisée par IMS auprès d'un panel de médecins libéraux en France métropolitaine (hors Corse) et après extrapolation des données recueillies (cumul mobile annuel été 2019), le nombre de prescriptions de la spécialité ADENURIC est estimé à 1 241 091 (dont 1 104 048 prescriptions concernant ADENURIC 80 mg).

ADENURIC est majoritairement prescrit dans les hyperuricémies sans signes d'arthrite inflammatoire et de maladie tophacée (code CIM-10 : E79.0) dans plus de 41 % des cas et dans la goutte (ML10.9) dans environ 25 % des cas

06 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Les données acquises de la science sur l'hyperuricémie et ses modalités de prise en charge ont également été prises en compte^{10,11,12}.

Pour rappel, l'hyperuricémie est définie par une uricémie > 420 µmol/l ou 70 mg/l, elle est symptomatique lorsqu'elle entraîne une goutte, une lithiase urique, ou une néphropathie.

Un traitement hypo-uricémiant est indiqué chez les patients ayant des accès goutteux répétés, une arthropathie, des tophus, des lésions radiographiques, une lithiase urique, ou une néphropathie. En premier lieu des mesures hygiéno-diététiques doivent être proposées : réduction des boissons alcoolisées, de l'apport calorique et de l'apport en purines (charcuterie, abats...). Si les mesures hygiéno-diététiques sont insuffisantes pour ramener l'uricémie en deçà du seuil de saturation pour l'urate de sodium, c'est-à-dire inférieur ou égal à 360 µmol/l ou à 60 mg/l, un traitement hypouricémiant peut être prescrit.

La correction des comorbidités associées et la prise en charge des facteurs de risque cardiovasculaires tels que l'hyperlipidémie, l'hypertension, l'hyperglycémie, l'obésité et le tabagisme représentent une part importante de la prise en charge.

Des crises peuvent survenir pendant les premiers mois suivant la mise en œuvre d'un traitement hypouricémiant. Leur prévention repose sur une prophylaxie associée (3 à 6 mois, voire plus longtemps en cas de tophus) par AINS ou colchicine.

L'allopurinol est le traitement de référence de l'hyperuricémie chronique. Sa posologie doit être ajustée à l'uricémie cible (<360 µmol/l ou 60 mg/l) selon l'âge, l'état rénal et la tolérance. La posologie doit particulièrement être adaptée à la clairance de la créatinine afin de limiter son accumulation et celle de son métabolite, l'oxypurinol, et ainsi prévenir la survenue d'un effet indésirable rare mais très grave, le syndrome d'hypersensibilité à l'allopurinol.

Les agents uricosuriques (probénécide, benzbromarone), sont des alternatives en cas d'échec ou d'intolérance à l'allopurinol, après vérification d'une uricosurie normale et de l'absence d'antécédent

¹⁰ 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(10) 1431- 46

¹¹ Khanna D, Fitzgerald JD, Khanna PP. 2012 American College of Rheumatology Guidelines for management of Gout. Part 2 : Systematic Nonpharmacologic and Pharmacologic therapeutic approaches to hyperuricemia. Arthritis Care and Research 2012 ; 64(10) 1431- 46

¹² Richette P, Doherty M, Pascual E, et al. 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout. Ann Rheum Dis. 2017 Jan;76(1):29-42

de lithiase urinaire. La posologie maximale du probénécide est limitée en raison d'un risque de convulsions au-delà de 2 g/j. Son utilisation n'est pas recommandée en cas d'insuffisance rénale. La benzboromarone est disponible uniquement sous ATU nominative en raison de sa mauvaise tolérance hépatique.

Le fébuxostat est un inhibiteur de la xanthine oxydase dont l'efficacité est supérieure à celle de l'allopurinol pour la réduction de l'uricémie. Dans les études cliniques, fébuxostat a démontré une efficacité supérieure à une dose fixe d'allopurinol 300 mg/j pour faire baisser l'uricémie en deçà du seuil de 60 mg/l, correspondant à l'objectif thérapeutique. Cependant, la supériorité du fébuxostat sur l'amélioration des paramètres cliniques n'a pas été démontrée comparativement à l'allopurinol. Lors de l'instauration du traitement par ADENURIC, le RCP recommande un traitement préventif des crises de goutte par AINS ou colchicine pendant au moins 6 mois. Aucune adaptation posologique n'est nécessaire pour les patients avec une insuffisance rénale légère à modérée. Les données issues de l'expérience post-commercialisation de 2 ans d'ADENURIC ont mis en lumière des réactions d'hypersensibilité graves chez des patients traités, qui pour 34% sont survenues chez des patients ayant des antécédents d'hypersensibilité à l'allopurinol et pour 20 % une insuffisance rénale. De plus, l'étude de phase IV de sécurité cardiovasculaire CARES a mis en évidence un risque accru de mortalité cardiovasculaire et de mortalité toutes causes confondues chez les patients traités par fébuxostat avec un antécédent de maladie cardiovasculaire majeure.

Au total :

- **ADENURIC n'est indiqué dans le traitement de l'hyperuricémie chronique que dans les cas où un dépôt d'urate s'est déjà produit.**
- **ADENURIC est un traitement de 2^{ème} intention chez les patients en échec ou intolérants à l'allopurinol (bien que son efficacité n'ait pas été évaluée dans cette population).**
- **ADENURIC n'est pas recommandé en cas de pathologie ischémique ou d'insuffisance cardiaque congestive et doit être évité chez les patients avec un risque cardiovasculaire à moins qu'il n'y ait pas d'autres alternatives de traitement.**
- **On ne dispose pas de donnée chez les patients ayant reçu une greffe d'organe, ni chez ceux ayant une lithiase urique.**

Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et le Plan de Gestion des Risques (PGR) doivent être respectés.

07 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

07.1 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 rapport efficacité/effets indésirables est important.
- Il existe peu d'alternatives thérapeutiques.
- ADENURIC est un traitement de 2^{ème} intention chez les patients en échec ou intolérants à l'allopurinol.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par ADENURIC reste important dans le traitement de l'hyperuricémie chronique dans les cas où un dépôt d'urate s'est déjà produit.

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

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

08 AUTRES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

Ils ne sont pas adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement. En effet, la Commission rappelle que conformément à ses délibérations en date du 20 juillet 2005, elle recommande pour les traitements d'une durée d'un mois, une harmonisation de la taille des conditionnements à 30 jours de traitement.

► Autre demande

La Commission rappelle qu'elle réévaluera ADENURIC dès que les résultats de l'étude européenne FAST, demandée par l'EMA lors de l'AMM initiale dans le but d'évaluer sa tolérance cardiovasculaire en pratique courante, seront disponibles. Ces résultats sont attendus pour septembre 2020.

09 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

Calendrier d'évaluation	Date d'examen et d'adoption : 22 janvier 2020
Présentations concernées	ADENURIC 80 mg, comprimé pelliculé Boite de 28 comprimés (34009 385 724 4 5) ADENURIC 120 mg, comprimé pelliculé Boite de 28 comprimés (34009 385 725 0 6)
Demandeur	MENARINI FRANCE
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
AMM	AMM initiale (procédure centralisée) : 21/04/2008 Extension d'indication chez les patients traités par chimiothérapie et à risque de Syndrome de Lyse Tumorale : 08/04/2015 (<i>inscription au remboursement non sollicitée</i>)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I
Classification ATC	M Muscle et squelette M04 Antigoutteux M04A Antigoutteux M04AA Inhibiteurs de la synthèse d'acide urique M04AA03 fébuxostat

010

ANNEXE : TABLEAU FACE-FACE DES MODIFICATIONS DE RCP

RCP ADNENURIC 80 mg du 16/01/2014	RCP ADENURIC 80 mg actuel Modifications du 08/04/2015 / 08/12/2016 / 11/01/2017 / 05/03/2018 / 31/05/2018 / 10/12/2018 / 31/07/2019
1. DENOMINATION DU MÉDICAMENT ADENURIC 80 mg comprimé pelliculé	1. DENOMINATION DU MÉDICAMENT ADENURIC 80 mg comprimé pelliculé
2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE [...]	2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE [...]
3. FORME PHARMACEUTIQUE Comprimé pelliculé (comprimé). Comprimé pelliculé jaune pâle à jaune en forme de gélule avec la gravure « 80 » sur une face.	3. FORME PHARMACEUTIQUE Comprimé pelliculé (comprimé). Comprimé pelliculé jaune pâle à jaune en forme de gélule avec la gravure « 80 » sur une face- <u>et une barre de cassure sur l'autre face.</u> <u>La barre de cassure permet seulement de faciliter la prise du comprimé, elle ne le divise pas en doses égales.</u>
4. DONNEES CLINIQUES 4.1 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.	4. DONNEES CLINIQUES 4.1 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.
4.2 Posologie et mode d'administration <u>Posologie</u>	4.2 Posologie et mode d'administration <u>Posologie</u>

<p>[...]</p> <p><u>Mode d'administration</u> [...]</p> <p>4.3 Contre-indications [...]</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.</p> <p>Au cours des études APEX et FACT, il a été observé dans le groupe fébuxostat comparativement au groupe allopurinol 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) égale à 1,3 événements pour 100 Patients-Années (PA) 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 3 (études APEX, FACT et CONFIRMS) ont montré une incidence des événements APTC rapportés par les investigateurs de 0,7 événement pour 100 PA contre 0,6 dans le groupe allopurinol. Au cours des études d'extension à long terme l'incidence des événements APTC rapportés par les investigateurs était de 1,2 pour 100 PA dans le groupe fébuxostat contre 0,6 dans le groupe allopurinol. Aucune différence statistiquement significative n'a été observée et aucune relation de cause à effet n'a été établie avec le fébuxostat. Chez ces patients, les facteurs de risque identifiés étaient des antécédents d'athérosclérose et/ou d'infarctus du myocarde ou d'insuffisance cardiaque congestive.</p>	<p>[...]</p> <p><u>Mode d'administration</u> [...]</p> <p>4.3 Contre-indications [...]</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 chez les patients déjà atteints de maladies cardiovasculaires sévères (par exemple : infarctus du myocarde, AVC ou angor instable) devrait être évité sauf s'il n'existe pas d'autre option thérapeutique appropriée.</p> <p>Au cours des études APEX et FACT, il a été observé dans le groupe fébuxostat comparativement au groupe allopurinol 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) égale à 1,3 événements pour 100 Patients-Années (PA) 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 3 (études APEX, FACT et CONFIRMS) ont montré une incidence des événements APTC rapportés par les investigateurs de 0,7 événement pour 100 PA contre 0,6 dans le groupe allopurinol. Au cours des études d'extension à long terme l'incidence des événements APTC rapportés par les investigateurs était de 1,2 pour 100 PA dans le groupe fébuxostat contre 0,6 dans le groupe allopurinol. Aucune différence statistiquement significative n'a été observée et aucune relation de cause à effet n'a été établie avec le fébuxostat. Chez ces patients, les facteurs de risque identifiés étaient des antécédents d'athérosclérose et/ou d'infarctus du myocarde ou d'insuffisance cardiaque congestive.</p> <p><i>Dans l'étude post-AMM CARES (voir rubrique 5.1 pour les caractéristiques détaillées de l'étude) le taux d'événements MACE (événements cardiovasculaires majeurs) a été semblable chez les patients traités par fébuxostat comparativement à ceux traités par allopurinol (HR 1,03 ; IC 95% 0,87-1,23), mais un taux supérieur de décès pour cause cardiovasculaire a été observé (4,3% versus 3,2%; HR 1,34 ; IC 95% 1,03-1,73).</i></p>
--	---

<p><i>Allergie au médicament/hypersensibilité</i> [...]</p> <p><i>Crise de goutte</i> [...]</p> <p><i>Dépôt de xanthine</i> [...]</p> <p><i>Mercaptopurine/azathioprine</i> 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).</p> <p><i>Greffe d'organe</i> [...]</p> <p><i>Théophylline</i> [...]</p> <p><i>Affections hépatiques</i> [...]</p> <p><i>Affections de la thyroïde</i></p>	<p><i>Allergie au médicament/hypersensibilité</i> [...]</p> <p><i>Crise de goutte</i> [...]</p> <p><i>Dépôt de xanthine</i> [...]</p> <p><i>Mercaptopurine/azathioprine</i> L'administration du fébuxostat n'est pas recommandée chez les patients traités par mercaptopurine/azathioprine (voir rubrique 4.5). car l'inhibition de la xanthine oxydase par le fébuxostat peut entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques de mercaptopurine/azathioprine qui peut provoquer une toxicité sévère. Aucune étude d'interaction n'a été réalisée chez l'homme. 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. Sur la base d'une modélisation et d'une simulation des données issues d'une étude préclinique chez le rat en cas de co-administration avec le fébuxostat, la dose de mercaptopurine / azathioprine doit être réduite à 20% ou moins de la dose préalablement prescrite afin d'éviter les possibles effets hématologiques (voir rubrique 4.5)(voir les rubriques 4.5 et 5.3). Les patients doivent être étroitement surveillés et la dose de mercaptopurine / azathioprine doit être ajustée en conséquence sur la base de l'évaluation de la réponse thérapeutique et de l'apparition d'éventuels effets toxiques.</p> <p><i>Greffe d'organe</i> [...]</p> <p><i>Théophylline</i> [...]</p> <p><i>Affections hépatiques</i> [...]</p> <p><i>Affections de la thyroïde</i></p>
--	--

<p>[...]</p> <p><i>Lactose</i></p> <p>[...]</p> <p>4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions</p> <p><i>Mercaptopurine/azathioprine</i></p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p><i>Rosiglitazone / Substrats du CYP2C8</i></p> <p>[...]</p> <p><i>Théophylline</i></p> <p>[...]</p> <p><i>Naproxène et autres inhibiteurs de la glycuronidation</i></p> <p>[...]</p> <p><i>Inducteurs de la glycuronidation</i></p> <p>[...]</p> <p><i>Colchicine/indométacine/hydrochlorothiazide/warfarine</i></p> <p>[...]</p> <p><i>Désipramine/substrats du CYP2D6</i></p>	<p>[...]</p> <p><i>Lactose</i></p> <p>[...]</p> <p>4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions</p> <p><i>Mercaptopurine/azathioprine</i></p> <p>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 (<u>à l'exception de la théophylline</u>) métabolisés par la XO <u>n'a pas été réalisée chez l'hommen'a été menée</u>.</p> <p><u>Une modélisation et une analyse de simulation de données issues d'une étude préclinique chez le rat ont indiqué, qu'en cas de co-administration avec le fébuxostat, la dose de mercaptopurine / azathioprine doit être réduite à 20% ou moins de la dose préalablement prescrite. (voir les rubriques 4.4 et 5.3).</u></p> <p>Aucune étude d'interaction <u>médicamenteuse entre ledu</u> fébuxostat <u>etavec uned'autres</u> chimiothérapies cytotoxiques n'a été menée. Aucune donnée n'est disponible quant à la sécurité d'emploi du fébuxostat <u>au cours en association avec d'und'autres</u> traitements cytotoxiques.</p> <p><i>Rosiglitazone / Substrats du CYP2C8</i></p> <p>[...]</p> <p><i>Théophylline</i></p> <p>[...]</p> <p><i>Naproxène et autres inhibiteurs de la glycuronidation</i></p> <p>[...]</p> <p><i>Inducteurs de la glycuronidation</i></p> <p>[...]</p> <p><i>Colchicine/indométacine/hydrochlorothiazide/warfarine</i></p> <p>[...]</p> <p><i>Désipramine/substrats du CYP2D6</i></p>
---	--

<p>[...]</p> <p><i>Antiacides</i> [...]</p> <p>4.6 Fécondité, grossesse et allaitement</p> <p><i>Grossesse</i> [...]</p> <p><i>Allaitement</i> [...]</p> <p><i>Fecondité</i> Les études de reproduction chez l'animal à des doses allant jusqu'à 48 mg/kg/jour n'ont pas montré d'effets néfastes dose dépendant sur la fécondité (voir rubrique 5.3). L'effet d'ADENURIC sur la fécondité chez l'homme n'est pas connu.</p> <p>4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines</p> <p>[...]</p> <p>4.8 Effets indésirables</p> <p><i>Résumé du profil de sécurité</i> Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés au cours des études cliniques (4 072 patients traités par au moins une dose de 10 mg à 300 mg) et après commercialisation sont des crises de gouttes, des anomalies de la fonction hépatique, des diarrhées, des nausées, des maux de tête, des éruptions et des œdèmes. 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.</p> <p><i>Liste tabulée des effets indésirables</i></p>	<p>[...]</p> <p><i>Antiacides</i> [...]</p> <p>4.6 Fécondité, grossesse et allaitement</p> <p><i>Grossesse</i> [...]</p> <p><i>Allaitement</i> [...]</p> <p><i>FeconditéFertilité</i> Les études de reproduction chez l'animal à des doses allant jusqu'à 48 mg/kg/jour n'ont pas montré d'effets néfastes dose dépendant sur la fécondité (voir rubrique 5.3). L'effet d'ADENURIC sur la fécondité chez l'homme n'est pas connu.</p> <p>4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines</p> <p>[...]</p> <p>4.8 Effets indésirables</p> <p><i>Résumé du profil de sécurité</i> Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés au cours des études cliniques (4 072 patients traités par au moins une dose de 10 mg à 300 mg) et après commercialisation sont des crises de gouttes, des anomalies de la fonction hépatique, des diarrhées, des nausées, des maux de tête, des éruptions et des œdèmes. 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, <u>ainsi que des évènements rares de mort subite cardiaque</u>, ont été observées après commercialisation.</p> <p><i>Liste tabulée des effets indésirables</i></p>
---	--

Les effets indésirables fréquents ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquents ($\geq 1/1\,000$ à $< 1/100$) et rares ($\geq 1/10\,000$ à $< 1/1\,000$), survenant chez les patients traités par fébuxostat sont mentionnés ci-dessous.

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

Tableau 1 : effets indésirables lors des études de phase III, des études d'extension à long terme et après commercialisation

Affections hématologiques et du système lymphatique	<u>Rare</u> Pancytopénie, thrombocytopénie
Affections du système immunitaire	<u>Rare</u> Réaction anaphylactique*, hypersensibilité médicamenteuse*
Troubles endocriniens	<u>Peu fréquent</u> TSH sanguine augmentée
Affections oculaires	<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, prise de poids <u>Rare</u> Perte de poids, augmentation de l'appétit, anorexie
Affections psychiatriques	<u>Peu fréquent</u> Diminution de la libido, insomnie <u>Rare</u> Nervosité
Affections du système nerveux	<u>Fréquent</u> Maux de tête <u>Peu fréquent</u> Sensations vertigineuses, paresthésies, hémiplégie, 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>

Les effets indésirables fréquents ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquents ($\geq 1/1\,000$ à $< 1/100$) et rares ($\geq 1/10\,000$ à $< 1/1\,000$), survenant chez les patients traités par fébuxostat sont mentionnés ci-dessous.

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

Tableau 1 : effets indésirables lors des études de phase III, des études d'extension à long terme et après commercialisation

Affections hématologiques et du système lymphatique	<u>Rare</u> Pancytopénie, thrombocytopénie, <u>agranulocytose*</u>
Affections du système immunitaire	<u>Rare</u> Réaction anaphylactique*, hypersensibilité médicamenteuse*
Troubles endocriniens	<u>Peu fréquent</u> TSH sanguine augmentée
Affections oculaires	<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, prise de poids <u>Rare</u> Perte de poids, augmentation de l'appétit, anorexie
Affections psychiatriques	<u>Peu fréquent</u> Diminution de la libido, insomnie <u>Rare</u> Nervosité
Affections du système nerveux	<u>Fréquent</u> Maux de tête <u>Peu fréquent</u> Sensations vertigineuses, paresthésies, hémiplégie, 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 <u>Rare</u> <u>Mort subite cardiaque*</u>
Affections vasculaires	<u>Peu fréquent</u>

	Hypertension, bouffées vasomotrices, bouffées de chaleur		Hypertension, bouffées vasomotrices, bouffées de chaleur
Affections respiratoires	<u>Peu fréquent</u> Dyspnée, bronchite, infections des voies respiratoires supérieures, toux		<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		<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 hépatobiliaries	<u>Fréquent</u> Anomalies du bilan hépatique** <u>Peu fréquent</u> Cholélithiase <u>Rare</u> Hépatite, jaunisse*, lésion du foie*		<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 maculopapuleuse, éruption papuleuse <u>Rare</u> Nécrolyse épidermique toxique (syndrome de Lyell)*, syndrome de Stevens-Johnson*, angioédème*, 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, alopécie, hyperhydrose.		<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 maculopapuleuse, éruption papuleuse <u>Rare</u> Nécrolyse épidermique toxique (syndrome de Lyell)*, syndrome de Stevens-Johnson*, angioédème*, 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, alopécie, hyperhydrose.
Affections musculo-squelettiques et systémiques	<u>Peu fréquent</u> Arthralgie, arthrite, myalgies, douleurs musculo-squelettiques, faiblesse musculaire, spasmes musculaires, contracture musculaire, bursite <u>Rare</u> Rhabdomyolyse*, raideur articulaire, raideur musculo-squelettique		<u>Peu fréquent</u> Arthralgie, arthrite, myalgies, douleurs musculo-squelettiques, faiblesse musculaire, spasmes musculaires, contracture musculaire, bursite <u>Rare</u> Rhabdomyolyse*, raideur articulaire, raideur musculo-squelettique
Affections du rein et des voies urinaires	<u>Peu fréquent</u>		<u>Peu fréquent</u>

	Insuffisance rénale, lithiase rénale, hématurie, pollakiurie, protéinurie <u>Rare</u> Néphrite tubulo-interstitielle*, miction impérieuse		Insuffisance rénale, lithiase rénale, hématurie, pollakiurie, protéinurie <u>Rare</u> Néphrite tubulo-interstitielle*, miction impérieuse
Affections du système de reproduction et des seins	<u>Peu fréquent</u> Dysfonction érectile	Affections du système de reproduction et des seins	<u>Peu fréquent</u> Dysfonction érectile
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	<u>Fréquent</u> Oedème <u>Peu fréquent</u> Fatigue, douleurs thoraciques, gêne dans la poitrine <u>Rare</u> Soif	Troubles généraux et anomalies au site d'administration	<u>Fréquent</u> Oedème <ins>Edème</ins> <u>Peu fréquent</u> Fatigue, douleurs thoraciques, gêne dans la poitrine <u>Rare</u> Soif
Modifications des paramètres biologiques	<u>Peu fréquent</u> Augmentation de l'amylasémie, diminution de la numération plaquettaire, diminution du nombre de globules blancs, diminution du nombre de lymphocytes, augmentation de la créatininémie, diminution de l'hémoglobinémie, augmentation de l'urémie, augmentation de la triglycéridémie, augmentation de la cholestérolémie, diminution de l'hématocrite, augmentation de la lactate déshydrogénase dans le sang, augmentation de la kaliémie <u>Rare</u> Augmentation de la glycémie, allongement du temps de céphaline activée, diminution des globules rouges, augmentation des phosphatases alcalines dans le sang	Modifications des paramètres biologiques	<u>Peu fréquent</u> Augmentation de l'amylasémie, diminution de la numération plaquettaire, diminution du nombre de globules blancs, diminution du nombre de lymphocytes, augmentation de la créatininémie, diminution de l'hémoglobinémie, augmentation de l'urémie, augmentation de la triglycéridémie, augmentation de la cholestérolémie, diminution de l'hématocrite, augmentation de la lactate déshydrogénase dans le sang, augmentation de la kaliémie <u>Rare</u> Augmentation de la glycémie, allongement du temps de céphaline activée, diminution des globules rouges, augmentation des phosphatases alcalines dans le sang, <u>augmentation des créatine phosphokinases dans le sang*</u>
* effets indésirables liés au traitement issus des données après commercialisation		* effets indésirables liés au traitement issus des données après commercialisation	
** Les résultats combinés des études de phase 3 ont montré des diarrhées non infectieuses et des anomalies de la fonction hépatique plus fréquentes chez les patients traités de façon concomitante par la colchicine.		** Les résultats combinés des études de phase 3 ont montré des diarrhées non infectieuses et des anomalies de la fonction hépatique plus fréquentes chez les patients traités de façon concomitante par la colchicine.	
*** Voir rubrique 5.1 pour l'incidence des crises de goutte dans les études de phase III randomisées et contrôlées.		*** Voir rubrique 5.1 pour l'incidence des crises de goutte dans les études de phase III randomisées et contrôlées.	
<i>Description des événements indésirables spécifiques</i>		<i>Description des événements indésirables spécifiques</i>	
[...]		[...]	
<u>Déclaration des effets indésirables suspectés</u>		<u>Déclaration des effets indésirables suspectés</u>	

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration - voir [Annexe V.](#)

4.9 Surdosage

[...]

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

[...]

Mécanisme d'action

[...]

Efficacité clinique et sécurité

[...]

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : [Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé \(ANSM\)](#) et [réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance](#) - Site internet : www.ansm.sante.fr.- voir [Annexe V.](#)

4.9 Surdosage

[...]

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

[...]

Mécanisme d'action

[...]

Efficacité clinique et sécurité cliniques

[...]

Étude après commercialisation à long terme

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

	<p>Le critère de jugement principal de l'étude CARES a été la première survenue du critère composite "Événements cardiovasculaires majeurs" (MACE) regroupant infarctus non mortels, AVC non mortels, décès cardiovasculaires, angor instable avec revascularisation coronarienne en urgence. Les critères de jugement (principal et secondaires) ont été analysés en intention de traiter (ITT) en incluant tous les sujets ayant été randomisés et ayant reçu au moins une dose du médicament en double aveugle. Globalement, 56,6% des patients ont interrompu leur traitement prématurément et 45% des patients ne se sont pas présentés à l'ensemble des visites de l'essai clinique. Au total, 6190 patients ont été suivis avec une durée médiane de 32 mois, et la durée médiane d'exposition a été de 728 jours pour les patients dans le groupe fébuxostat (n = 3098) et de 719 jours dans le groupe allopurinol (n = 3092). Le critère de jugement principal MACE est survenu à un taux semblable dans les groupes fébuxostat et allopurinol (respectivement 10,8% vs 10,4%; HR 1,03 ; intervalle de confiance bilatéral à 95% [IC] 0,87-1,23). Dans l'analyse des composantes individuelles du critère MACE, le taux de décès cardiovasculaire a été supérieur avec le fébuxostat qu'avec l'allopurinol (4,3% vs 3,2%; HR 1,34 ; IC 95% 1,03-1,73). Les taux des autres événements MACE ont été similaires dans les groupes fébuxostat et allopurinol, c'est-à-dire pour les infarctus du myocarde non mortels (3,6% vs 3,8% ; HR 0,93 ; IC 95% 0,72-1,21), AVC non mortels (2,3% vs 2,3%; HR 1,01 ; IC 95% 0,73-1,41) et la revascularisation en urgence suite à un angor instable (1,6% vs 1,8%; HR 0,86 ; IC 95% 0,59-1,26). Le taux de décès toutes causes confondues a été aussi supérieur avec le fébuxostat versus allopurinol (7,8% vs 6,4%; HR 1,22 ; IC 95% 1,01-1,47), du fait principalement du taux supérieur de décès cardiovasculaires dans le groupe fébuxostat (voir rubrique 4.4). Les taux d'hospitalisations attribuées à une insuffisance cardiaque, d'admissions hospitalières pour arythmie non associées à une ischémie, d'événements thromboemboliques veineux et d'hospitalisations pour accident ischémique transitoire ont été comparables avec le fébuxostat et l'allopurinol.</p>
<p>5.2 Propriétés pharmacocinétiques</p> <p>[...]</p> <p>5.3 Données de sécurité préclinique</p> <p>Les effets observés lors des études précliniques sont généralement survenus à des expositions supérieures à l'exposition maximale chez l'homme.</p>	<p>5.2 Propriétés pharmacocinétiques</p> <p>[...]</p> <p>5.3 Données de sécurité préclinique</p> <p>Les effets observés lors des études précliniques sont généralement survenus à des expositions supérieures à l'exposition maximale chez l'homme.</p>

<p><i>Cancérogenèse, mutagenèse, altération de la fertilité</i> [...]</p> <p>6. DONNEES PHARMACEUTIQUES</p> <p>6.1 Liste des excipients</p> <p>[...]</p> <p>6.2 Incompatibilités</p> <p>Sans objet.</p> <p>6.3 Durée de conservation</p> <p>3 ans.</p> <p>6.4 Précautions particulières de conservation</p> <p>Pas de précautions particulières de conservation.</p> <p>6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur</p> <p>Plaquette transparente (Aclar/PVC/Aluminium) de 14 comprimés.</p> <p>ADENURIC 80 mg est présenté en boîtes de 14, 28, 42, 56, 84 et 98 comprimés pelliculés.</p> <p>Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.</p> <p>6.6 Précautions particulières d'élimination</p> <p>Pas d'exigences particulières.</p>	<p><u>La modélisation pharmacocinétique et les données de simulation chez le rat suggèrent que, en cas de co-administration avec le fébuxostat, la dose clinique de mercaptopurine / azathioprine doit être réduite à 20% ou moins de la dose préalablement prescrite afin d'éviter d'éventuels effets hématologiques (voir les rubriques 4.4 et 4.5).</u></p> <p><i>Cancérogenèse, mutagenèse, altération de la fertilité</i> [...]</p> <p>6. DONNEES PHARMACEUTIQUES</p> <p>6.1 Liste des excipients</p> <p>[...]</p> <p>6.2 Incompatibilités</p> <p>Sans objet.</p> <p>6.3 Durée de conservation</p> <p>3 ans.</p> <p>6.4 Précautions particulières de conservation</p> <p>Pas de précautions particulières de conservation.</p> <p>6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur</p> <p>Plaquette transparente (Aclar/PVC/Aluminium <u>ou PVC/PE/PVDC/Aluminium</u>) de 14 comprimés.</p> <p>ADENURIC 80 mg est présenté en boîtes de 14, 28, 42, 56, 84 et 98 comprimés pelliculés.</p> <p>Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.</p> <p>6.6 Précautions particulières d'élimination</p> <p>Pas d'exigences particulières.</p>
---	---

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ	7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ
Menarini International Operations Luxembourg S.A. 1, Avenue de la Gare, L-1611 Luxembourg Luxembourg	Menarini International Operations Luxembourg S.A. 1, Avenue de la Gare, L-1611 Luxembourg Luxembourg
8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE	8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE
EU/1/08/447/001 EU/1/08/447/002 EU/1/08/447/005 EU/1/08/447/006 EU/1/08/447/007 EU/1/08/447/008	EU/1/08/447/001 EU/1/08/447/002 EU/1/08/447/005 EU/1/08/447/006 EU/1/08/447/007 EU/1/08/447/008 EU/1/08/447/013 EU/1/08/447/014 EU/1/08/447/015 EU/1/08/447/016 EU/1/08/447/017 EU/1/08/447/018
9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION	9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION
Date de première autorisation: 21 avril 2008 Date du dernier renouvellement: 20 décembre 2012	Date de première autorisation: 21 avril 2008 Date du dernier renouvellement: 20 décembre 2012
10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE	10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE
Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament http://www.ema.europa.eu	Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament http://www.ema.europa.eu

RCP ADNENURIC 120 mg du 16/01/2014	RCP ADENURIC 120 mg actuel Modifications du 08/04/2015 / 08/12/2016 / 11/01/2017 / 05/03/2018 / 31/05/2018 / 31/07/2019
1. DENOMINATION DU MÉDICAMENT	1. DENOMINATION DU MÉDICAMENT
ADENURIC 120 mg comprimés pelliculés	ADENURIC 120 mg comprimés pelliculés
2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE	2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE
[...]	[...]
3. FORME PHARMACEUTIQUE	3. FORME PHARMACEUTIQUE
[...]	[...]
4. DONNEES CLINIQUES	4. DONNEES CLINIQUES
4.1 Indications thérapeutiques	4.1 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).	<u>ADENURIC est indiqué dans le traitement de l'hyperuricémie chronique dans les cas où un dépôt d'urate s'est déjà produit (incluant des antécédents ou la présence de tophus et/ou d'arthrite goutteuse).</u>
ADENURIC est indiqué chez l'adulte.	ADENURIC est indiqué chez l'adulte.
4.2 Posologie et mode d'administration	4.2 Posologie et mode d'administration
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.	<u>Posologie</u>
L'action d'ADENURIC est suffisamment rapide pour permettre un nouveau dosage de l'uricémie après deux semaines de traitement. L'objectif	<u>Goutte</u> : 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

<p>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>thérapeutique est la diminution et le maintien de l'uricémie au-dessous de 6 mg/dL (357µmol/L).</p>
<p><i>Sujet âgé</i></p> <p>Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients âgés (voir rubrique 5.2).</p>	<p><i>Syndrome de Lyse Tumorale</i> : La dose recommandée d'ADENURIC est de 120 mg une fois par jour, administrée par voie orale, pendant ou en dehors des repas.</p> <p>ADENURIC doit être commencé deux jours avant le début du traitement cytotoxique et poursuivi pour une durée minimum de 7 jours; cependant le traitement peut être prolongé jusqu'à 9 jours selon la durée de la chimiothérapie en fonction de la clinique.</p>
<p><i>Insuffisance rénale</i></p> <p>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>Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée.</p>	<p><i>Insuffisance rénale</i></p> <p>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>Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée.</p>
<p><i>Insuffisance hépatique</i></p> <p>L'efficacité et la tolérance du febuxostat n'ont pas été étudiées chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (classe C de Child Pugh).</p> <p>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>Insuffisance hépatique</i></p> <p>L'efficacité et la tolérance du febuxostat n'ont pas été étudiées chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (classe C de Child Pugh).</p> <p><i>Goutte</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.</p> <p><i>Syndrome de Lyse Tumorale</i> : Dans l'étude pivot de phase III (FLORENCE) seuls les sujets insuffisants hépatiques sévères ont été exclus de l'étude. Aucun ajustement de dose n'a été nécessaire pour les patients participant à l'étude sur la base de leur fonction hépatique.</p>
<p><i>Population pédiatrique</i></p> <p>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>Population pédiatrique</i></p> <p>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><u>Mode d'administration</u> Voie orale. ADENURIC doit être pris par voie orale et peut être pris au cours ou en dehors des repas.</p> <p>4.3 Contre-indications [...]</p> <p>4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</p> <p><i>Affections cardio-vasculaires</i></p> <p>Le traitement par fébuxostat n'est pas recommandé chez les patients atteints de cardiopathie ischémique ou d'insuffisance cardiaque congestive.</p> <p>Au cours des études APEX et FACT, il a été observé dans le groupe fébuxostat comparativement au groupe allopurinol 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 mortels, les AVC non mortels) égale à 1,3 événements pour 100 Patients-Années (PA) 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 3 (études APEX, FACT et CONFIRMS) ont montré une incidence des événements APTC rapportés par les investigateurs de 0,7 événement pour 100 PA contre 0,6 dans le groupe allopurinol. Au cours des études d'extension à long terme l'incidence des événements APTC rapportés par les investigateurs était de 1,2 pour 100 PA dans le groupe fébuxostat contre 0,6 dans le groupe allopurinol. Aucune différence statistiquement significative n'a été observée et aucune relation de cause à effet n'a été établie avec le fébuxostat. Chez ces patients, les facteurs de risque identifiés étaient des antécédents d'athérosclérose et/ou d'infarctus du myocarde ou d'insuffisance cardiaque congestive.</p>	<p><u>Mode d'administration</u> Voie orale. ADENURIC doit être pris par voie orale et peut être pris au cours ou en dehors des repas.</p> <p>4.3 Contre-indications [...]</p> <p>4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</p> <p><i>Affections cardio-vasculaires</i></p> <p><i>Traitement de l'hyperuricémie chronique</i></p> <p>Le traitement par fébuxostat n'est pas recommandé chez les patients atteints de cardiopathie ischémique ou d'insuffisance cardiaque congestive chez les patients déjà atteints de maladies cardiovasculaires sévères (par exemple : infarctus du myocarde, AVC ou angor instable) devrait être évité sauf s'il n'existe pas d'autre option thérapeutique appropriée.</p> <p>Au cours des études APEX et FACT, il a été observé dans le groupe fébuxostat comparativement au groupe allopurinol 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 mortels, les AVC non mortels) égale à 1,3 événements pour 100 Patients-Années (PA) 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 3 (études APEX, FACT et CONFIRMS) ont montré une incidence des événements APTC rapportés par les investigateurs de 0,7 événement pour 100 PA contre 0,6 dans le groupe allopurinol. Au cours des études d'extension à long terme l'incidence des événements APTC rapportés par les investigateurs était de 1,2 pour 100 PA dans le groupe fébuxostat contre 0,6 dans le groupe allopurinol. Aucune différence statistiquement significative n'a été observée et aucune relation de cause à effet n'a été établie avec le fébuxostat. Chez ces patients, les facteurs de risque identifiés étaient des antécédents d'athérosclérose et/ou d'infarctus du myocarde ou d'insuffisance cardiaque congestive.</p> <p>Dans l'étude post-AMM CARES (voir rubrique 5.1 pour les caractéristiques détaillées de l'étude) le taux d'événements MACE (événements cardiovasculaires majeurs) a été semblable chez les patients traités par fébuxostat comparativement à ceux traités par allopurinol (HR 1,03 ; IC 95%</p>
--	---

	<p>0,87-1,23), mais un taux supérieur de décès pour cause cardiovasculaire a été observé (4,3% versus 3,2%, HR 1,34 ; IC 95% 1,03-1,73).</p> <p><i>Prévention et traitement de l'hyperuricémie chez les patients à risque de TLS</i> <u>Les patients en chimiothérapie pour traiter des hémopathies malignes et à risque intermédiaire ou à haut risque de Syndrome de Lyse Tumorale traités avec ADENURIC doivent être sous surveillance cardiaque selon la situation clinique.</u></p> <p>Allergie au médicament/hypersensibilité [...]</p> <p>Crise de goutte [...]</p> <p>Dépôt de xanthine Chez les patients ayant une production d'urate fortement accrue (par exemple affection maligne traitée, syndrome de Lesch-Nyhan), la concentration absolue de xanthine au niveau urinaire peut, dans de rares cas, augmenter suffisamment pour entraîner un dépôt dans les voies urinaires. Cela n'a pas été observé lors de l'étude clinique pivot avec ADENURIC pour le Syndrome de Lyse Tumorale. En l'absence d'expérience clinique avec le fébuxostat, son administration n'est pas recommandée chez les patients ayant le syndrome de Lesch-Nyhan.</p> <p>Mercaptopurine/azathioprine L'administration du fébuxostat n'est pas recommandée chez les patients traités par mercaptopurine/azathioprine car l'inhibition de la xanthine oxydase par le fébuxostat peut entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques de mercaptopurine/azathioprine qui peut provoquer une toxicité sévère. Aucune étude d'interaction n'a été réalisée chez l'homme.</p> <p>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. Sur la base d'une modélisation et d'une simulation des données issues d'une étude préclinique chez le raten cas de co-administration avec le fébuxostat, la dose de mercaptopurine / azathioprine doit être réduite à 20% ou moins de la dose préalablement prescrite afin d'éviter les possibles effets hématologiques (voir rubrique 4.5 et 5.3).</p>
--	--

<p><i>Greffé d'organe</i> [...]</p> <p><i>Théophylline</i> [...]</p> <p><i>Affections hépatiques</i> [...]</p> <p><i>Affections de la thyroïde</i> [...]</p> <p><i>Lactose</i> [...]</p> <p>4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions</p> <p><i>Mercaptopurine/azathioprine</i> 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 métabolisés par la XO n'a été menée.</p> <p>Aucune étude d'interaction entre le fébuxostat et une chimiothérapie cytotoxique n'a été menée.</p>	<p><u>Les patients doivent être étroitement surveillés et la dose de mercaptopurine/azathioprine doit être ajustée en conséquence sur la base de l'évaluation de la réponse thérapeutique et de l'apparition d'éventuels effets toxiques.</u></p> <p><i>Greffé d'organe</i> [...]</p> <p><i>Théophylline</i> [...]</p> <p><i>Affections hépatiques</i> [...]</p> <p><i>Affections de la thyroïde</i> [...]</p> <p><i>Lactose</i> [...]</p> <p>4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions</p> <p><i>Mercaptopurine/azathioprine</i> 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 <u>médicamenteuse</u> du fébuxostat avec <u>des médicaments (à l'exception de la théophylline)</u> les-métabolisés par la XO n'a <u>pas</u> été <u>menée</u><u>réalisée</u> <u>chez</u> <u>l'homme</u>. Une modélisation et une analyse de simulation de données issues d'une étude préclinique chez le rat ont indiqué, qu'en cas de co-administration avec le fébuxostat, la dose de mercaptopurine/azathioprine doit être réduite à 20 % ou moins de la dose préalablement prescrite (voir les rubriques 4.4 et 5.3)</p> <p>Aucune étude d'interaction <u>médicamenteuse</u> <u>entre</u> <u>le</u> <u>febuxostat</u> <u>et</u> <u>une</u> <u>avec</u> <u>d'autres</u> <u>chimiothérapies</u> <u>cytotoxiques</u> n'a été menée. <u>Dans</u> <u>l'étude</u> <u>pivot</u> <u>sur</u> <u>le</u> <u>Syndrome</u> <u>de</u> <u>Lysé</u> <u>Tumorelle</u>, fébuxostat 120 mg a été administré quotidiennement aux patients suivant divers protocoles de chimiothérapie, incluant les anticorps monoclonaux. Cependant, aucune interaction</p>
--	---

<p><i>Rosiglitazone / Substrats du CYP2C8</i> [...]</p> <p><i>Théophylline</i> [...]</p> <p><i>Naproxène et autres inhibiteurs de la glycuronidation</i> [...]</p> <p><i>Inducteurs de la glycuronidation</i> [...]</p> <p><i>Colchicine/indométacine/hydrochlorothiazide/warfarine</i> [...]</p> <p><i>Désipramine/substrats du CYP2D6</i> [...]</p> <p><i>Antiacides</i> [...]</p> <p>4.6 Fécondité, grossesse et l'allaitement</p> <p><i>Grossesse</i> [...]</p> <p><i>Allaitement</i> [...]</p> <p><i>Fécondité</i> [...]</p> <p>4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines</p> <p>[...]</p> <p>4.8 Effets indésirables</p>	<p><u>médicamenteuse ou interactions entre des médicaments et la maladie n'ont été analysées durant l'étude. Par conséquent, des interactions possibles avec un traitement cytotoxique concomitant ne peuvent être exclues.</u></p> <p><i>Rosiglitazone / Substrats du CYP2C8</i> [...]</p> <p><i>Théophylline</i> [...]</p> <p><i>Naproxène et autres inhibiteurs de la glycuronidation</i> [...]</p> <p><i>Inducteurs de la glycuronidation</i> [...]</p> <p><i>Colchicine/indométacine/hydrochlorothiazide/warfarine</i> [...]</p> <p><i>Désipramine/substrats du CYP2D6</i> [...]</p> <p><i>Antiacides</i> [...]</p> <p>4.6 Fécondité, grossesse et l'allaitement</p> <p><i>Grossesse</i> [...]</p> <p><i>Allaitement</i> [...]</p> <p><u>FéconditéFertilité</u> [...]</p> <p>4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines</p> <p>[...]</p> <p>4.8 Effets indésirables</p>
---	--

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés au cours des études cliniques (4 072 patients traités par au moins une dose de 10 mg à 300 mg) et après commercialisation sont des crises de gouttes, des anomalies de la fonction hépatique, des diarrhées, des nausées, des maux de tête, des éruptions et des œdèmes. 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.

Liste tabulée des effets indésirables

Les effets indésirables fréquents ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquents ($\geq 1/1\,000$ à $< 1/100$) et rares ($\geq 1/10\,000$ à $< 1/1\,000$) survenant chez les patients traités par fébuxostat sont mentionnés ci-dessous.

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

Tableau 1 : Effets indésirables lors des études de phase 3, des études d'extension à long terme et après commercialisation.

Affections hématologiques et système lymphatique	<u>Rare</u> Pancytopénie, thrombocytopénie
Affections du système immunitaire	<u>Rare</u> Réaction anaphylactique*, hypersensibilité médicamenteuse*
Troubles endocriniens	<u>Peu fréquent</u> TSH sanguine augmentée
Affections oculaires	<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, prise de poids

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés au cours des études cliniques (4 072 patients traités par au moins une dose de 10 mg à 300 mg) et après commercialisation chez les patients goutteux sont des crises de gouttes, des anomalies de la fonction hépatique, des diarrhées, des nausées, des maux de tête, des éruptions et des œdèmes. Ces effets indésirables étaient généralement de sévérité légère ou modérée. De rares réactions graves d'hypersensibilité au fébuxostat, dont certaines étaient associées à des symptômes généraux, ainsi que des événements rares de mort subite cardiaque, ont été observées après commercialisation.

Liste tabulée des effets indésirables

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

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

Tableau 1 : Effets indésirables lors des études de phase 3, des études d'extension à long terme et après commercialisation chez les patients atteints de goutte.

Affections hématologiques et système lymphatique	<u>Rare</u> Pancytopénie, thrombocytopénie, <u>agranulocytose*</u>
Affections du système immunitaire	<u>Rare</u> Réaction anaphylactique*, hypersensibilité médicamenteuse*
Troubles endocriniens	<u>Peu fréquent</u> TSH sanguine augmentée
Affections oculaires	<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, prise de poids

	<p><u>Rare</u> Perte de poids, augmentation de l'appétit, anorexie</p>		<p><u>Rare</u> Perte de poids, augmentation de l'appétit, anorexie</p>
Affections psychiatriques	<p><u>Peu fréquent</u> Diminution de la libido, insomnie <u>Rare</u> Nervosité</p>		<p><u>Peu fréquent</u> Diminution de la libido, insomnie <u>Rare</u> Nervosité</p>
Affections du système nerveux	<p><u>Fréquent</u> Maux de tête <u>Peu fréquent</u> Sensations vertigineuses, paresthésies, hémiparésie, somnolence, altération du goût, hypoesthésie, hyposmie</p>		<p><u>Fréquent</u> Maux de tête <u>Peu fréquent</u> Sensations vertigineuses, paresthésies, hémiparésie, somnolence, altération du goût, hypoesthésie, hyposmie</p>
Affections auditives et du labyrinthe	<p><u>Rare</u> Acouphènes</p>		<p><u>Rare</u> Acouphènes</p>
Affections cardiaques	<p><u>Peu fréquent</u> Fibrillation auriculaire, palpitations, anomalies de l'ECG</p>		<p><u>Peu fréquent</u> Fibrillation auriculaire, palpitations, anomalies de l'ECG, bloc de branche gauche (voir section Syndrome de Lyse Tumorale), tachycardie sinusale (voir section Syndrome de Lyse Tumorale) <u>Rare</u> Mort subite cardiaque*</p>
Affections vasculaires	<p><u>Peu fréquent</u> Hypertension, bouffées vasomotrices, bouffées de chaleur</p>		<p><u>Peu fréquent</u> Hypertension, bouffées vasomotrices, bouffées de chaleur, hémorragie (voir section Syndrome de Lyse Tumorale)</p>
Affections respiratoires	<p><u>Peu fréquent</u> Dyspnée, bronchite, infections des voies respiratoires supérieures, toux</p>		<p><u>Peu fréquent</u> Dyspnée, bronchite, infections des voies respiratoires supérieures, toux</p>
Affections gastro-intestinales	<p><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</p>		<p><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</p>
Affections hépatobiliaires	<p><u>Fréquent</u> Anomalies du bilan hépatique** <u>Peu fréquent</u> Cholélithiase <u>Rare</u> Hépatite, jaunisse*, lésion du foie*</p>		<p><u>Fréquent</u> Anomalies du bilan hépatique** <u>Peu fréquent</u> Cholélithiase <u>Rare</u> Hépatite, jaunisse*, lésion du foie*</p>
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	<p><u>Fréquent</u> Éruptions (incluant éruptions de type varié rapportées avec une fréquence plus faible, voir ci-dessous) <u>Peu fréquent</u></p>		<p><u>Fréquent</u> Éruptions (incluant éruptions de type varié rapportées avec une fréquence plus faible, voir ci-dessous) <u>Peu fréquent</u></p>

	<p>Dermatite, urticaire, prurit, décoloration de la peau, lésions cutanées, pétéchie, éruption maculaire, éruption maculopapuleuse, éruption papuleuse</p> <p><u>Rare</u></p> <p>Nécrolyse épidermique toxique (syndrome de Lyell)*, syndrome de Stevens-Johnson*, angiodème*, 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>		<p>Dermatite, urticaire, prurit, décoloration de la peau, lésions cutanées, pétéchie, éruption maculaire, éruption maculopapuleuse, éruption papuleuse</p> <p><u>Rare</u></p> <p>Nécrolyse épidermique toxique (syndrome de Lyell)*, syndrome de Stevens-Johnson*, angio<u>é</u>dème*, 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></p> <p>Arthralgie, arthrite, myalgies, douleurs musculo-squelettiques, faiblesse musculaire, spasmes musculaires, contracture musculaire, bursite</p> <p><u>Rare</u></p> <p>Rhabdomyolyse*, raideur articulaire, raideur musculo-squelettique</p>	Affections musculo-squelettiques et systémiques	<p><u>Peu fréquent</u></p> <p>Arthralgie, arthrite, myalgies, douleurs musculo-squelettiques, faiblesse musculaire, spasmes musculaires, contracture musculaire, bursite</p> <p><u>Rare</u></p> <p>Rhabdomyolyse*, raideur articulaire, raideur musculo-squelettique</p>
Affections du rein et des voies urinaires	<p><u>Peu fréquent</u></p> <p>Insuffisance rénale, lithiase rénale, hématurie, pollakiurie, protéinurie</p> <p><u>Rare</u></p> <p>Néphrite tubulo-interstitielle*, miction impérieuse</p>	Affections du rein et des voies urinaires	<p><u>Peu fréquent</u></p> <p>Insuffisance rénale, lithiase rénale, hématurie, pollakiurie, protéinurie</p> <p><u>Rare</u></p> <p>Néphrite tubulo-interstitielle*, miction impérieuse</p>
Affections du système de reproduction et des seins	<p><u>Peu fréquent</u></p> <p>Dysfonction érectile</p>	Affections du système de reproduction et des seins	<p><u>Peu fréquent</u></p> <p>Dysfonction érectile</p>
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	<p><u>Fréquent</u></p> <p>Œdème</p> <p><u>Peu fréquent</u></p> <p>Fatigue, douleurs thoraciques, gêne dans la poitrine</p> <p><u>Rare</u></p> <p>Soif</p>	Troubles généraux et anomalies au site d'administration	<p><u>Fréquent</u></p> <p>Œdème</p> <p><u>Peu fréquent</u></p> <p>Fatigue, douleurs thoraciques, gêne dans la poitrine</p> <p><u>Rare</u></p> <p>Soif</p>
Modifications des paramètres biologiques	<p><u>Peu fréquent</u></p> <p>Augmentation de l'amylasémie, diminution de la numération plaquettaire, diminution du nombre de globules blancs, diminution du nombre de lymphocytes, augmentation de la créatininémie, diminution de l'hémoglobinémie, augmentation de l'urémie, augmentation de la triglycéridémie, augmentation de la cholestérolémie, diminution de l'hématocrite, augmentation de la lactate déshydrogénase dans le sang, augmentation de la kaliémie</p> <p><u>Rare</u></p>	Modifications des paramètres biologiques	<p><u>Peu fréquent</u></p> <p>Augmentation de l'amylasémie, diminution de la numération plaquettaire, diminution du nombre de globules blancs, diminution du nombre de lymphocytes, augmentation de la créatininémie, diminution de l'hémoglobinémie, augmentation de l'urémie, augmentation de la triglycéridémie, augmentation de la cholestérolémie, diminution de l'hématocrite, augmentation de la lactate déshydrogénase dans le sang, augmentation de la kaliémie</p> <p><u>Rare</u></p>

	Augmentation de la glycémie, allongement du temps de céphaline activée, diminution des globules rouges, augmentation des phosphatases alcalines dans le sang		Augmentation de la glycémie, allongement du temps de céphaline activée, diminution des globules rouges, augmentation des phosphatases alcalines dans le sang, augmentation des créatine phosphokinases dans le sang*
	<p>*Effets indésirables liés au traitement issus des données après commercialisation.</p> <p>*Les résultats combinés des études de phase 3 ont montré des diarrhées non infectieuses et des anomalies de la fonction hépatique plus fréquentes chez les patients traités de façon concomitante par la colchicine.</p> <p>***Voir rubrique 5.1 pour l'incidence des crises de goutte dans les études de phase 3 randomisées et contrôlées.</p>	<p>*Effets indésirables liés au traitement issus des données après commercialisation.</p> <p>**Les résultats combinés des études de phase 3 ont montré des diarrhées non infectieuses et des anomalies de la fonction hépatique plus fréquentes chez les patients traités de façon concomitante par la colchicine.</p> <p>***Voir rubrique 5.1 pour l'incidence des crises de goutte dans les études de phase 3 randomisées et contrôlées.</p>	<p><i>Description des événements indésirables spécifiques</i></p> <p>[...]</p> <p><i>Description des événements indésirables spécifiques</i></p> <p>[...]</p> <p><u>Syndrome de Lyse Tumorale</u></p> <p><u>Résumé du profil de tolérance</u></p> <p><u>Dans l'étude pivot FLORENCE (FLO-01) de phase 3, randomisée, en double aveugle, comparant le febuxostat à l'allopurinol (346 patients sous chimiothérapie pour des hémopathies malignes et à risque intermédiaire ou à haut risque de TLS), seulement 22 (6.4%) sur l'ensemble des patients ont présenté des effets indésirables, à savoir 11 (6.4%) patients dans chaque groupe de traitement. La majorité des effets indésirables étaient légers ou modérés.</u></p> <p><u>Au total, l'étude FLORENCE ne met pas en évidence de problème particulier de tolérance en plus de celle déjà connue avec ADENURIC dans le traitement de la goutte, à l'exception des trois effets indésirables suivants (listés ci-dessus dans le tableau 1).</u></p> <p><u>Affections cardiaques :</u></p> <p><u>Peu fréquent : bloc de branche gauche, tachycardie sinusale.</u></p> <p><u>Affections vasculaires :</u></p>

	<p><u>Déclaration des effets indésirables suspectés</u> La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration - voir Annexe V.</p> <p>4.9 Surdosage [...]</p> <p>5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES</p> <p>5.1 Propriétés pharmacodynamiques [...]</p> <p><u>Mécanisme d'action</u> [...]</p> <p><u>Efficacité clinique et sécurité</u> [...]</p> <p><u>Peu fréquent : hémorragie.</u></p> <p><u>Déclaration des effets indésirables suspectés</u> La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration voir Annexe V : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : www.ansm.sante.fr.</p> <p>4.9 Surdosage [...]</p> <p>5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES</p> <p>5.1 Propriétés pharmacodynamiques [...]</p> <p><u>Mécanisme d'action</u> [...]</p> <p><u>Efficacité clinique et sécurité cliniques</u> <u>Goutte</u> [...]</p> <p><u>Étude après commercialisation à long terme</u> L'étude CARES est une étude clinique multicentrique, randomisée, en double aveugle, de non infériorité qui a comparé l'impact cardiovasculaire du fèbuxostat versus allopurinol chez des patients atteints de goutte et ayant des antécédents de maladie cardiovasculaire sévère incluant infarctus du myocarde, hospitalisation pour angor instable, procédure de revascularisation coronaire ou cérébrale, AVC, hospitalisation pour accident ischémique transitoire, maladie vasculaire périphérique, ou diabète avec complications microvasculaires ou macrovasculaires. Pour atteindre une uricémie inférieure à 6 mg/dL, la dose de fèbuxostat a été ajustée de 40 mg à 80 mg (sans prendre</p>
--	--

en compte la fonction rénale) et la dose d'allopurinol a été ajustée par paliers de 100 mg de 300 à 600 mg chez les patients ayant une fonction rénale normale ou une insuffisance rénale légère et de 200 mg à 400 mg chez les patients avec une insuffisance rénale modérée. Le critère de jugement principal de l'étude CARES a été la première survenue du critère composite "Événements cardiovasculaires majeurs" (MACE) regroupant infarctus non mortels, AVC non mortels, décès cardiovasculaires, angor instable avec revascularisation coronarienne en urgence. Les critères de jugement (principal et secondaires) ont été analysés en intention de traiter (ITT) en incluant tous les sujets ayant été randomisés et ayant reçu au moins une dose du médicament en double aveugle. Globalement, 56,6% des patients ont interrompu leur traitement prématûrement et 45% des patients ne se sont pas présentés à l'ensemble des visites de l'essai clinique. Au total, 6190 patients ont été suivis avec une durée médiane de 32 mois, et la durée médiane d'exposition a été de 728 jours pour les patients dans le groupe fébuxostat (n = 3098) et de 719 jours dans le groupe allopurinol (n = 3092). Le critère de jugement principal MACE est survenu à un taux semblable dans les groupes fébuxostat et allopurinol (respectivement 10,8% vs 10,4%; HR 1,03 ; intervalle de confiance bilatéral à 95% [IC] 0,87-1,23). Dans l'analyse des composantes individuelles du critère MACE, le taux de décès cardiovasculaire a été supérieur avec le fébuxostat qu'avec l'allopurinol (4,3% vs 3,2%; HR 1,34 ; IC 95% 1,03-1,73). Les taux des autres événements MACE ont été similaires dans les groupes fébuxostat et allopurinol, c'est-à-dire pour les infarctus du myocarde non mortels (3,6% vs 3,8% ; HR 0,93 ; IC 95% 0,72-1,21), AVC non mortels (2,3% vs 2,3%; HR 1,01 ; IC 95% 0,73-1,41) et la revascularisation en urgence suite à un angor instable (1,6% vs 1,8%; HR 0,86 ; IC 95% 0,59-1,26). Le taux de décès toutes causes confondues a été aussi supérieur avec le fébuxostat versus allopurinol (7,8% vs 6,4%; HR 1,22 ; IC 95% 1,01-1,47), du fait principalement du taux supérieur de décès cardiovasculaires dans le groupe fébuxostat (voir rubrique 4.4). Les taux d'hospitalisations attribuées à une insuffisance cardiaque, d'admissions hospitalières pour arythmie non associées à une ischémie, d'événements thromboemboliques veineux et d'hospitalisations pour accident ischémique transitoire ont été comparables avec le fébuxostat et l'allopurinol.

Syndrome de Lyse Tumorale

L'efficacité et la sécurité d'ADENURIC dans la prévention et le traitement du Syndrome de Lyse Tumorale a été évaluée dans l'étude FLORENCE (FLO-01). ADENURIC a montré une activité supérieure et abaisse l'uricémie plus rapidement que l'allopurinol.

	<p>FLORENCE était une étude pivot de phase III, randomisée (1 :1), en double aveugle, comparant ADENURIC 120 mg une prise par jour à l'allopurinol 200 à 600 mg par jour (dose quotidienne moyenne d'allopurinol [\pm écart type] : 349.7 ± 112.9 mg), sur le contrôle du taux sérique d'acide urique. Les patients éligibles devaient être candidats pour le traitement par allopurinol ou ne pas avoir accès au rasburicase. Les critères d'évaluation primaire étaient l'aire sous la courbe représentant l'acide urique sérique (AUC_sUA₁₋₈) et la variation du taux de la créatinine sérique (sC) entre l'état initial et le 8^{ème} jour. Au total, 346 patients présentant une hémopathie maligne traités par chimiothérapie et ayant un risque intermédiaire ou élevé de Syndrome de Lyse Tumorale ont été inclus. L'AUC_sUA₁₋₈ moyenne (mgxh/dl) était significativement inférieure avec ADENURIC (514.0 ± 225.71 vs 708.0 ± 234.42 ; différence par la méthode des moindres carrés : -196.794 [intervalle de confiance à 95% : -238.600 ; -154.988] ; $p < .0001$). De plus, le taux sérique moyen d'acide urique a significativement diminué avec ADENURIC dès les premières 24 heures de traitement et ultérieurement. Pas de différence significative de la moyenne de l'évolution de la créatininémie (%) entre ADENURIC et l'allopurinol (-0.83 ± 26.98 vs -4.92 ± 16.70 respectivement ; différence par la méthode des moindres carrés : 4.0970 [intervalle de confiance à 95% : -0.6467 ; 8.8406] ; $p = 0.0903$). En ce qui concerne le critère d'évaluation secondaire, il n'y a pas de différence significative détectée en terme d'incidence de TLS biologique (8.1% et 9.2% dans le bras ADENURIC et allopurinol, respectivement ; risque relatif : 0.875 [intervalle de confiance à 95% : 0.4408 ; 1.7369] ; $p = 0.8488$) ni pour le TLS clinique (1.7% et 1.2% dans le bras ADENURIC et allopurinol respectivement, risque relatif : 0.994 [intervalle de confiance à 95% : 0.9691 ; 1.0199] ; $p = 1.0000$). L'incidence globale des signes émergents et des symptômes et des effets indésirables étaient de 67.6% vs 64.7% et 6.4% vs 6.4% avec ADENURIC et l'allopurinol respectivement. Dans l'étude FLORENCE, ADENURIC a démontré un contrôle supérieur du taux d'acide urique sérique par rapport à l'allopurinol chez les patients sous ce dernier médicament. Aucune donnée comparant ADENURIC et rasburicase n'est actuellement disponible. L'efficacité et la sécurité du fébuxostat n'ont pas été établies chez les patients présentant un syndrome de lyse tumorale aigu sévère, par exemple, en échec d'un autre traitement hypouricémiant.</p>
<p>5.2 Propriétés pharmacocinétiques</p> <p>[...]</p> <p>5.3 Données de sécurité préclinique</p>	<p>5.2 Propriétés pharmacocinétiques</p> <p>[...]</p> <p>5.3 Données de sécurité préclinique</p>

<p>Les effets observés lors des études précliniques sont généralement survenus à des expositions supérieures à l'exposition maximale chez l'homme</p> <p><i>Cancérogenèse, mutagenèse, altération de la fertilité</i> [...]</p> <p>6. DONNEES PHARMACEUTIQUES</p> <p>6.1 Liste des excipients</p> <p>[...]</p> <p>6.2 Incompatibilités</p> <p>Sans objet.</p> <p>6.3 Durée de conservation</p> <p>3 ans.</p> <p>6.4 Précautions particulières de conservation</p> <p>Pas de précautions particulières de conservation.</p> <p>6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur</p> <p>Plaquette transparente (Aclar/PVC/Aluminium) de 14 comprimés.</p> <p>ADENURIC 120 mg est présenté en boîtes de 14, 28, 42, 56, 84 et 98 comprimés pelliculés.</p> <p>Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.</p> <p>6.6 Précautions particulières d'élimination</p>	<p>Les effets observés lors des études précliniques sont généralement survenus à des expositions supérieures à l'exposition maximale chez l'homme. <u>La modélisation pharmacocinétique et les données de simulation chez le rat suggèrent que, en cas de co-administration avec le fébuxostat, la dose clinique de mercaptopurine/azathioprine doit être réduite à 20 % ou moins de la dose préalablement prescrite afin d'éviter d'éventuels effets hématologiques (voir les rubriques 4.4 et 4.5).</u></p> <p><i>Cancérogenèse, mutagenèse, altération de la fertilité</i> [...]</p> <p>6. DONNEES PHARMACEUTIQUES</p> <p>6.1 Liste des excipients</p> <p>[...]</p> <p>6.2 Incompatibilités</p> <p>Sans objet.</p> <p>6.3 Durée de conservation</p> <p>3 ans.</p> <p>6.4 Précautions particulières de conservation</p> <p>Pas de précautions particulières de conservation.</p> <p>6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur</p> <p>Plaquette transparente (Aclar/PVC/Aluminium <u>ou PVC/PE/PVDC/Aluminium</u>) de 14 comprimés.</p> <p>ADENURIC 120 mg est présenté en boîtes de 14, 28, 42, 56, 84 et 98 comprimés pelliculés.</p> <p>Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.</p> <p>6.6 Précautions particulières d'élimination</p>
--	--

<p>Pas d'exigences particulières.</p> <p>7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ</p> <p>Menarini International Operations Luxembourg S.A. 1, Avenue de la Gare, L-1611 Luxembourg Luxembourg</p> <p>8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE</p> <p>EU/1/08/447/003 EU/1/08/447/004 EU/1/08/447/009 EU/1/08/447/010 EU/1/08/447/011 EU/1/08/447/012</p> <p>9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION</p> <p>Date de première autorisation: 21 avril 2008 Date du dernier renouvellement: 20 décembre 2012</p> <p>10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE</p> <p>Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament http://www.ema.europa.eu</p>	<p>Pas d'exigences particulières.</p> <p>7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ</p> <p>Menarini International Operations Luxembourg S.A. 1, Avenue de la Gare, L-1611 Luxembourg Luxembourg</p> <p>8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE</p> <p>EU/1/08/447/003 EU/1/08/447/004 EU/1/08/447/009 EU/1/08/447/010 EU/1/08/447/011 EU/1/08/447/012 EU/1/08/447/019 EU/1/08/447/020 EU/1/08/447/021 EU/1/08/447/022 EU/1/08/447/023 EU/1/08/447/024</p> <p>9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION</p> <p>Date de première autorisation : 21 avril 2008 Date du dernier renouvellement : 20 décembre 2012</p> <p>10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE</p> <p>Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament http://www.ema.europa.eu</p>
--	--