

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MÉDICAMENT

ADENURIC 80 mg comprimé pelliculé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient 80 mg de fébuxostat.

Excipients à effet notable : Chaque comprimé contient 76,50 mg de lactose (sous forme monohydratée).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé (comprimé).

Comprimé pelliculé jaune pâle à jaune en forme de gélule avec la gravure « 80 » sur une face.

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

Posologie

La dose recommandée d'ADENURIC est de 80 mg une fois par jour, administrée par voie orale, pendant ou en dehors des repas. Si l'uricémie est > 6 mg/dL ($357 \mu\text{mol/L}$) 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 ($357 \mu\text{mol/L}$).

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

Sujet âgé

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients âgés (voir rubrique 5.2).

Insuffisance rénale

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

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée.

Insuffisance hépatique

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

La dose recommandée est de 80 mg chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère. L'expérience clinique est limitée chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée.

Population pédiatrique

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

Mode d'administration

Voie orale.

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

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients listés à la rubrique 6.1 (voir également rubrique 4.8).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Affections cardio-vasculaires

Le traitement par fébuxostat n'est pas recommandé chez les patients atteints de cardiopathie ischémique ou d'insuffisance cardiaque congestive.

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.

Allergie au médicament/hypersensibilité

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

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

Crise de goutte

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

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

Dépôt de xanthine

Chez les patients ayant une production d'urate fortement accrue (par exemple affection maligne traitée, syndrome de Lesch-Nyhan), la concentration absolue de xanthine au niveau urinaire peut, dans de rares cas, augmenter suffisamment pour entraîner un dépôt dans les voies urinaires. En l'absence d'expérience clinique avec le fébuxostat dans cette population, son administration n'est pas recommandée chez ces patients.

Mercaptopurine/azathioprine

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

Greffe d'organe

En l'absence d'expérience clinique chez le patient ayant reçu une greffe d'organe, l'utilisation de fébuxostat n'est pas recommandée chez ces patients (voir rubrique 5.1).

Théophylline

L'administration concomitante de fébuxostat 80 mg et de théophylline 400 mg en dose unique à des sujets sains a démontré l'absence de toute interaction pharmacocinétique (voir rubrique 4.5). Le fébuxostat 80 mg peut être prescrit chez les patients traités par théophylline sans risque d'augmentation des concentrations plasmatiques de théophylline. Aucune donnée n'est disponible pour le fébuxostat 120 mg.

Affections hépatiques

Les résultats combinés des études cliniques de phase III ont montré de légères anomalies du bilan hépatique chez des patients (5,0%) traités par fébuxostat. La réalisation d'un bilan hépatique est recommandée avant l'instauration du traitement par fébuxostat et périodiquement par la suite, en fonction du jugement clinique (voir rubrique 5.1).

Affections de la thyroïde

Au cours des études d'extension en ouvert à long terme, une augmentation du taux de TSH (> 5,5 µUI/mL) a été observée chez des patients traités au long cours par fébuxostat (5,5%). Le fébuxostat doit être prescrit avec prudence chez les patients présentant une altération de la fonction thyroïdienne (voir rubrique 5.1).

Lactose

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

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

Mercaptopurine/azathioprine

En raison de son mécanisme d'action inhibiteur de la Xanthine Oxydase (XO), l'administration concomitante de fébuxostat n'est pas recommandée. L'inhibition de la XO par le fébuxostat peut entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques de ces médicaments et provoquer une toxicité (voir rubrique 4.4). Aucune étude d'interaction du fébuxostat avec les médicaments métabolisés par la XO n'a été menée.

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

Rosiglitazone / Substrats du CYP2C8

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

Théophylline

Une étude d'interaction chez des sujets sains a été menée avec le fébuxostat afin d'évaluer si l'inhibition de la XO peut induire une élévation des concentrations de théophylline circulante, comme cela a été décrit avec d'autres inhibiteurs de la XO. Les résultats de l'étude ont montré que l'administration concomitante de fébuxostat 80 mg une fois par jour et de théophylline 400 mg en dose unique n'a pas d'effet sur la pharmacocinétique et la sécurité de la théophylline. Aucune précaution particulière n'est donc recommandée en cas d'administration concomitante de fébuxostat 80 mg et de théophylline. Aucune donnée n'est disponible concernant le fébuxostat 120 mg.

Naproxène et autres inhibiteurs de la glycuronidation

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

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

Inducteurs de la glycuronidation

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

Colchicine/indométacine/hydrochlorothiazide/warfarine

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

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

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

Désipramine/substrats du CYP2D6

Le fébuxostat exerce un léger effet inhibiteur du CYP2D6 *in vitro*. Lors d'une étude chez le volontaire sain, l'administration de 120 mg d'ADENURIC une fois par jour a conduit à une augmentation moyenne de 22% de l'ASC de la désipramine, substrat du CYP2D6, témoignant d'un faible effet inhibiteur potentiel du fébuxostat sur le CYP2D6 *in vivo*. L'administration concomitante de fébuxostat avec d'autres substrats du CYP2D6 ne devrait donc pas nécessiter d'adaptation de la posologie de ces produits.

Antiacides

La prise concomitante d'un antiacide contenant des hydroxydes de magnésium et d'aluminium a retardé l'absorption du fébuxostat (d'environ une heure) et a induit une diminution de 32% de la C_{max} , mais sans modification significative de l'ASC. Le fébuxostat peut donc être administré sans tenir compte de la prise concomitante d'un anti-acide.

4.6 Fécondité, grossesse et allaitement

Grossesse

Les données recueillies sur un nombre très limité de grossesses n'ont pas révélé d'effet délétère du fébuxostat sur la grossesse ou sur le fœtus / nouveau-né. Les études menées chez l'animal n'ont pas montré d'effets délétères directs ou indirects sur la gestation, le développement embryonnaire ou fœtal ou la mise bas (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel en clinique n'est pas connu. Le fébuxostat ne doit pas être utilisé au cours de la grossesse.

Allaitement

L'excrétion du fébuxostat dans le lait maternel n'est pas connue. Des études menées chez l'animal ont montré une excrétion du principe actif dans le lait et une altération du développement des petits allaités. Un risque pour le nourrisson allaité ne peut être exclu. Le fébuxostat ne doit pas être utilisé chez la femme qui allaite.

Fertilité

Les études de reproduction chez l'animal à des doses allant jusqu'à 48 mg/kg/jour n'ont pas montré d'effets néfastes dose dépendant sur la fécondité (voir rubrique 5.3). L'effet d'ADENURIC sur la fécondité chez l'homme n'est pas connu.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Somnolence, sensations vertigineuses, paresthésies et vision floue ont été rapportés au cours du traitement par fébuxostat. Les patients doivent être prudents avant de conduire des véhicules, d'utiliser des machines ou de participer à des activités dangereuses tant qu'ils ne sont pas assurés qu'ADENURIC ne nuit pas à leurs performances.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés au cours des études cliniques (4 072 patients traités par au moins une dose de 10 mg à 300 mg) 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 III, des études d'extension à long terme et après commercialisation

Affections hématologiques et du système lymphatique	<u>Rare</u> Pancytopenie, thrombocytopenie, agranulocytose*
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, hémiparésie, somnolence, altération du goût, hypoesthésie, hyposmie
Affections auditives et du labyrinthe	<u>Rare</u> Acouphènes
Affections cardiaques	<u>Peu fréquent</u> Fibrillation auriculaire, palpitations, anomalies de l'ECG
Affections vasculaires	<u>Peu fréquent</u> Hypertension, bouffées vasomotrices, bouffées de chaleur
Affections respiratoires	<u>Peu fréquent</u> Dyspnée, bronchite, infections des voies respiratoires supérieures, toux
Affections gastro-intestinales	<u>Fréquent</u> Diarrhées**, nausées <u>Peu fréquent</u> Douleurs abdominales, distension abdominale, reflux gastro-œsophagien, vomissements, sécheresse buccale, dyspepsie, constipation, selles fréquentes, flatulences, gêne gastro-intestinale <u>Rare</u> Pancréatite, ulcération de la bouche
Affections hépatobiliaires	<u>Fréquent</u> Anomalies du bilan hépatique** <u>Peu fréquent</u> Cholélithiase <u>Rare</u> Hépatite, jaunisse*, lésion du foie*
Affections de la peau et du tissu	<u>Fréquent</u>

sous-cutané	<p>Éruptions (incluant éruptions de type varié rapportées avec une fréquence plus faible, voir ci-dessous)</p> <p><u>Peu fréquent</u></p> <p>Dermatite, urticaire, prurit, décoloration de la peau, lésions cutanées, pétéchie, éruption maculaire, éruption maculo-papuleuse, éruption papuleuse</p> <p><u>Rare</u></p> <p>Nécrolyse épidermique toxique (syndrome de Lyell)*, syndrome de Stevens-Johnson*, angioedème*, 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 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>
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	<p><u>Fréquent</u></p> <p>Oedème</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'hémoglobémie, 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> <p>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

** 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.

Description des événements indésirables spécifiques

De rares réactions graves d'hypersensibilité au fébuxostat, incluant le syndrome de Stevens-Johnson, une nécrolyse épidermique toxique (syndrome de Lyell), et de réaction/choc anaphylactique ont été

observées après commercialisation. Le syndrome de Stevens-Johnson et la nécrolyse épidermique toxique sont caractérisés par une éruption cutanée progressive, accompagnée de bulles ou de lésions des muqueuses et une irritation oculaire. Les réactions d'hypersensibilité au fébuxostat peuvent être associées aux symptômes suivants : réactions cutanées caractérisées par une éruption maculo-papuleuse infiltrée, une éruption généralisée ou exfoliative, mais aussi des lésions cutanées, un œdème de la face, de la fièvre, des anomalies du bilan sanguin telles qu'une thrombocytopénie et une éosinophilie, et atteinte d'un organe unique ou multiviscérale (du foie et des reins incluant une néphrite tubulo-interstitielle) (voir rubrique 4.4).

Les crises de goutte ont fréquemment été observées peu après le début du traitement et au cours des premiers mois. Par la suite, la fréquence des crises de goutte diminue dans le temps. Une prophylaxie des crises de goutte est recommandée (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Déclaration des effets indésirables suspectés

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

4.9 Surdosage

Le traitement d'un surdosage doit être symptomatique et comporter des mesures de soutien.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Uricosurique, inhibiteurs de la synthèse d'acide urique, code ATC : M04AA03

Mécanisme d'action

L'acide urique est le produit final du métabolisme des purines chez l'homme et résulte de la cascade hypoxanthine → xanthine → acide urique. Ces deux étapes sont catalysées par la xanthine oxydase (XO). Le fébuxostat est un dérivé 2-arylthiazole qui exerce son effet thérapeutique de diminution de l'uricémie en inhibant sélectivement la XO. Le fébuxostat est un inhibiteur non purinique puissant et sélectif de la XO (NP-SIXO). *In vitro*, sa constante d'inhibition K_i est inférieure à une nanomole. Le fébuxostat inhibe de façon puissante les formes oxydée et réduite de la XO. Aux concentrations thérapeutiques, le fébuxostat n'inhibe pas les autres enzymes intervenant dans le métabolisme des purines ou des pyrimidines (guanine désaminase, hypoxanthine guanine phosphoribosyltransférase, orotate phosphoribosyltransférase, orotidine monophosphate décarboxylase ou purine nucléoside phosphorylase).

Efficacité et sécurité cliniques

L'efficacité d'ADENURIC a été démontrée au cours de trois études pivots de phase III (les deux études pivots APEX et FACT et l'étude additionnelle CONFIRMS décrites ci-dessous) menées chez 4101 patients présentant une hyperuricémie et une goutte. Dans chacune des études pivots de phase III, ADENURIC a démontré sa supériorité vis à vis de l'allopurinol pour diminuer et maintenir l'uricémie. Le critère principal d'efficacité au cours des études APEX et FACT était la proportion des patients présentant une uricémie < 6,0 mg/dL (357 μ mol/L) au cours des 3 dernières mesures mensuelles. Au cours de l'étude additionnelle de phase III CONFIRMS, dont les résultats ont été obtenus après l'octroi de l'autorisation de mise sur le marché, le critère principal d'efficacité était la proportion de patients présentant une uricémie < 6,0 mg/dL à la dernière visite. Aucun patient ayant reçu une greffe d'organe n'a été inclus dans ces études (voir rubrique 4.2).

Étude APEX : L'étude APEX (Allopurinol and Placebo-Controlled Efficacy Study of Febuxostat) est une étude de phase 3 multicentrique randomisée, menée en double insu, d'une durée de 28 semaines contrôlée contre placebo et allopurinol. Mille soixante-douze (1072) patients ont été randomisés dans les groupes suivants : placebo (n=134), ADENURIC 80 mg une fois par jour (n=267), ADENURIC 120 mg une fois par jour (n=269), ADENURIC 240 mg une fois par jour (n=134) ou allopurinol (300 mg une fois par jour [n=258] chez les patients dont la créatinémie initiale était $\leq 1,5$ mg/dL ou 100 mg une fois par jour [n=10] chez ceux dont la créatinémie initiale était $> 1,5$ mg/dL et $\leq 2,0$ mg/dL). La dose de 240 mg de fébuxostat (deux fois la plus forte dose recommandée) à été étudiée pour évaluer la tolérance.

L'étude APEX a démontré la supériorité statistiquement significative d'ADENURIC 80 mg une fois par jour et d'ADENURIC 120 mg une fois par jour par rapport à l'allopurinol administré aux doses conventionnelles de 300 mg (n = 258) /100 mg (n = 10) sur la diminution de l'uricémie en dessous du seuil de 6 mg/dL (357 μ mol/L) (voir tableau 2 et figure 1).

Étude FACT : L'étude FACT (Febuxostat Allopurinol Controlled Trial) est une étude de phase 3 multicentrique randomisée, menée en double insu, d'une durée de 52 semaines, contrôlée contre allopurinol. Sept cent soixante (760) patients ont été randomisés dans les groupes suivants : ADENURIC 80 mg une fois par jour (n=256), ADENURIC 120 mg une fois par jour (n=251) et allopurinol 300 mg une fois par jour (n=253).

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

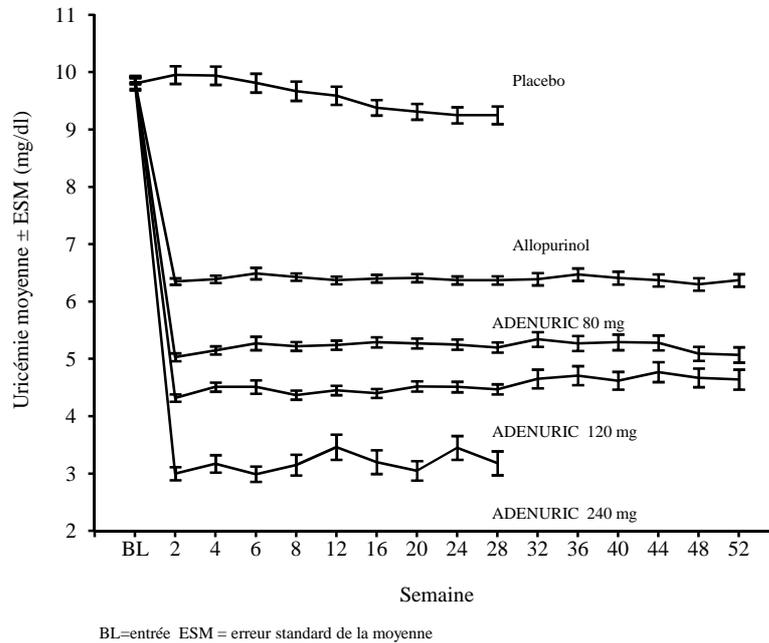
Le tableau 2 résume les résultats sur le critère principal d'efficacité.

Tableau 2
Proportion des patients présentant une uricémie $< 6,0$ mg/dL (357 μ mol/L)
Au cours des trois dernières visites mensuelles

Étude	ADENURIC 80 mg 1x/jour	ADENURIC 120 mg 1x/jour	Allopurinol 300/ 100 mg 1x/jour ¹
APEX (28 semaines)	48%* (n=262)	65%*,# (n=269)	22% (n=268)
FACT (52 semaines)	53%* (n=255)	62%* (n=250)	21% (n=251)
Résultats regroupés	51%* (n=517)	63%*,# (n=519)	22% (n=519)
¹ Les résultats observés chez les sujets recevant 100 mg une fois par jour (n= 10, créatininémie $> 1,5$ et $\leq 2,0$ mg/dL) ou 300 mg une fois par jour (n=509) ont été regroupés pour les analyses. * p $< 0,001$ vs allopurinol, # p $< 0,001$ vs 80 mg			

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

Figure 1 Uricémie moyenne des études pivots de phase 3 (résultats combinés)



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

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

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

Critère principal dans le sous-groupe des patients insuffisants rénaux

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

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

Une analyse, définie de façon prospective dans l'étude CONFIRMS, effectuée chez les patients atteints de goutte présentant une insuffisance rénale légère à modérée (65% des patients étudiés) a

montré que le fébuxostat était significativement plus efficace que l'allopurinol 300/200 mg pour abaisser l'uricémie en deçà de 6 mg/dL.

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

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

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

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

Etude APEX : au cours de la période de prophylaxie de 8 semaines, une proportion plus importante de sujets du groupe fébuxostat 120 mg (36%) a nécessité un traitement de la crise de goutte comparativement aux groupes fébuxostat 80 mg (22%), allopurinol 300 mg (23%) et placebo (20%). Les crises ont augmenté après la période de prophylaxie puis ont diminué graduellement au cours du temps. Entre 46% et 55% des sujets ont reçu un traitement de la crise de goutte de la semaine 8 à la semaine 28. Les crises de goutte survenues durant les 4 dernières semaines de l'étude (semaine 24 – semaine 28) ont été observées chez 15% des sujets du groupe fébuxostat 80/120 mg, 14% des sujets du groupe allopurinol 300 mg et 20% des sujets du groupe placebo.

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

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

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

Etudes d'extension en ouvert à long terme

Etude EXCEL (C02-021) : l'étude EXCEL était une étude d'extension de phase 3, d'une durée de 3 ans, effectuée en ouvert, multicentrique, randomisée, contrôlée contre allopurinol, évaluant la tolérance chez les patients qui avaient terminé les études pivots de phase 3 (APEX ou FACT). Au total 1 086 patients ont été inclus : groupe ADENURIC 80 mg une fois par jour (n = 649), groupe ADENURIC 120 mg une fois par jour (n = 292) et groupe allopurinol 300/100 mg une fois par jour (n = 145). Environ 69% des patients n'ont pas nécessité de modification de leur traitement pour parvenir à un traitement final stable. Les patients ayant 3 mesures d'uricémie consécutives > 6 mg/dL ont été sortis de l'étude. Les niveaux d'uricémie se sont maintenus au cours du temps (91% et 93%

respectivement des patients traités par fébuxostat 80 mg et 120 mg avaient une uricémie < 6 mg/dL à 36 mois).

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

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

L'étude TMX-01-005 (FOCUS) était une étude d'extension de phase 2 d'une durée de 5 ans, en ouvert, multicentrique, évaluant la tolérance chez les patients qui avaient terminé les 4 semaines de traitement par fébuxostat en double aveugle de l'étude de détermination de doses TMX-00-004. 116 patients ont été inclus et ont été traités par fébuxostat 80 mg une fois par jour. 62% des patients n'ont pas nécessité d'ajustement de la posologie pour maintenir une uricémie < 6 mg/dL et 38% des patients ont nécessité une adaptation de la posologie avant d'atteindre un traitement final stable.

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

Au cours des études cliniques de phase 3, de légères anomalies du bilan hépatique ont été enregistrées chez des patients (5,0%) traités par le fébuxostat. Ce pourcentage a été similaire à celui rapporté avec l'allopurinol (4,2%) (voir rubrique 4.4). Au cours des études d'extension ouvertes à long terme, une augmentation du taux de TSH (>5,5 µUI/mL) a été constatée chez des patients traités au long cours par le fébuxostat (5,5%) et par l'allopurinol (5,8%) (voir rubrique 4.4).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Chez des sujets en bonne santé, la concentration plasmatique maximale (C_{max}) et l'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques en fonction du temps (ASC) du fébuxostat ont augmenté de façon dose-dépendante à la suite de l'administration de doses uniques et répétées de 10 à 120 mg. L'ASC a augmenté de façon plus que proportionnelle pour des doses de fébuxostat allant de 120 à 300 mg. Aucune accumulation notable n'a été observée lors de l'administration de 10 à 240 mg toutes les 24 heures. La demi-vie terminale d'élimination apparente moyenne du fébuxostat ($t_{1/2}$) est d'environ 5 à 8 heures.

Des analyses pharmacocinétiques/pharmacodynamiques de population ont été menées chez 211 patients présentant une hyperuricémie et une goutte, qui ont été traités par ADENURIC 40 à 240 mg une fois par jour. En règle générale, les paramètres pharmacocinétiques du fébuxostat estimés par ces analyses ont été similaires à ceux déterminés chez les sujets sains, indiquant que ces derniers sont représentatifs pour l'évaluation pharmacocinétique/ pharmacodynamique chez les patients atteints de goutte.

Absorption

L'absorption du fébuxostat est rapide ($t_{max} = 1,0 - 1,5$ h) et élevée (au moins 84%). Après des doses orales uniques ou répétées de 80 et 120 mg une fois par jour, la C_{max} est respectivement d'environ 2,8-3,2 µg/mL et 5,0-5,3 µg/mL. La biodisponibilité absolue de la formulation comprimé du fébuxostat n'a pas été étudiée.

A la suite de doses orales répétées de 80 mg une fois par jour ou d'une dose unique de 120 mg avec un repas riche en lipide, la C_{max} a diminué de respectivement 49% et 38% et l'ASC de 18% et 16%. Aucune modification cliniquement significative du pourcentage de diminution de l'uricémie n'a été cependant observée quand ce paramètre a été mesuré (doses répétées de 80 mg). ADENURIC peut donc être pris conjointement ou non avec une prise alimentaire.

Distribution

Le volume apparent de distribution à l'état d'équilibre (V_{ss}/F) du fébuxostat est de 29 à 75 l après des doses orales de 10 à 300 mg. La liaison du fébuxostat aux protéines plasmatiques est d'environ 99,2% (principalement à l'albumine) et est constante avec les concentrations obtenues avec les doses de 80 et 120 mg. La liaison des métabolites actifs aux protéines plasmatiques est d'environ 82% à 91%.

Biotransformation

Le fébuxostat est fortement métabolisé par conjugaison via le système enzymatique diphosphate glucuronosyltransférase (UDPGT) et par oxydation via le cytochrome P450 (CYP). Quatre métabolites hydroxylés pharmacologiquement actifs ont été identifiés, dont trois ont été décelés dans le plasma chez l'homme. Des études *in vitro* sur microsomes hépatiques humains ont montré que ces métabolites oxydatifs étaient principalement formés par CYP1A1, CYP1A2, CYP2C8 ou CYP2C9 et que le glycuronide du fébuxostat était principalement formé par UGT 1A1, 1A8 et 1A9.

Élimination

Le fébuxostat est éliminé par voies hépatique et rénale. Après administration par voie orale d'une dose de 80 mg de fébuxostat marqué au ^{14}C , environ 49% de la dose a été retrouvée dans l'urine sous forme de fébuxostat inchangé (3%), d'acyl glycuronide de la substance active (30%), de ses métabolites oxydatifs connus et de leurs dérivés conjugués (13%) et d'autres métabolites inconnus (3%). En dehors de l'excrétion urinaire, près de 45% de la dose a été retrouvée dans les fèces sous forme de fébuxostat inchangé (12%), d'acyl glycuronide de la substance active (1%), de ses métabolites oxydatifs connus et de leurs dérivés conjugués (25%) et d'autres métabolites inconnus (7%).

Insuffisance rénale

Après administration de doses répétées de 80 mg d'ADENURIC, la C_{max} du fébuxostat n'est pas différente entre les patients présentant une insuffisance rénale légère, modérée ou sévère par rapport à des sujets à fonction rénale normale. L'ASC moyenne totale du fébuxostat a été environ 1,8 fois plus élevée chez les patients présentant une dysfonction rénale sévère que chez les sujets à fonction rénale normale (13,2 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ contre 7,5 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$). La C_{max} et l'ASC des métabolites actifs ont été respectivement deux et quatre fois plus élevées. Aucune adaptation de la posologie n'est cependant nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée.

Insuffisance hépatique

Après administration de doses répétées de 80 mg d'ADENURIC, la C_{max} et l'ASC du fébuxostat et de ses métabolites ne sont significativement différents entre les patients présentant une insuffisance hépatique légère (classe A de Child-Pugh) ou modérée (classe B de Child-Pugh) par rapport à des sujets à fonction hépatique normale. Aucune étude n'a été menée chez des patients présentant une insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh).

Age

Après administration répétée d'ADENURIC par voie orale, aucune différence significative de l'ASC du fébuxostat n'a été observée entre des sujets âgés et des sujets sains plus jeunes.

Sexe

Après administration répétée d'ADENURIC par voie orale, la C_{max} et l'ASC du fébuxostat ont été plus élevées de respectivement 24% et 12% chez les femmes que chez les hommes. La C_{max} et l'ASC corrigées en fonction du poids ont été cependant similaires entre les sujets des deux sexes. Aucune adaptation de la dose en fonction du sexe n'est nécessaire.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les effets observés lors des études précliniques sont généralement survenus à des expositions supérieures à l'exposition maximale chez l'homme

Cancérogénèse, mutagenèse, altération de la fertilité

Chez le rat mâle, une augmentation statistiquement significative des tumeurs de la vessie (papillomes et carcinomes à cellules transitionnelles) n'a été observée qu'en association à des calculs de xanthine

dans le groupe recevant une dose élevée (environ 11 fois l'exposition humaine). Aucune augmentation significative d'un autre type de tumeur n'a été observée chez la souris et le rat male ou femelle. Ces observations sont considérées comme une conséquence d'une composition de l'urine et d'un métabolisme des purines spécifiques à l'espèce et comme dépourvues de signification en clinique.

Une batterie standard de tests de génotoxicité n'a révélé aucun effet génotoxique biologiquement pertinent du fébuxostat.

Le fébuxostat à des doses orales allant jusqu'à 48 mg/jour n'a montré aucun effet sur la fertilité et la capacité de reproduction chez le rat male ou femelle.

Aucun signe d'altération de la fertilité, d'effet tératogène ou d'effet délétère sur le fœtus lié au fébuxostat n'a été observé. Une toxicité maternelle a été observée aux doses élevées, accompagnée d'une réduction de l'indice de sevrage et du développement des petits chez le rat à une exposition d'environ 4,3 fois celle observée chez l'homme. Des études de tératogénèse menées chez la rate gestante à une exposition équivalente à environ 4,3 fois l'exposition humaine et chez la lapine gestante à une exposition d'environ 13 fois celle-ci n'ont révélé aucun effet tératogène.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé

Lactose monohydraté
Cellulose microcristalline
Stéarate de magnésium
Hydroxypropylcellulose
Croscarmellose sodique
Silice colloïdale hydratée

Pelliculage du comprimé

Opadry II, jaune 85F42129 contenant :
Polyvinylalcool
Dioxyde de titane (E171)
Macrogol 3350
Talc
Oxyde de fer jaune (E172)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquette transparente (Aclar/PVC/Aluminium ou PVC/PE/PVDC/Aluminium) de 14 comprimés.

ADENURIC 80 mg est présenté en boîtes de 14, 28, 42, 56, 84 et 98 comprimés pelliculés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières.

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

Menarini International Operations Luxembourg S.A.
1, Avenue de la Gare, L-1611 Luxembourg
Luxembourg

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

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 RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation: 21 avril 2008
Date du dernier renouvellement: 20 décembre 2012

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>

1. DENOMINATION DU MÉDICAMENT

ADENURIC 120 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient 120 mg de fébuxostat.

Excipients à effet notoire : Chaque comprimé contient 114,75 mg de lactose (sous forme monohydratée).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé (comprimé)

Comprimé pelliculé jaune pâle à jaune en forme de gélule avec la gravure « 120 » sur une face.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

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).

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

ADENURIC est indiqué chez l'adulte.

4.2 Posologie et mode d'administration

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).

Syndrome de Lyse Tumorale : La dose recommandée d'ADENURIC est de 120 mg une fois par jour, administrée par voie orale, pendant ou en dehors des repas.

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.

Sujet âgé

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients âgés (voir rubrique 5.2).

Insuffisance rénale

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

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée.

Insuffisance hépatique

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

Goutte : 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.

Syndrome de Lyse Tumorale : 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.

Population pédiatrique

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

Mode d'administration

Voie orale.

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

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients listés à la rubrique 6.1 (voir également rubrique 4.8).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Affections cardio-vasculaires

Traitement de l'hyperuricémie chronique

Le traitement par fébuxostat n'est pas recommandé chez les patients atteints de cardiopathie ischémique ou d'insuffisance cardiaque congestive.

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.

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

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.

Allergie au médicament/hypersensibilité

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

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

Crise de goutte

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

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

Dépôt de xanthine

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.

Mercaptopurine/azathioprine

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

Greffe d'organe

En l'absence d'expérience clinique chez le patient ayant reçu une greffe d'organe, l'utilisation de fébuxostat n'est pas recommandée chez ces patients (voir rubrique 5.1).

Théophylline

L'administration concomitante de fébuxostat 80 mg et de théophylline 400 mg en dose unique à des sujets sains a démontré l'absence de toute interaction pharmacocinétique (voir rubrique 4.5). Le fébuxostat 80 mg peut être prescrit chez les patients traités par théophylline sans risque d'augmentation des concentrations plasmatiques de théophylline. Aucune donnée n'est disponible pour le fébuxostat 120 mg.

Affections hépatiques

Les résultats combinés des études cliniques de phase 3 ont montré de légères anomalies du bilan hépatique chez des patients (5,0%) traités par fébuxostat. La réalisation d'un bilan hépatique est recommandée avant l'instauration du traitement par fébuxostat et périodiquement par la suite, en fonction du jugement clinique (voir rubrique 5.1).

Affections de la thyroïde

Au cours des études d'extension en ouvert à long terme, une augmentation du taux de TSH (> 5,5 µUI/mL) a été observée chez des patients traités au long cours par fébuxostat (5,5%). Le fébuxostat doit être prescrit avec prudence chez les patients présentant une altération de la fonction thyroïdienne (voir rubrique 5.1).

Lactose

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

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

Mercaptopurine/azathioprine

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.

Aucune étude d'interaction entre le fébuxostat et une chimiothérapie cytotoxique n'a été menée. Dans l'étude pivot sur le Syndrome de Lyse Tumorale, fébuxostat 120 mg a été administré quotidiennement aux patients suivant divers protocoles de chimiothérapie, incluant les anticorps monoclonaux. Cependant, aucune interaction 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.

Rosiglitazone / Substrats du CYP2C8

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

Théophylline

Une étude d'interaction chez des sujets sains a été menée avec le fébuxostat afin d'évaluer si l'inhibition de la XO peut induire une élévation des concentrations de théophylline circulante comme cela a été décrit avec d'autres inhibiteurs de la XO. Les résultats de l'étude ont montré que l'administration concomitante de fébuxostat 80 mg une fois par jour et de théophylline 400 mg en dose unique n'a pas d'effet sur la pharmacocinétique et la sécurité de la théophylline. Aucune précaution particulière n'est donc recommandée en cas d'administration concomitante de fébuxostat 80 mg et de théophylline. Aucune donnée n'est disponible pour le fébuxostat 120 mg.

Naproxène et autres inhibiteurs de la glycuronidation

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

des études cliniques, l'administration de naproxène ou d'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens ou inhibiteurs de la Cox 2 n'a pas été associée à une augmentation cliniquement significative des événements indésirables.

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

Inducteurs de la glycuronidation

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

Colchicine/indométacine/hydrochlorothiazide/warfarine

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

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

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

Désipramine/substrats du CYP2D6

Le fébuxostat exerce un léger effet inhibiteur du CYP2D6 *in vitro*. Lors d'une étude chez le volontaire sain, l'administration de 120 mg d'ADENURIC une fois par jour a conduit à une augmentation moyenne de 22% de l'ASC de la désipramine, substrat du CYP2D6, témoignant d'un faible effet inhibiteur potentiel du fébuxostat sur le CYP2D6 *in vivo*. L'administration concomitante de fébuxostat avec d'autres substrats du CYP2D6 ne devrait donc pas nécessiter d'adaptation de la posologie de ces produits.

Antiacides

La prise concomitante d'un antiacide contenant des hydroxydes de magnésium et d'aluminium a retardé l'absorption du fébuxostat (d'environ une heure) et a induit une diminution de 32% de la C_{max} , mais sans modification significative de l'ASC. Le fébuxostat peut donc être administré sans tenir compte de la prise concomitante d'un anti-acide.

4.6 Fécondité, grossesse et l'allaitement

Grossesse

Les données recueillies sur un nombre très limité de grossesses n'ont pas révélé d'effet délétère du fébuxostat sur la grossesse ou sur le fœtus / nouveau-né. Les études menées chez l'animal n'ont pas montré d'effets délétères directs ou indirects sur la gestation, le développement embryonnaire ou fœtal ou la mise bas (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel en clinique n'est pas connu. Le fébuxostat ne doit pas être utilisé au cours de la grossesse.

Allaitement

L'excrétion du fébuxostat dans le lait maternel n'est pas connue. Des études menées chez l'animal ont montré une excrétion du principe actif dans le lait et une altération du développement des petits allaités. Un risque pour le nourrisson allaité ne peut être exclu. Le fébuxostat ne doit pas être utilisé chez la femme qui allaite.

Fertilité

Les études de reproduction chez l'animal à des doses allant jusqu'à 48 mg/kg/jour n'ont pas montré d'effets néfastes dose dépendant sur la fécondité (voir rubrique 5.3). L'effet d'ADENURIC sur la fécondité chez l'homme n'est pas connu.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Somnolence, sensations vertigineuses, paresthésies et vision floue ont été rapportés au cours du traitement par fébuxostat. Les patients doivent être prudents avant de conduire des véhicules, d'utiliser des machines ou de participer à des activités dangereuses tant qu'ils ne sont pas assurés qu'ADENURIC ne nuit pas à leurs performances.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés au cours des études cliniques (4 072 patients traités par au moins une dose de 10 mg à 300 mg) 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, 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> Pancytopenie, thrombocytopénie, agranulocytose*
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, hémiparésie, somnolence, altération du goût, hypoesthésie, hyposmie

Affections auditives et du labyrinthe	<u>Rare</u> Acouphènes
Affections cardiaques	<u>Peu fréquent</u> Fibrillation auriculaire, palpitations, anomalies de l'ECG, bloc de branche gauche (voir section Syndrome de Lyse Tumorale), tachycardie sinusale (voir section Syndrome de Lyse Tumorale)
Affections vasculaires	<u>Peu fréquent</u> Hypertension, bouffées vasomotrices, bouffées de chaleur, hémorragie (voir section Syndrome de Lyse Tumorale)
Affections respiratoires	<u>Peu fréquent</u> Dyspnée, bronchite, infections des voies respiratoires supérieures, toux
Affections gastro-intestinales	<u>Fréquent</u> Diarrhées**, nausées <u>Peu fréquent</u> Douleurs abdominales, distension abdominale, reflux gastro-œsophagien, vomissements, sécheresse buccale, dyspepsie, constipation, selles fréquentes, flatulences, gêne gastro-intestinale <u>Rare</u> Pancréatite, ulcération de la bouche
Affections hépatobiliaires	<u>Fréquent</u> Anomalies du bilan hépatique** <u>Peu fréquent</u> Cholélithiase <u>Rare</u> Hépatite, jaunisse*, lésion du foie*
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	<u>Fréquent</u> Éruptions (incluant éruptions de type varié rapportées avec une fréquence plus faible, voir ci-dessous) <u>Peu fréquent</u> Dermatite, urticaire, prurit, décoloration de la peau, lésions cutanées, pétéchie, éruption maculaire, éruption maculo-papuleuse, éruption papuleuse <u>Rare</u> 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
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
Affections du rein et des voies urinaires	<u>Peu fréquent</u> 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
Troubles généraux et anomalies	<u>Fréquent</u>

au site d'administration	<p><u>C</u>edème</p> <p><u>P</u>eu fréquent</p> <p>Fatigue, douleurs thoraciques, gêne dans la poitrine</p> <p><u>R</u>are</p> <p>Soif</p>
Modifications des paramètres biologiques	<p><u>P</u>eu fréquent</p> <p>Augmentation de l'amyasémie, 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 triglycémie, augmentation de la cholestérolémie, diminution de l'hématocrite, augmentation de la lactate déshydrogénase dans le sang, augmentation de la kaliémie</p> <p><u>R</u>are</p> <p>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.

*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 3 randomisées et contrôlées.

Description des événements indésirables spécifiques

De rares réactions graves d'hypersensibilité au fébuxostat, incluant le syndrome de Stevens-Johnson, une nécrolyse épidermique toxique (syndrome de Lyell), et de réaction/choc anaphylactique ont été observées après commercialisation. Le syndrome de Stevens-Johnson et la nécrolyse épidermique toxique sont caractérisés par une éruption cutanée progressive, accompagnée de bulles ou de lésions des muqueuses et une irritation oculaire. Les réactions d'hypersensibilité au fébuxostat peuvent être associées aux symptômes suivants : réactions cutanées caractérisées par une éruption maculo-papuleuse infiltrée, une éruption généralisée ou exfoliative, mais aussi des lésions cutanées, un œdème de la face, de la fièvre, des anomalies du bilan sanguin telles qu'une thrombocytopénie et une éosinophilie, et atteinte d'un organe unique ou multiviscérale (du foie et des reins incluant une néphrite tubulo-interstitielle) (voir rubrique 4.4).

Les crises de goutte ont fréquemment été observées peu après le début du traitement et au cours des premiers mois. Par la suite, la fréquence des crises de goutte diminue dans le temps. Une prophylaxie des crises de goutte est recommandée (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Syndrome de Lyse Tumorale

Résumé du profil de tolérance

Dans l'étude pivot FLORENCE (FLO-01) de phase 3, randomisée, en double aveugle, comparant le fébuxostat 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.

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).

Affections cardiaques :

Peu fréquent : bloc de branche gauche, tachycardie sinusale.

Affections vasculaires :

Peu fréquent : hémorragie.

Déclaration des effets indésirables suspectés

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

4.9 Surdosage

Le traitement d'un surdosage doit être symptomatique et comporter des mesures de soutien.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Uricosurique, inhibiteurs de la synthèse d'acide urique, code ATC : M04AA03

Mécanisme d'action

L'acide urique est le produit final du métabolisme des purines chez l'homme et résulte de la cascade hypoxanthine → xanthine → acide urique. Ces deux étapes sont catalysées par la xanthine oxydase (XO). Le fébuxostat est un dérivé 2-arylthiazole qui exerce son effet thérapeutique de diminution de l'uricémie en inhibant sélectivement la XO. Le fébuxostat est un inhibiteur non purinique puissant et sélectif de la XO (NP-SIXO). *In vitro*, sa constante d'inhibition K_i est inférieure à une nanomole. fébuxostat inhibe de façon puissante les formes oxydée et réduite de la XO. Aux concentrations thérapeutiques, le fébuxostat n'inhibe pas les autres enzymes intervenant dans le métabolisme des purines ou des pyrimidines (guanine désaminase, hypoxanthine guanine phosphoribosyltransférase, orotate phosphoribosyltransférase, orotidine monophosphate décarboxylase ou purine nucléoside phosphorylase).

Efficacité et sécurité cliniques

Goutte

L'efficacité d'ADENURIC a été démontrée au cours de trois études pivots de phase 3 (les deux études pivots APEX et FACT et l'étude additionnelle CONFIRMS décrites ci-dessous) menées chez 4101 patients présentant une hyperuricémie et une goutte. Dans chacune des études pivots de phase 3, ADENURIC a démontré sa supériorité vis à vis de l'allopurinol pour diminuer et maintenir l'uricémie. Le critère principal d'efficacité au cours des études APEX et FACT était la proportion des patients présentant une uricémie < 6,0 mg/dL (357 μ mol/L) au cours des 3 dernières mesures mensuelles. Au cours de l'étude additionnelle de phase III CONFIRMS, dont les résultats ont été obtenus après l'octroi de l'autorisation de mise sur le marché, le critère principal d'efficacité était la proportion de patients présentant une uricémie < 6,0 mg/dL à la dernière visite. Aucun patient ayant reçu une greffe d'organe n'a été inclus dans ces études (voir rubrique 4.2).

Étude APEX : L'étude APEX (Allopurinol and Placebo-Controlled Efficacy Study of Febuxostat) est une étude de phase 3 multicentrique randomisée, menée en double insu, d'une durée de 28 semaines contrôlée contre placebo et allopurinol. Mille soixante-douze (1072) patients ont été randomisés dans les groupes suivants : placebo (n=134), ADENURIC 80 mg une fois par jour (n=267), ADENURIC 120 mg une fois par jour (n=269), ADENURIC 240 mg une fois par jour (n=134) ou allopurinol (300 mg une fois par jour [n=258] chez les patients dont la créatinémie initiale était \leq 1,5 mg/dL ou 100 mg une fois par jour [n=10] chez ceux dont la créatinémie initiale était > 1,5 mg/dL et \leq 2,0 mg/dL). La dose de 240 mg de fébuxostat (deux fois la plus forte dose recommandée) a été étudiée pour évaluer la tolérance.

L'étude APEX a démontré la supériorité statistiquement significative d'ADENURIC 80 mg une fois par jour et d'ADENURIC 120 mg une fois par jour par rapport à l'allopurinol administré aux doses conventionnelles de 300 mg (n = 258) /100 mg (n = 10) sur la diminution de l'uricémie en dessous du seuil de 6 mg/dL (357 µmol/L) (voir tableau 2 et figure 1).

Étude FACT : L'étude FACT (Febuxostat Allopurinol Controlled Trial) est une étude de phase 3 multicentrique randomisée, menée en double insu, d'une durée de 52 semaines, contrôlée contre allopurinol. Sept cent soixante (760) patients ont été randomisés dans les groupes suivants : ADENURIC 80 mg une fois par jour (n=256), ADENURIC 120 mg une fois par jour (n=251) et allopurinol 300 mg une fois par jour (n=253).

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

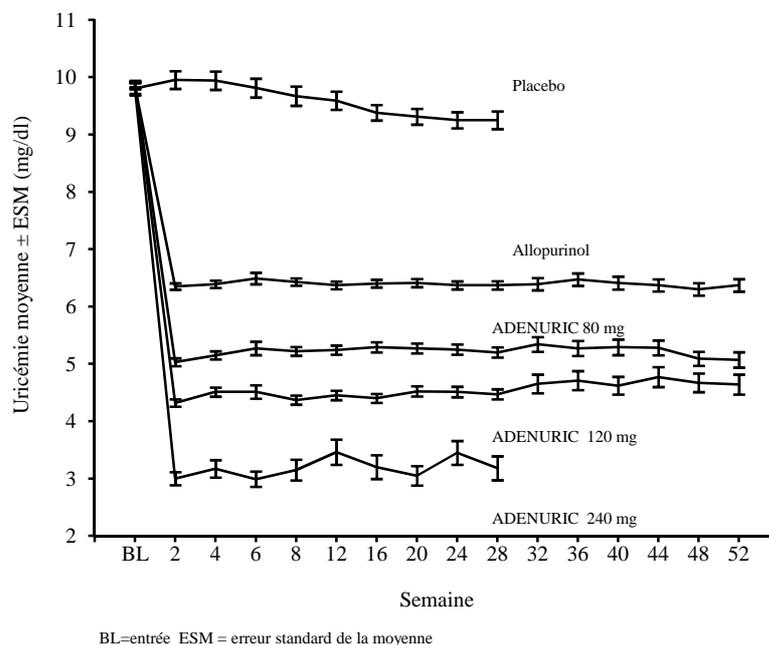
Le tableau 2 résume les résultats sur le critère principal d'efficacité.

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

Étude	ADENURIC 80 mg 1x/jour	ADENURIC 120 mg 1x/jour	Allopurinol 300/ 100 mg 1x/jour ¹
APEX (28 semaines)	48%* (n=262)	65%*,# (n=269)	22% (n=268)
FACT (52 semaines)	53%* (n=255)	62%* (n=250)	21% (n=251)
Résultats regroupés	51%* (n=517)	63%*,# (n=519)	22% (n=519)
¹ Les résultats observés chez les sujets recevant 100 mg une fois par jour (n= 10, créatininémie > 1,5 et ≤ 2,0 mg/dL) ou 300 mg une fois par jour (n=509) ont été regroupés pour les analyses. * p < 0,001 vs allopurinol, # p < 0,001 vs 80 mg			

La diminution de l'uricémie sous l'effet d'ADENURIC a été rapide et persistante. Une réduction de l'uricémie sous le seuil de 6,0 mg/dL (357 µmol/L) a été notée dès la visite en semaine 2 et s'est maintenue pendant toute la durée du traitement. La figure 1 présente l'évolution de l'uricémie moyenne au cours du temps dans chaque groupe de traitement au cours des deux études pivots de phase 3.

Figure 1 Uricémie moyenne des études pivots de phase 3 (résultats combinés)



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

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

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

Critère principal dans le sous-groupe des patients insuffisants rénaux

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

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

Une analyse, définie de façon prospective dans l'étude CONFIRMS, effectuée chez les patients atteints de goutte présentant une insuffisance rénale légère à modérée (65% des patients étudiés) a

montré que le fébuxostat était significativement plus efficace que l'allopurinol 300/200 mg pour abaisser l'uricémie en deçà de 6 mg/dL.

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

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

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

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

Etude APEX : au cours de la période de prophylaxie de 8 semaines, une proportion plus importante de sujets du groupe fébuxostat 120 mg (36%) a nécessité un traitement de la crise de goutte comparativement aux groupes fébuxostat 80 mg (22%), allopurinol 300 mg (23%) et placebo (20%). Les crises ont augmenté après la période de prophylaxie puis ont diminué graduellement au cours du temps. Entre 46% et 55% des sujets ont reçu un traitement de la crise de goutte de la semaine 8 à la semaine 28. Les crises de goutte survenues durant les 4 dernières semaines de l'étude (semaine 24 – semaine 28) ont été observées chez 15% des sujets du groupe fébuxostat 80/120 mg, 14% des sujets du groupe allopurinol 300 mg et 20% des sujets du groupe placebo.

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

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

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

Etudes d'extension en ouvert à long terme

Etude EXCEL (C02-021) : l'étude EXCEL était une étude d'extension de phase 3, d'une durée de 3 ans, effectuée en ouvert, multicentrique, randomisée, contrôlée contre allopurinol, évaluant la tolérance chez les patients qui avaient terminé les études pivots de phase 3 (APEX ou FACT). Au total 1 086 patients ont été inclus : groupe ADENURIC 80 mg une fois par jour (n = 649), groupe ADENURIC 120 mg une fois par jour (n = 292) et groupe allopurinol 300/100 mg une fois par jour (n = 145). Environ 69% des patients n'ont pas nécessité de modification de leur traitement pour parvenir à un traitement final stable. Les patients ayant 3 mesures d'uricémie consécutives > 6 mg/dL ont été sortis de l'étude. Les niveaux d'uricémie se sont maintenus au cours du temps (91% et 93%

respectivement des patients traités par fébuxostat 80 mg et 120 mg avaient une uricémie < 6 mg/dL à 36 mois).

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

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

L'étude TMX-01-005 (FOCUS) était une étude d'extension de phase 2 d'une durée de 5 ans, en ouvert, multicentrique, évaluant la tolérance chez les patients qui avaient terminé les 4 semaines de traitement par fébuxostat en double aveugle de l'étude de détermination de doses TMX-00-004. 116 patients ont été inclus et ont été traités par fébuxostat 80 mg une fois par jour. 62% des patients n'ont pas nécessité d'ajustement de la posologie pour maintenir une uricémie < 6 mg/dL et 38% des patients ont nécessité une adaptation de la posologie avant d'atteindre un traitement final stable.

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

Au cours des études cliniques de phase 3, de légères anomalies du bilan hépatique ont été enregistrées chez des patients (5,0%) traités par le fébuxostat. Ce pourcentage a été similaire à celui rapporté avec l'allopurinol (4,2%) (voir rubrique 4.4). Au cours des études d'extension ouvertes à long terme, une augmentation du taux de TSH (>5,5 µUI/mL) a été constatée chez des patients traités au long cours par le fébuxostat (5,5%) et par l'allopurinol (5,8%) (voir rubrique 4.4).

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.

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 \pm 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 ($AUC_{0-8} UA_{1-8}$) 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' $AUC_{0-8} UA_{1-8}$ moyenne (mgxh/dl) était significativement inférieure avec ADENURIC (514.0 \pm 225.71 vs 708.0 \pm 234.42 ; différence par la méthode des moindres carrés : -196.794 [intervalle de confiance à 95% : -238.600 ; -154.988] ; p<.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 \pm 26.98 vs -4.92 \pm 16.70 respectivement ; différence par la méthode des moindres carrés : 4.0970 [intervalle de confiance à 95% : -0.6467 ; 8.8406] ; p=0.0903). En ce qui concerne le critère d'évaluation secondaire, il n'y a pas de différence significative détectée en terme d'incidence de 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 tumoral aigu sévère, par exemple, en échec d'un autre traitement hypo-uricémiant.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Chez des sujets en bonne santé, la concentration plasmatique maximale (C_{max}) et l'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques en fonction du temps (ASC) du fébuxostat ont augmenté de façon dose-dépendante à la suite de l'administration de doses uniques et répétées de 10 à 120 mg. L'ASC a augmenté de façon plus que proportionnelle pour des doses de fébuxostat allant de 120 à 300 mg. Aucune accumulation notable n'a été observée lors de l'administration de 10 à 240 mg toutes les 24 heures. La demi-vie terminale d'élimination apparente moyenne du fébuxostat ($t_{1/2}$) est d'environ 5 à 8 heures.

Des analyses pharmacocinétiques/pharmacodynamiques de population ont été menées chez 211 patients présentant une hyperuricémie et une goutte, qui ont été traités par ADENURIC 40 à 240 mg une fois par jour. En règle générale, les paramètres pharmacocinétiques du fébuxostat estimés par ces analyses ont été similaires à ceux déterminés chez les sujets sains, indiquant que ces derniers sont représentatifs pour l'évaluation pharmacocinétique/ pharmacodynamique chez les patients atteints de goutte.

Absorption

L'absorption du fébuxostat est rapide ($t_{max} = 1,0 - 1,5$ h) et élevée (au moins 84%). Après des doses orales uniques ou répétées de 80 et 120 mg une fois par jour, la C_{max} est respectivement d'environ 2,8-3,2 µg/mL et 5,0-5,3 µg/mL. La biodisponibilité absolue de la formulation comprimé du fébuxostat n'a pas été étudiée.

A la suite de doses orales répétées de 80 mg une fois par jour ou d'une dose unique de 120 mg avec un repas riche en lipide, la C_{max} a diminué de respectivement 49% et 38% et l'ASC de 18% et 16%. Aucune modification cliniquement significative du pourcentage de diminution de l'uricémie n'a été cependant observée quand ce paramètre a été mesuré (doses répétées de 80 mg). ADENURIC peut donc être pris conjointement ou non avec une prise alimentaire.

Distribution

Le volume apparent de distribution à l'état d'équilibre (V_{ss}/F) du fébuxostat est de 29 à 75 l après des doses orales de 10 à 300 mg. La liaison du fébuxostat aux protéines plasmatiques est d'environ 99,2% (principalement à l'albumine) et est constante avec les concentrations obtenues avec les doses de 80 et 120 mg. La liaison des métabolites actifs aux protéines plasmatiques est d'environ 82% à 91%.

Biotransformation

Le fébuxostat est fortement métabolisé par conjugaison via le système enzymatique diphosphate glucuronosyltransférase (UDPGT) et par oxydation via le cytochrome P450 (CYP). Quatre métabolites hydroxylés pharmacologiquement actifs ont été identifiés, dont trois ont été décelés dans le plasma chez l'homme. Des études *in vitro* sur microsomes hépatiques humains ont montré que ces métabolites oxydatifs étaient principalement formés par CYP1A1, CYP1A2, CYP2C8 ou CYP2C9 et que le glucuronide du fébuxostat était principalement formé par UGT 1A1, 1A8 et 1A9.

Élimination

Le fébuxostat est éliminé par voies hépatique et rénale. Après administration par voie orale d'une dose de 80 mg de fébuxostat marqué au ^{14}C , environ 49% de la dose a été retrouvée dans l'urine sous forme de fébuxostat inchangé (3%), d'acyl glucuronide de la substance active (30%), de ses métabolites oxydatifs connus et de leurs dérivés conjugués (13%) et d'autres métabolites inconnus (3%). En dehors de l'excrétion urinaire, près de 45% de la dose a été retrouvée dans les fèces sous forme de fébuxostat inchangé (12%), d'acyl glucuronide de la substance active (1%), de ses métabolites oxydatifs connus et de leurs dérivés conjugués (25%) et d'autres métabolites inconnus (7%).

Insuffisance rénale

Après administration de doses répétées de 80 mg d'ADENURIC, la C_{max} du fébuxostat n'est pas différente entre les patients présentant une insuffisance rénale légère, modérée ou sévère par rapport à des sujets à fonction rénale normale. L'ASC moyenne totale du fébuxostat a été environ 1,8 fois plus élevée chez les patients présentant une dysfonction rénale sévère que chez les sujets à fonction rénale normale (13,2 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ contre 7,5 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$). La C_{max} et l'ASC des métabolites actifs ont été respectivement deux et quatre fois plus élevées. Aucune adaptation de la posologie n'est cependant nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée.

Insuffisance hépatique

Après administration de doses répétées de 80 mg d'ADENURIC, la C_{max} et l'ASC du fébuxostat et de ses métabolites ne sont significativement différents entre les patients présentant une insuffisance hépatique légère (classe A de Child-Pugh) ou modérée (classe B de Child-Pugh) par rapport à des sujets à fonction hépatique normale. Aucune étude n'a été menée chez des patients présentant une insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh).

Age

Après administration répétée d'ADENURIC par voie orale, aucune différence significative de l'ASC du fébuxostat n'a été observée entre des sujets âgés et des sujets sains plus jeunes.

Sexe

Après administration répétée d'ADENURIC par voie orale, la C_{max} et l'ASC du fébuxostat ont été plus élevées de respectivement 24% et 12% chez les femmes que chez les hommes. La C_{max} et l'ASC corrigées en fonction du poids ont été cependant similaires entre les sujets des deux sexes. Aucune adaptation de la dose en fonction du sexe n'est nécessaire.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les effets observés lors des études précliniques sont généralement survenus à des expositions supérieures à l'exposition maximale chez l'homme

Cancérogénèse, mutagenèse, altération de la fertilité

Chez le rat mâle, une augmentation statistiquement significative des tumeurs de la vessie (papillomes et carcinomes à cellules transitionnelles) n'a été observée qu'en association à des calculs de xanthine dans le groupe recevant une dose élevée (environ 11 fois l'exposition humaine). Aucune augmentation significative d'un autre type de tumeur n'a été observée chez la souris et le rat mâle ou femelle. Ces observations sont considérées comme une conséquence d'une composition de l'urine et d'un métabolisme des purines spécifiques à l'espèce et comme dépourvues de signification en clinique.

Une batterie standard de tests de génotoxicité n'a révélé aucun effet génotoxique biologiquement pertinent du fébuxostat.

Le fébuxostat à des doses orales allant jusqu'à 48 mg/jour n'a montré aucun effet sur la fertilité et la capacité de reproduction chez le rat mâle ou femelle.

Aucun signe d'altération de la fertilité, d'effet tératogène ou d'effet délétère sur le fœtus lié au fébuxostat n'a été observé. Une toxicité maternelle a été observée aux doses élevées, accompagnée d'une réduction de l'indice de sevrage et du développement des petits chez le rat à une exposition d'environ 4,3 fois celle observée chez l'homme. Des études de tératogénèse menées chez la rate gestante à une exposition équivalente à environ 4,3 fois l'exposition humaine et chez la lapine gestante à une exposition d'environ 13 fois celle-ci n'ont révélé aucun effet tératogène.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé

Lactose monohydraté
Cellulose microcristalline
Stéarate de magnésium
Hydroxypropylcellulose
Croscarmellose sodique
Silice colloïdale hydratée

Pelliculage du comprimé

Opadry II, jaune 85F42129 contenant :
Polyvinylalcool
Dioxyde de titane (E171)
Macrogol 3350
Talc
Oxyde de fer jaune (E172)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquette transparente (Aclar/PVC/Aluminium ou PVC/PE/PVDC/Aluminium) de 14 comprimés.

ADENURIC 120 mg est présenté en boîtes de 14, 28, 42, 56, 84 et 98 comprimés pelliculés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières.

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

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

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

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

Date de première autorisation: 21 avril 2008
Date du dernier renouvellement: 20 décembre 2012

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>

ANNEXE II

- A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MEDICAMENT**

A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERATION DES LOTS

Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

Patheon France
40 Boulevard de Champaret
FR-38300 Bourgoin Jallieu
France

ou

Menarini - Von Heyden GmbH
Leipziger Strasse 7-13
01097 Dresden
Allemagne

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)**

Les exigences pour la soumission des rapports périodiques actualisés de sécurité pour ce produit sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et toutes mises à jour ultérieures publiées sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MEDICAMENT

- **Plan de Gestion des Risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalisera les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2. de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne du médicament
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou minimisation du risque) est franchie.

ANNEXE III
ETIQUETAGE ET NOTICE

A. ETIQUETAGE

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR
EMBALLAGE EXTÉRIEUR EN CARTON**

1. DENOMINATION DU MÉDICAMENT

ADENURIC 80 mg comprimé pelliculé
Fébuxostat

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé contient 80 mg de fébuxostat.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient également du lactose (sous forme monohydratée).
Lire la notice pour des informations supplémentaires.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

14 comprimés pelliculés
28 comprimés pelliculés
42 comprimés pelliculés
56 comprimés pelliculés
84 comprimés pelliculés
98 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale.
Lire la notice avant utilisation.

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE
CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON

UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché
Menarini International O. L. S.A.
1, Avenue de la Gare, L-1611 Luxembourg
Luxembourg

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

EU/1/08/447/001 28 comprimés pelliculés
EU/1/08/447/002 84 comprimés pelliculés
EU/1/08/447/005 14 comprimés pelliculés
EU/1/08/447/006 42 comprimés pelliculés
EU/1/08/447/007 56 comprimés pelliculés
EU/1/08/447/008 98 comprimés pelliculés
EU/1/08/447/013 14 comprimés pelliculés
EU/1/08/447/014 28 comprimés pelliculés
EU/1/08/447/015 42 comprimés pelliculés
EU/1/08/447/016 56 comprimés pelliculés
EU/1/08/447/017 84 comprimés pelliculés
EU/1/08/447/018 98 comprimés pelliculés

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

ADENURIC 80 mg

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES
THERMOFORMEES OU LES FILMS THERMOSOUEDES**

**PLAQUETTE THERMOFORMEE PVC/ACLAR/ALUMINIUM OU
PVC/PE/PVDC/ALUMINIUM**

1. DENOMINATION DU MÉDICAMENT

ADENURIC 80 mg comprimé
Fébuxostat

2. NOM ET DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Menarini International O. L. S.A.

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMERO DU LOT

Lot

5. AUTRE

Lun
Mar
Mer
Jeu
Ven
Sam
Dim

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR
EMBALLAGE EXTÉRIEUR EN CARTON**

1. DENOMINATION DU MÉDICAMENT

ADENURIC 120 mg comprimé pelliculé
Fébuxostat

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé contient 120 mg de fébuxostat.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient également du lactose (sous forme monohydratée).
Lire la notice pour des informations supplémentaires.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

14 comprimés pelliculés
28 comprimés pelliculés
42 comprimés pelliculés
56 comprimés pelliculés
84 comprimés pelliculés
98 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale.
Lire la notice avant utilisation.

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE
CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS**

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON

UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché
Menarini International O. L. S.A.
1, Avenue de la Gare, L-1611 Luxembourg
Luxembourg

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

EU/1/08/447/003 28 comprimés pelliculés
EU/1/08/447/004 84 comprimés pelliculés
EU/1/08/447/009 14 comprimés pelliculés
EU/1/08/447/010 42 comprimés pelliculés
EU/1/08/447/011 56 comprimés pelliculés
EU/1/08/447/012 98 comprimés pelliculés
EU/1/08/447/019 14 comprimés pelliculés
EU/1/08/447/020 28 comprimés pelliculés
EU/1/08/447/021 42 comprimés pelliculés
EU/1/08/447/022 56 comprimés pelliculés
EU/1/08/447/023 84 comprimés pelliculés
EU/1/08/447/024 98 comprimés pelliculés

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

ADENURIC 120 mg

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES
THERMOFORMEES OU LES FILMS THERMOSOUEDES**

**PLAQUETTE THERMOFORMEE PVC/ACLAR/ALUMINIUM OU
PVC/PE/PVDC/ALUMINIUM**

1. DENOMINATION DU MÉDICAMENT

ADENURIC 120 mg comprimé
Fébuxostat

2. NOM ET DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Menarini International O. L. S.A.

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMERO DU LOT

Lot

5. AUTRE

Lun
Mar
Mer
Jeu
Ven
Sam
Dim

B. NOTICE

NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

Notice : Information de l'utilisateur

ADENURIC 80 mg comprimé pelliculé
ADENURIC 120 mg comprimé pelliculé
Fébuxostat

Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou à votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice :

1. Qu'est-ce qu'ADENURIC et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre ADENURIC
3. Comment prendre ADENURIC
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver ADENURIC
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce qu'ADENURIC et dans quel cas est-il utilisé ?

Les comprimés d'ADENURIC contiennent la substance active fébuxostat et sont utilisés pour traiter la goutte, qui est liée à la présence dans l'organisme d'une quantité excessive d'un composé appelé acide urique (urate). Chez certaines personnes, l'acide urique s'accumule dans le sang et sa quantité peut devenir trop élevée pour rester soluble. Dans ce cas, des cristaux d'urate peuvent se former dans les articulations et les reins et autour de ceux-ci. Ces cristaux peuvent provoquer des douleurs intenses subites, une rougeur, une chaleur et un gonflement d'une articulation (crise de goutte). Sans traitement, des dépôts plus volumineux appelés tophi peuvent se former dans et autour des articulations. Ces tophi peuvent provoquer des lésions articulaires et osseuses.

ADENURIC agit en réduisant le taux d'acide urique dans le sang (uricémie). Le maintien de l'uricémie à un niveau bas, grâce à la prise quotidienne d'ADENURIC, permet d'arrêter l'accumulation de cristaux et de réduire progressivement les symptômes. Le maintien d'une uricémie suffisamment basse pendant une durée suffisamment longue peut également permettre une diminution de la taille des tophi.

ADENURIC comprimé à 120 mg est aussi utilisé pour traiter et éviter une élévation du taux sanguin d'acide urique, qui peut apparaître quand on commence à recevoir une chimiothérapie pour traiter les cancers du sang.

Quand on reçoit une chimiothérapie, les cellules cancéreuses sont détruites, et par conséquent le taux d'acide urique augmente dans le sang, à moins que l'on empêche la formation d'acide urique.

ADENURIC est indiqué chez l'adulte.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre ADENURIC ?

Ne prenez jamais ADENURIC

- Si vous êtes allergique au fébuxostat ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin avant de prendre ADENURIC :

- si vous avez ou avez eu une insuffisance cardiaque ou des problèmes cardiaques
- si vous avez ou avez eu une maladie des reins et/ou une réaction allergique grave à l'allopurinol (un médicament utilisé pour le traitement de la goutte)
- si vous avez ou avez eu une maladie du foie ou une anomalie des paramètres de la fonction hépatique
- si vous êtes traité(e) pour une uricémie élevée due à un syndrome de Lesch-Nyhan (affection héréditaire rare, au cours de laquelle le taux d'acide urique dans le sang est trop élevé)
- si vous avez des problèmes thyroïdiens

En cas de réaction allergique à ADENURIC, arrêtez de prendre ce médicament (voir rubrique 4).

Les symptômes d'une réaction allergique au fébuxostat peuvent être :

- une éruption cutanée pouvant être des formes graves (avec des cloques, des nodules, des démangeaisons, une éruption exfoliative), des démangeaisons
- un gonflement des membres ou de la face
- une difficulté à respirer
- de la fièvre avec un gonflement des ganglions lymphatiques
- mais également des manifestations allergiques graves, potentiellement fatales par arrêt cardiaque ou circulatoire

Votre médecin peut décider l'arrêt définitif de votre traitement par ADENURIC.

De rares cas d'éruption cutanée pouvant être fatals (syndrome de Stevens-Johnson) ont été observés lors de l'utilisation d'ADENURIC, apparaissant au début au niveau du tronc sous forme de boutons rougeâtres localisés ou des plaques circulaires avec, en leurs centres, des cloques. Des ulcères dans la bouche, la gorge, le nez, au niveau des parties génitales et une conjonctivite (yeux rouges et gonflés) peuvent également apparaître. L'éruption cutanée peut évoluer sur l'ensemble du corps vers la formation de cloques ou un décollement de la peau.

Si vous développez un syndrome de Stevens-Johnson lors de l'utilisation d'ADENURIC, votre traitement par fébuxostat ne devra jamais être réinitié. Si vous présentez une éruption cutanée ou des symptômes cutanés, vous devez prendre immédiatement l'avis d'un médecin et lui dire que vous prenez ce médicament.

Si vous avez actuellement une crise de goutte (survenue subite de douleurs intenses, d'une sensibilité, d'une rougeur, d'une chaleur et d'un gonflement d'une articulation), attendez que la crise de goutte disparaisse totalement avant de débiter le traitement par ADENURIC.

Chez certaines personnes, des crises de goutte peuvent apparaître au début d'un traitement par certains médicaments qui diminuent le taux d'acide urique. Ces crises n'apparaissent pas chez toutes les personnes traitées, mais peuvent survenir lors de la prise d'ADENURIC, particulièrement au cours des premières semaines ou des premiers mois qui suivent le début du traitement. Il est important de continuer à prendre ADENURIC même si vous avez une crise de goutte, car ce médicament continuera à agir pour diminuer l'uricémie. Les crises de goutte deviendront moins fréquentes et moins douloureuses au cours du temps si vous continuez à prendre ADENURIC tous les jours.

Votre médecin prescrira souvent d'autres médicaments, s'ils sont nécessaires, afin de prévenir ou de traiter les symptômes d'une crise de goutte (par exemple douleurs et gonflement d'une articulation).

Chez les patients ayant un taux très élevé d'acide urique (par exemple, sous chimiothérapie

anticancéreuse), le traitement par des médicaments diminuant l'acide urique peut conduire à l'accumulation de xanthine dans les voies urinaires, avec la possible formation de calculs, même si cela n'a pas été observé chez les patients traités avec ADENURIC pour un Syndrome de Lyse Tumorale.

Votre médecin pourra vous prescrire des analyses de sang afin de vérifier que votre foie fonctionne normalement.

Enfants et adolescents

Ne jamais donner ce médicament aux enfants de moins de 18 ans étant donné que la sécurité et l'efficacité de ce médicament dans cette population n'ont pas été établies.

Autres médicaments et ADENURIC

Informez votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance.

Il est particulièrement important de prévenir votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez un médicament contenant l'une des substances suivantes, car il peut interagir avec ADENURIC, et votre médecin peut vouloir envisager les mesures nécessaires :

- Mercaptopurine (utilisée dans le traitement du cancer)
- Azathioprine (utilisée pour réduire les réponses immunitaires)
- Théophylline (utiliser pour traiter l'asthme)

Grossesse et allaitement

On ne sait pas si ADENURIC peut être nocif pour l'enfant à naître. ADENURIC ne doit pas être pris pendant la grossesse. On ne sait pas si ADENURIC passe dans le lait maternel. Vous ne devez pas prendre ADENURIC si vous allaitez ou si vous prévoyez de le faire.

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou votre pharmacien avant de prendre ce médicament.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Vous pouvez ressentir des étourdissements, une somnolence, une vision floue ou des sensations d'engourdissement ou de picotements lors du traitement et que dans ce cas, vous ne devez pas conduire des véhicules ou utiliser des machines.

ADENURIC contient du lactose

Les comprimés d'ADENURIC contiennent du lactose (un type de sucre). Si vous êtes intolérant à certains sucres, parlez-en à votre médecin avant de prendre ce médicament.

3. Comment prendre ADENURIC ?

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin ou de votre pharmacien en cas de doute.

- La posologie habituelle est d'un comprimé par jour. Les jours de la semaine sont inscrits au dos de la plaquette afin de vous aider à vérifier que vous avez pris une dose chaque jour.
- Les comprimés doivent être pris par voie orale et peuvent être pris avec ou sans aliments

Goutte

ADENURIC est disponible sous forme de comprimés dosés à 80 mg ou 120 mg. Votre médecin vous a prescrit le dosage le mieux adapté à votre cas.

Continuez à prendre ADENURIC tous les jours même si vous n'avez pas de crise de goutte.

Prévention et traitement du taux élevé d'acide urique chez les patients sous chimiothérapie anticancéreuse

ADENURIC est disponible sous forme de comprimés à 120 mg.

Commencer à prendre ADENURIC deux jours avant la chimiothérapie et poursuivre selon les conseils de votre médecin. Habituellement, le traitement est de courte durée.

Si vous avez pris plus d'ADENURIC que vous n'auriez dû

Si vous avez pris plus d'ADENURIC que vous n'auriez dû, contactez votre médecin ou le service des urgences le plus proche.

Si vous oubliez de prendre ADENURIC

Si vous oubliez de prendre une dose d'ADENURIC, prenez-la dès que vous vous apercevez de votre oubli, sauf s'il est presque le moment de la prise suivante. Dans ce cas, ne prenez pas la dose oubliée et prenez la dose suivante au moment habituel. Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

Si vous arrêtez de prendre ADENURIC

N'arrêtez pas de prendre ADENURIC sans l'avis de votre médecin, même si vous vous sentez mieux. Si vous arrêtez de prendre ADENURIC, votre taux d'acide urique sanguin peut augmenter à nouveau et vos symptômes peuvent s'aggraver en raison de la formation de nouveaux cristaux d'urate dans et autour de vos articulations et de vos reins.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou votre pharmacien.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Arrêtez de prendre ce médicament et contactez immédiatement votre médecin ou allez au service des urgences le plus proche si les effets indésirables rares (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 1 000) suivants se produisent, étant donné qu'ils peuvent être suivis d'une grave réaction allergique:

- réactions anaphylactiques, hypersensibilité au médicament (voir également rubrique 2 « Mises en garde et précautions »)
- éruptions cutanées pouvant engager le pronostic vital caractérisées par la formation de cloques et une desquamation des muqueuses internes, telles que celles de la bouche et des organes génitaux, ulcères douloureux dans la bouche et/ou des aires génitales, accompagnés de fièvre, maux de gorge et fatigue (syndrome de Stevens-Johnson/nécrolyse épidermique toxique (syndrome de Lyell)), ou par un gonflement des ganglions lymphatiques, une augmentation de la taille du foie, une hépatite (pouvant aller jusqu'à une insuffisance hépatique), une augmentation du nombre de globules blancs dans le sang (syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques – syndrome DRESS) (voir rubrique 2),
- éruptions cutanées généralisées

Les effets indésirables fréquents (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10) sont:

- anomalie du bilan hépatique
- diarrhées
- maux de tête
- éruption (incluant des éruptions de type varié, voir ci-dessous les rubriques “peu fréquent” et “rare”)
- nausée
- augmentation des symptômes de la goutte
- gonflement localisé dû à une rétention de liquide dans les tissus (œdème)

Les autres effets indésirables qui ne sont pas mentionnés ci-dessus sont listés ci-dessous.

Effets indésirables peu fréquents (pouvant affecter jusqu’à 1 personne sur 100):

- diminution de l’appétit, modification du taux de sucre dans le sang (diabète, dont un symptôme peut être une soif excessive), augmentation du taux de lipides dans le sang, prise de poids
- perte du désir sexuel
- troubles du sommeil, somnolence
- étourdissements, sensation d’engourdissement, sensation de picotements, diminution ou altération des sensations (hypoesthésie, hémiparésie ou paresthésie), altération ou diminution du sens du goût (hyposmie)
- anomalie de l’électrocardiogramme, battements cardiaques irréguliers ou rapides, perception des battements du cœur (palpitations)
- bouffées de chaleur (rougeur du visage ou du cou), augmentation de la pression artérielle, saignement (hémorragie, observé que chez les patients sous chimiothérapie pour des maladies du sang)
- toux, essoufflement, gêne ou douleur dans la poitrine, inflammation du canal nasal et/ou de la gorge (infections des voies respiratoires supérieures), bronchite
- bouche sèche, maux de ventre/gêne abdominale ou gaz, remontées acides/indigestion, constipation, défécations plus fréquentes, vomissements, gêne gastrique
- démangeaisons, urticaire, inflammation de la peau, dépigmentation de la peau, petits boutons rouges ou violets sur la peau, petits boutons rouges aplatis sur la peau, zones rouges sur la peau recouvertes de petites cloques confluentes, éruption, zones de rougeur et boutons sur la peau, autre type d’affection de la peau
- crampe musculaire, faiblesse musculaire, douleurs/endolorissement des muscles/articulations, bursite ou arthrite (inflammation des articulations habituellement accompagnée de douleurs, d’un gonflement et/ou d’une raideur), douleur au niveau des extrémités, douleurs dorsales, spasme musculaire
- sang dans l’urine, émission d’urine anormalement fréquente, anomalie de l’analyse d’urine (augmentation du taux de protéines dans l’urine), réduction de l’aptitude des reins à fonctionner correctement
- fatigue, douleur à la poitrine, gêne dans la poitrine
- calculs dans la vésicule biliaire ou dans les canaux biliaires (cholélithiase)
- augmentation du taux d’hormone stimulant la thyroïde (TSH) dans le sang
- modifications des paramètres biochimiques du sang ou du nombre de cellules sanguines (anomalies des analyses de sang)
- calculs rénaux
- difficultés à avoir une érection

Effets indésirables rares (pouvant affecter jusqu’à 1 personne sur 1 000):

- lésions des cellules musculaires, pouvant être graves dans de rares cas. Ces lésions peuvent provoquer des troubles musculaires. Plus particulièrement, si dans le même temps, vous ne vous sentez pas bien ou si vous avez de la température, cela peut être dû à une dégradation musculaire anormale. Contactez immédiatement votre médecin si vous ressentez une douleur, une fragilité ou une faiblesse musculaire,

- gonflement important des tissus profonds de la peau, touchant particulièrement le contour des lèvres, des yeux, les parties génitales, les mains, les pieds ou la langue, pouvant être associé à une difficulté soudaine à respirer
- fièvre élevée accompagnée d'une éruption cutanée de type rougeole, d'un gonflement des ganglions lymphatiques, d'une augmentation de la taille du foie, d'une hépatite (pouvant aller jusqu'à une insuffisance hépatique), d'une augmentation du nombre de globules blancs dans le sang (leucocytose avec ou sans éosinophilie)
- rougissement de la peau (érythème), éruption de type varié (avec des démangeaisons, des boutons blancs, des cloques, des cloques contenant du pu, desquamation de la peau, éruption de type rougeole), rougeur de la peau étendue, destruction et décollement bulleux de l'épiderme et des muqueuses, entraînant une exfoliation et une possible infection généralisée (syndrome de Stevens-Johnson/nécrolyse épidermique toxique (syndrome de Lyell)).
- nervosité
- sensation de soif
- bourdonnements dans les oreilles
- vision floue, modification de la vision
- perte de cheveux
- ulcération de la bouche
- inflammation du pancréas : les symptômes habituels sont douleur abdominale, nausée et vomissements
- sudation excessive
- perte de poids, augmentation de l'appétit, perte de l'appétit incontrôlée (anorexie)
- raideur musculaire et/ou articulaire
- augmentation des symptômes de la goutte
- numération de la formule sanguine anormalement basse (des globules blancs ou des globules rouges ou des plaquettes)
- envie impérieuse d'uriner
- modification ou diminution de la quantité d'urine dues à une inflammation des reins (néphrite tubulo-interstitielle)
- inflammation du foie (hépatite)
- jaunissement de la peau (jaunisse)
- lésion du foie
- Augmentation du taux des créatine phosphokinases dans le sang (témoin de lésion musculaire)

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration : voir [Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver ADENURIC ?

- Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.
- N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la boîte et la feuille en aluminium de la plaquette après « EXP ». La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.
- Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

Ne jetez aucun médicament au tout à l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient ADENURIC

La substance active est le fébuxostat.

Chaque comprimé pelliculé contient 80 mg ou 120 mg de fébuxostat.

Les autres composants sont :

Noyau du comprimé : lactose monohydraté, cellulose microcristalline, stéarate de magnésium, hydroxypropylcellulose, croscarmellose sodique, silice colloïdale hydratée.

Pelliculage : Jaune Opadry II 85F42129 contenant : polyvinylalcool, dioxyde de titane (E171), macrogol 3350, talc, oxyde de fer jaune (E172)

Qu'est-ce qu'ADENURIC et contenu de l'emballage extérieur

Les comprimés pelliculés d'ADENURIC sont de couleur jaune pâle à jaune, en forme de gélule.

Les comprimés pelliculés dosés à 80 mg comportent la marque « 80 » sur une face. Les comprimés pelliculés dosés à 120 mg comportent la marque « 120 » sur une face.

ADENURIC 80 mg et 120 mg est présenté en une plaquette claire (Aclar/PVC/Aluminium ou PVC/PE/PVDC/Aluminium) de 14 comprimés.

ADENURIC 80 mg et 120 mg est disponible en boîtes contenant 14, 28, 42, 56 et 98 comprimés pelliculés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

Menarini International Operations Luxembourg S.A.

1, Avenue de la Gare, L-1611 Luxembourg

Luxembourg

Fabricant

Patheon France

40 boulevard de Champaret

38300 Bourgoin Jallieu

France

ou

Menarini - Von Heyden GmbH

Leipziger Strasse 7-13

01097 Dresden

Allemagne

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.

België/Belgique/Belgen

Menarini Benelux NV/SA

Tél/Tel: + 32 (0)2 721 4545

Lietuva

UAB "BERLIN-CHEMIE MENARINI

BALTIC"

Tel: +370 52 691 947

България

“Берлин-Хеми/А. Менарини България” ЕООД
тел.: +359 2 96 55 365

Česká republika

Berlin-Chemie/A.Menarini Ceska republika s.r.o.
Tel: +420 267 199 333

Danmark

Pharmaprim AB
Tlf: +468355933

Deutschland

Berlin-Chemie AG
Tel: +49 (0) 30 67070

Eesti

OÜ Berlin-Chemie Menarini Eesti
Tel: +372 667 5001

Ελλάδα

MENARINI HELLAS AE
Τηλ: +30 210 8316111-13

España

Laboratorios Menarini S.A.
Tel: +34-93 462 88 00

France

MENARINI France
Tél: +33 (0)1 45 60 77 20

Hrvatska

Berlin-Chemie Menarini Hrvatska d.o.o.
Tel : +385 1 4821 361

Ireland

A. Menarini Pharmaceuticals Ireland Ltd
Tel: +353 1 284 6744

Ísland

Pharmaprim AB
Sími: +468355933

Italia

A. Menarini Industrie Farmaceutiche Riunite s.r.l.
Tel: +39-055 56801

Κύπρος

MENARINI HELLAS AE
Τηλ: +30 210 8316111- 13

Latvija

SIA Berlin-Chemie/Menarini Baltic
Tel: +371 67103210

Luxembourg/Luxemburg

Menarini Benelux NV/SA
Tél/Tel: + 32 (0)2 721 4545

Magyarország

Berlin-Chemie/A. Menarini Kft.
Tel.: +36 23501301

Malta

Menarini International Operations Luxembourg
S.A.
Tel: +352 264976

Nederland

Menarini Benelux NV/SA
Tel: +32 (0)2 721 4545

Norge

Pharmaprim AB
Tlf: +468355933

Österreich

A. Menarini Pharma GmbH.
Tel: +43 1 879 95 85-0

Polska

Berlin-Chemie/Menarini Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 566 21 00

Portugal

A. Menarini Portugal – Farmacêutica, S.A.
Tel: +351 210 935 500

România

Berlin-Chemie A.Menarini S.R.L.
Tel: +40 21 232 34 32

Slovenija

Berlin-Chemie AG, Podružnica Ljubljana
Tel: +386 01 300 2160

Slovenská republika

Berlin-Chemie AG - obchodné zastúpenie v SR
Tel: +421 2 544 30 730

Suomi/Finland

Berlin-Chemie/A.Menarini Suomi OY
Puh/Tel: +358 403 000 760

Sverige

Pharmaprim AB
Tel: +468355933

United Kingdom

A. Menarini Farmaceutica Internazionale S.R.L.
Tel: +44 (0)1628 856400

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est le

Autres sources d'information

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEXE IV

**CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES ET MOTIFS DE LA MODIFICATION DES TERMES
DES AUTORISATIONS DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Conclusions scientifiques

Compte tenu du rapport d'évaluation du PRAC sur les PSUR concernant le fébuxostat, les conclusions scientifiques du CHMP sont les suivantes:

Suite à la demande de surveillance étroite, le titulaire de l'AMM a interrogé sa base de données globale de pharmacovigilance en utilisant les termes relatifs à la question MedDRA normalisée (ou SMQ - Standardised MedDRA Query) agranulocytose (SMQ, recherche étroite). Les cas avec les termes qui ont correspondu aux critères de recherche ont été retrouvés à partir de données collectées après commercialisation. Cumulativement, il y a eu 13 cas présentant 13 termes préférentiels d'agranulocytose à partir de toutes les données après commercialisation, dont quatre cas dans la période considérée par le rapport. Aucun cas n'a été retrouvé dans les essais cliniques.

Le titulaire des AMM a estimé la fréquence de l'agranulocytose comme "rare", en appliquant la règle de 3/X. La rubrique 4.8 du RCP est mise à jour en conséquence afin d'ajouter ce nouvel effet indésirable.

Le CHMP approuve les conclusions scientifiques formulées par le PRAC.

Motifs de la modification des termes des autorisations de mise sur le marché

Sur la base des conclusions scientifiques relatives au fébuxostat, le CHMP estime que le rapport bénéfice-risque des médicaments contenant le fébuxostat demeure inchangé, sous réserve des modifications proposées des informations sur le produit.

Le CHMP recommande que les termes des autorisations de mise sur le marché soient modifiés.