

**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*

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

### *Affections hépatiques*

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.

#### *Théophylline*

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

#### *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.

##### *Fécondité*

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
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 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*, 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.
Affections musculo-squelettiques et systémiques	<u>Peu fréquent</u> Arthralgie, arthrite, myalgies, douleurs musculo-squelettiques, faiblesse musculaire, spasmes musculaires, contracture

	<p>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'hémoglobinémie, augmentation de l'urémie, augmentation de la triglycéridémie, augmentation de la cholestérolémie, diminution de l'hématocrite, augmentation de la lactate déshydrogénase dans le sang, augmentation de la kaliémie</p> <p><u>Rare</u></p> <p>Augmentation de la glycémie, allongement du temps de céphaline activée, diminution des globules rouges, augmentation des phosphatases alcalines 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 thrombocytopenie et une éosinophilie, et atteinte d'un organe unique ou multiviscérale (du foie et des reins incluant une néphrite tubulo-interstitielle) (voir rubrique 4.4).

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).

## **4.9 Surdosage**

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



## 5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

### 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

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

#### Mécanisme d'action

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

#### Efficacité clinique et sécurité

L'efficacité d'ADENURIC a été démontrée au cours de trois études pivots de phase III (les deux études pivots APEX et FACT et l'étude additionnelle CONFIRMS décrites ci-dessous) menées chez 4 101 patients présentant une hyperuricémie et une goutte. Au cours de ces 2 études, ADENURIC a démontré sa supériorité vis à vis de l'allopurinol pour diminuer et maintenir l'uricémie. Le critère principal d'efficacité au cours des études APEX et FACT était la proportion des patients présentant une uricémie < 6,0 mg/dL (357  $\mu$ 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  $\mu$ 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 µmol/L).

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

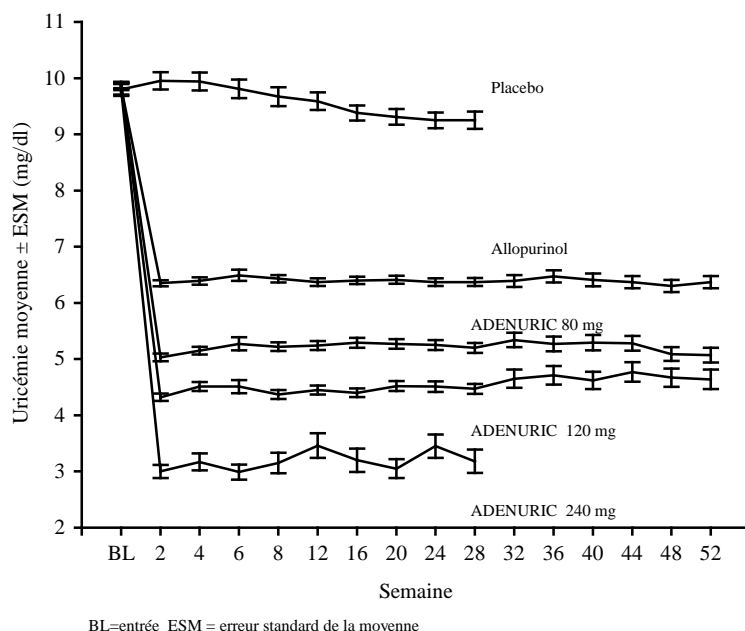
**Tableau 2**  
**Proportion des patients présentant une uricémie < 6,0 mg/dL (357 µmol/L)**  
**Au cours des trois dernières visites mensuelles**

Étude	ADENURIC 80 mg 1x/jour	ADENURIC 120 mg 1x/jour	Allopurinol 300/ 100 mg 1x/jour <sup>1</sup>
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)

<sup>1</sup>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 les 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 ≥ 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<sup>er</sup> jour au 6<sup>ème</sup> 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<sup>ème</sup> et 24<sup>ème</sup> mois et entre les 30<sup>ème</sup> et 36<sup>ème</sup> 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  $\mu\text{g/mL}$  et 5,0-5,3  $\mu\text{g/mL}$ . La biodisponibilité absolue de la formulation comprimé du fébuxostat n'a pas été étudiée.

A la suite de doses orales répétées de 80 mg une fois par jour ou d'une dose unique de 120 mg avec un repas riche en 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  $^{14}\text{C}$ , 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  $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$  contre 7,5  $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ ). La  $C_{max}$  et l'ASC des métabolites actifs ont été respectivement deux et quatre fois plus élevées. Aucune adaptation de la posologie n'est cependant nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée.

### *Insuffisance hépatique*

Après administration de doses répétées de 80 mg 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 précliniques**

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 à 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) 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 MARCHE**

EU/1/08/447/001

EU/1/08/447/002

EU/1/08/447/005

EU/1/08/447/006

EU/1/08/447/007

EU/1/08/447/008

**9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT 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 notable* : 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

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

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*

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

#### *Affections hépatiques*

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. Aucune donnée n'est disponible quant à la sécurité d'emploi du fébuxostat au cours d'un traitement cytotoxique.

#### *Théophylline*

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

#### *Naproxène et autres inhibiteurs de la glycuronidation*

Le métabolisme du fébuxostat dépend des enzymes Urindine 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.

### Fécondité

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 3, des études d'extension à long terme et après commercialisation

Affections hématologiques et système lymphatique	<u>Rare</u> Pancytopénie, thrombocytopénie
Affections du système immunitaire	<u>Rare</u> Réaction anaphylactique*, hypersensibilité médicamenteuse*
Troubles endocriniens	<u>Peu fréquent</u> TSH sanguine augmentée
Affections oculaires	<u>Rare</u> Vision trouble
Troubles du métabolisme et de la nutrition	<u>Fréquent***</u> Crises de goutte

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

	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 au site d'administration	<u>Fréquent</u> Œdème <u>Peu fréquent</u> Fatigue, douleurs thoraciques, gêne dans la poitrine <u>Rare</u> Soif
Modifications des paramètres biologiques	<u>Peu fréquent</u> Augmentation de l'amyasémie, diminution de la numération plaquettaire, diminution du nombre de globules blancs, diminution du nombre de lymphocytes, augmentation de la créatininémie, diminution de l'hémoglobininémie, augmentation de l'urémie, augmentation de la triglycéridémie, augmentation de la cholestérolémie, diminution de l'hématocrite, augmentation de la lactate déshydrogénase dans le sang, augmentation de la kaliémie <u>Rare</u> Augmentation de la glycémie, allongement du temps de céphaline activée, diminution des globules rouges, augmentation des phosphatases alcalines dans le sang

\*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 thrombocytopenie et une éosinophilie, et atteinte d'un organe unique ou multiviscérale (du foie et des reins incluant une néphrite tubulo-interstitielle) (voir rubrique 4.4).

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).

## **4.9 Surdosage**

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

## 5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

### 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

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

#### Mécanisme d'action

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

#### Efficacité clinique et sécurité

L'efficacité d'ADENURIC a été démontrée au cours de trois études pivots de phase 3 (les deux études pivots APEX et FACT et l'étude additionnelle CONFIRMS décrites ci-dessous) menées chez 4 101 patients présentant une hyperuricémie et une goutte. Au cours de ces 2 études, ADENURIC a démontré sa supériorité vis à vis de l'allopurinol pour diminuer et maintenir l'uricémie. Le critère principal d'efficacité au cours des études APEX et FACT était la proportion des patients présentant une uricémie < 6,0 mg/dL (357  $\mu$ 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  $\mu$ 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 µmol/L).

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

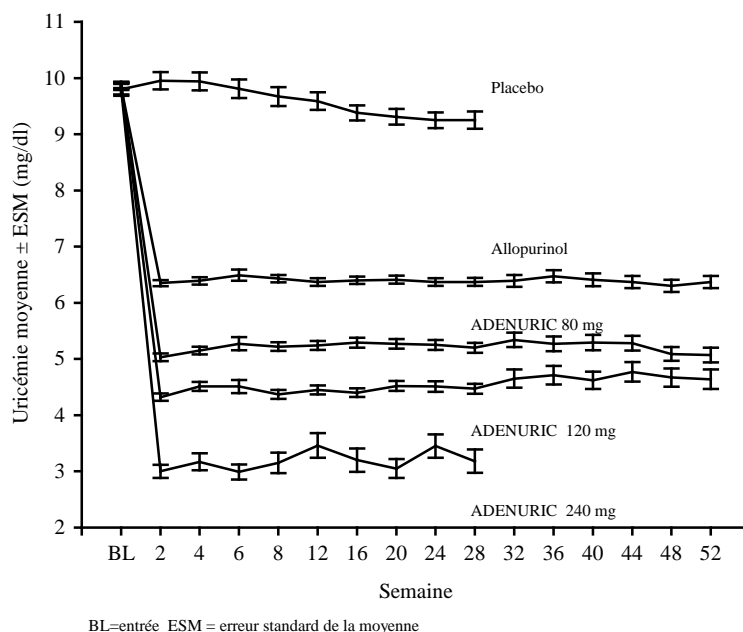
**Tableau 2**  
**Proportion des patients présentant une uricémie < 6,0 mg/dL (357 µmol/L)**  
**Au cours des trois dernières visites mensuelles**

Étude	ADENURIC 80 mg 1x/jour	ADENURIC 120 mg 1x/jour	Allopurinol 300/ 100 mg 1x/jour <sup>1</sup>
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)

<sup>1</sup>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 différé de façon cliniquement significative en fonction de l'état de la fonction rénale (58% dans le groupe fonction rénale normale et 55% dans le groupe dysfonction rénale sévère).

Une analyse, définie de façon prospective dans l'étude CONFIRMS, effectuée chez les patients atteints de goutte présentant une insuffisance rénale légère à modérée (65% des patients étudiés) a montré que le fébuxostat était significativement plus efficace que l'allopurinol 300/200 mg pour abaisser l'uricémie en deçà de 6 mg/dL.

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

L'uricémie initiale était ≥ 10 mg/dL chez environ 40% des patients inclus dans les études APEX et FACT (considérées simultanément). Dans ce sous-groupe, le critère principal d'efficacité (uricémie < 6,0 mg/dL aux 3 dernières visites) a été atteint sous 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 ≥ 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<sup>er</sup> jour au 6<sup>ème</sup> 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<sup>ème</sup> et 24<sup>ème</sup> mois et entre les 30<sup>ème</sup> et 36<sup>ème</sup> 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  $\mu\text{g/mL}$  et 5,0-5,3  $\mu\text{g/mL}$ . La biodisponibilité absolue de la formulation comprimé du fébuxostat n'a pas été étudiée.

A la suite de doses orales répétées de 80 mg une fois par jour ou d'une dose unique de 120 mg avec un repas riche en 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  $^{14}\text{C}$ , 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  $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$  contre 7,5  $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ ). La  $C_{max}$  et l'ASC des métabolites actifs ont été respectivement deux et quatre fois plus élevées. Aucune adaptation de la posologie n'est cependant nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée.

#### *Insuffisance hépatique*

Après administration de doses répétées de 80 mg 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 précliniques**

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) 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

## **9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT 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 EXIGENCES RELATIVES A L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

## **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 EXIGENCES RELATIVES A L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

### Système de pharmacovigilance

Le titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché (A.M.M.) doit s'assurer que le système de pharmacovigilance décrit dans le Module 1.8.1. de la demande d'A.M.M., est en place et fonctionne avant et durant la mise sur le marché du médicament.

- Plan de Gestion du Risque (PGR)

Le titulaire de l'A.M.M. s'engage à conduire les actions de pharmacovigilance détaillées dans le Plan de Pharmacovigilance et validées dans le PGR présenté dans le module 1.8.2. de la demande d'A.M.M., et toutes autres mises à jour du PGR validées par le Comité des médicaments à usage humain (CHMP).

Selon les recommandations du CHMP sur les Systèmes de Gestion du Risque pour les médicaments à usage humain, le PGR mis à jour devra être soumis en même temps que le prochain rapport périodique de pharmacovigilance (PSUR).

De plus, un PGR mis à jour doit être soumis

- à réception d'une nouvelle information pouvant modifier les données de tolérance, le Plan de Pharmacovigilance ou les activités de minimisation du risque,
- dans les 60 jours après l'apparition d'un événement important (pharmacovigilance ou minimisation du risque)
- à la demande de l'Agence européenne du médicament

### PSUR

Le cycle de soumission des PSUR pour ce médicament doit suivre une périodicité annuelle sauf décision contraire du CHMP.



- **CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SURE ET EFFICACE DU MEDICAMENT**

Sans objet.

**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 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/1/08/447/001 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

**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**

**1. DENOMINATION DU MÉDICAMENT**

ADENURIC 80 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

**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

**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**

**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

### ADENURIC 80 mg comprimé pelliculé ADENURIC 120 mg comprimé pelliculé Fébuxostat

**Veillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes qui vous concernent.**

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez jamais à quelqu'un d'autre, même si les signes de la maladie sont identiques aux vôtres, cela pourrait lui être nocif.
- Si vous présentez un effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien, même s'il s'agit d'un effet indésirable non mentionné dans cette notice.

#### **Dans 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 la boîte 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 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 ADENURIC (listés à la rubrique 6).

## Mises en garde et précautions

Prévenez votre médecin avant de commencer à 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 cancer ou 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).

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**

Si vous prenez ou avez pris récemment ou si vous êtes sur le point de prendre un autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

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 si vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou si vous envisagez d'avoir un enfant, demandez conseil auprès de votre médecin ou de 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**

Prenez toujours ce médicament exactement comme vous l'a indiqué votre médecin. En cas de doute, demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien.

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.

- 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

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

### **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, perception des battements du coeur
- bouffées de chaleur (rougeur du visage ou du cou), augmentation de la pression artérielle
- 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 pus, 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 Steven-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

Si vous présentez un effet indésirable, y compris un effet indésirable non mentionné dans cette notice, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

## **5. COMMENT CONSERVER ADENURIC**

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

Les médicaments ne doivent pas être jetés au tout à l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien ce qu'il faut faire des médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.

## **6. CONTENU DE LA BOITE ET AUTRES INFORMATIONS**

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

Lietuva  
UAB "BERLIN-CHEMIE MENARINI  
BALTIC"  
Tel: +370 52 691 947

България  
ТП "Берлин-Хеми АГ"  
тел.: +359 2 96 55 365

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

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

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

Danmark  
Berlin-Chemie/A.Menarini Danmark ApS  
Tlf: +4548 217 110

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

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

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

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

Norge  
Menarini International Operations Luxembourg  
S.A.  
Tlf: +352 264976

Ελλάδα  
MENARINI HELLAS AE  
Τηλ: +30 210 8316111-13

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

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

Polska  
Berlin-Chemie/Menarini Polska Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 566 21 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 Ltd  
Tel: +353 1 284 6744

Ísland  
Menarini International Operations Luxembourg  
S.A.  
Sími: +352 264976

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

Κύπρος  
MENARINI HELLAS AE  
Τηλ: +30 210 8316111-

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

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

România  
Berlin-Chemie A.Menarini S.R.L.  
Tel: +40 211 232 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  
Menarini International Operations Luxembourg  
S.A.  
Tel: +352 264976

United Kingdom  
A. Menarini Farmaceutica Internazionale  
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 recommandant la modification des termes de l'Autorisation de Mise sur le Marché**

## **Conclusions scientifiques :**

Au vue des données présentées dans le PSUR concernant les évènements hépatiques et les réactions graves d'hypersensibilité associés au traitement par fébuxostat, le PRAC considère que des changements de l'information produit sont nécessaires.

Au cours de la période considérée, un des évènements graves les plus couramment rapportés a été le syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome DRESS).

Il y a des preuves d'une sensibilité croisée avec l'allopurinol. Etant donné que les réactions d'hypersensibilité au fébuxostat peuvent se manifester de différentes façons, l'ajout du syndrome DRESS est justifié.

Compte-tenu de la sévérité ainsi que du pronostic d'une nécrolyse épidermique toxique et du fait qu'un arrêt rapide du traitement est crucial, le PRAC considère que la mise à jour de l'information produit est nécessaire.

Un des évènements indésirables graves les plus courants était des lésions hépatiques liées au médicament, ce qui n'est pas explicitement mentionné dans le RCP.

Donc, les changements suivants de l'information produit sont justifiés :

Rubrique 4.4 :

L'avertissement existant concernant les graves réactions allergiques/d'hypersensibilité doivent être mises à jour pour inclure l'information sur les nécrolyses épidermiques toxiques et le syndrome DRESS (voir annexe I).

Rubrique 4.8 :

L'ajout de lésion du foie\* (rare) et du syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques \* est approuvée (*\*effets indésirables liés au traitement issus des données après commercialisation*), voir annexe I.

De plus, le titulaire de l'AMM doit inclure l'effet indésirable suivant dans la rubrique 4.8:

- Nécrolyse épidermique toxique (fréquence à estimer par le titulaire de l'AMM)

Le CHMP est d'accord avec les conclusions scientifiques faites par le PRAC.

## **Motifs recommandant la modification des termes de l'Autorisation de Mise sur le marché**

Sur la base des conclusions scientifiques concernant Adenuric, le CHMP est d'avis que la balance bénéfice/risque du médicament contenant la substance active fébuxostat est favorable sous réserve des modifications proposées pour l'information produit.

Le CHMP recommande que les termes de l'Autorisation de Mise sur le Marché soient modifiés.