

MENTIONS LEGALES COMMUNES COMPLETES

ADENURIC 80 mg, comprimé pelliculé

ADENURIC 120 mg, comprimé pelliculé

DENOMINATION DU MÉDICAMENT : ADENURIC 80 mg comprimé pelliculé. ADENURIC 120 mg comprimé pelliculé.

COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE : ADENURIC 80 mg : chaque comprimé contient 80 mg de fébuxostat. *Excipients à effet notable :* chaque comprimé contient 76,50 mg de lactose monohydraté. ADENURIC 120 mg : chaque comprimé contient 120 mg de fébuxostat. *Excipients à effet notable :* chaque comprimé contient 114,75 mg de lactose monohydraté. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique « Liste des excipients ».

FORME PHARMACEUTIQUE : Comprimé pelliculé (comprimé). **ADENURIC 80 mg :** Comprimé pelliculé jaune pâle à jaune en forme de gélule avec la gravure « 80 » sur une face. **ADENURIC 120 mg :** Comprimé pelliculé jaune pâle à jaune en forme de gélule avec la gravure « 120 » sur une face.

DONNEES CLINIQUES : 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.

Posologie et mode d'administration : CTJ : 1,34€.

Posologie : La dose recommandée d'ADENURIC est de 80 mg une fois par jour, administrée par voie orale, pendant ou en dehors des repas. Si l'uricémie est > 6 mg/dl (357 µmol/l) après deux à quatre semaines de traitement, l'administration d'ADENURIC 120 mg une fois par jour peut être envisagée. L'action d'ADENURIC est suffisamment rapide pour permettre un nouveau dosage de l'uricémie après deux semaines de traitement. L'objectif thérapeutique est la diminution et le maintien de l'uricémie au-dessous de 6 mg/dl (357 µmol/l). Un traitement préventif des crises de goutte est recommandé pendant au moins six mois (voir rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »).

Sujet âgé : Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients âgés (voir rubrique « Propriétés pharmacocinétiques »).

Insuffisance rénale : Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée. L'efficacité et la tolérance n'ont pas été totalement évaluées chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min) (voir rubrique « Propriétés pharmacocinétiques »).

Insuffisance hépatique : La dose recommandée est de 80 mg chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère. L'expérience clinique est limitée chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée. L'efficacité et la tolérance du fébuxostat n'ont pas été étudiées chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (classe C de Child Pugh).

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 « Propriétés pharmacodynamiques »).

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.

Contre-indications : Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients (voir rubriques « Effets indésirables » et « Liste des excipients »).

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 contre 0,3 respectivement. Cette augmentation n'a pas été observée dans l'étude CONFIRMS (voir rubrique « Propriétés pharmacodynamiques » pour les caractéristiques détaillées des études). Les résultats combinés des études de phase III (études APEX, FACT et CONFIRMS) ont montré une incidence des événements APTC rapportés par les investigateurs de 0,7 événement pour 100 patients-années contre 0,6 dans le groupe allopurinol. Au cours des études d'extension à long terme l'incidence des événements APTC rapportés par les investigateurs était de 1,2 pour 100 patients-années 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 un syndrome de Stevens-Johnson pouvant être fatal, et de réaction/choc anaphylactique aigu, 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 étaient associées à une atteinte 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 « Effets indésirables »). Le traitement par fébuxostat doit être immédiatement arrêté en cas de survenue de réactions graves allergiques/d'hypersensibilité, incluant le syndrome de Stevens-Johnson, étant donné que l'arrêt précoce du traitement est associé à un meilleur pronostic. Si le patient a développé une réaction allergique/d'hypersensibilité incluant le syndrome de Stevens-Johnson ou une réaction/choc anaphylactique aigu, le traitement par fébuxostat ne doit jamais être réinstauré.

Crise de goutte : Le traitement par fébuxostat ne doit pas être instauré avant la disparition complète d'une crise de goutte. Comme avec les autres hypo-uricémiants, des crises de goutte peuvent survenir en début de traitement en raison d'une variation de l'uricémie qui entraîne une mobilisation des cristaux d'urate à partir des dépôts tissulaires (voir rubriques « Effets indésirables » et « Propriétés pharmacodynamiques »). 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 « Posologie et mode d'administration »). En cas de survenue d'une crise de goutte au cours du traitement, ne pas interrompre la prise de fébuxostat. Un traitement de la crise de goutte adapté à chaque patient doit être administré simultanément. La fréquence et l'intensité des crises de goutte diminuent lors de la poursuite du traitement par fébuxostat.

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

Mercaptopurine/azathioprine : L'administration du fébuxostat n'est pas recommandée chez les patients traités par mercaptopurine/azathioprine (voir rubrique « Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions »).

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 « Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions »).

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 « Propriétés pharmacodynamiques »).

Affections de la thyroïde : Au cours des études d'extension en ouvert à long terme, une augmentation du taux de TSH (> 5,5 µI/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 « Propriétés pharmacodynamiques »).

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.

Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions : **Mercaptopurine/azathioprine :** Aucune étude d'interaction n'a été menée avec le fébuxostat, mais l'on sait que l'inhibition de la xanthine oxydase (XO) conduit à une augmentation des concentrations de mercaptopurine et d'azathioprine. En raison de son mécanisme d'action inhibiteur de la XO, l'administration concomitante de fébuxostat n'est pas recommandée. Aucune étude d'interaction entre le fébuxostat et une chimiothérapie cytotoxique n'a été menée. Aucune donnée n'est disponible quant à la sécurité d'emploi du fébuxostat au cours d'un traitement cytotoxique.

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

traitement par fébuxostat. *Naproxène et autres inhibiteurs de la glycuronidation* : Le métabolisme du fébuxostat dépend des enzymes UGT. Les médicaments qui inhibent la glycuronidation, tels les anti-inflammatoires non stéroïdiens et le probénécide, pourraient théoriquement affecter l'élimination du fébuxostat. Chez des volontaires sains, l'administration concomitante de fébuxostat et de naproxène 250 mg deux fois par jour a été associée à une augmentation de l'exposition au fébuxostat (C_{max} 28%, ASC 41% et t_{1/2} 26%). Au cours des études cliniques, l'administration de naproxène ou d'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens ou inhibiteurs de la Cox 2 n'a pas été associée à une augmentation cliniquement significative des événements indésirables. Le fébuxostat peut être administré de façon concomitante avec le naproxène sans qu'une adaptation de la posologie du fébuxostat ou du naproxène ne soit nécessaire. *Inducteurs de la glycuronidation* : Les inducteurs puissants des enzymes UGT peuvent accroître le métabolisme et diminuer l'efficacité du fébuxostat. Un contrôle de l'uricémie est donc recommandée 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/indom  tacin/hydrochlorothiazide/warfarine* : Le fébuxostat peut être administré de façon concomitante avec la colchicine ou l'indom  tacin 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. *D  sipramine/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. **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-n  . 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 « Données de sécurité précliniques »). 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 allait   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 « Données de sécurité précliniques »). L'effet d'ADENURIC sur la fécondité chez l'homme n'est pas connu. **Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines** : Somnolence, sensations vertigineuses, paresthésies et vision floue ont été rapportées 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. **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 (   1/100    1/10), peu fréquents (   1/1 000    1/100) et rares (   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*
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> Syndrome de Stevens-Johnson*, éruption généralisée (grave)*, érythème, éruption exfoliative, éruption folliculaire, éruption vésiculaire, éruption pustuleuse, éruption prurigineuse*, éruption érythémateuse, éruption morbilliforme, alopecie, hyperhydrose.
Affections musculo-squelettiques et systémiques	<u>Peu fréquent</u> Arthralgie, arthrite, myalgies, douleurs musculo-squelettiques, faiblesse musculaire, spasmes musculaires, contracture musculaire, bursite <u>Rare</u> 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> Oedème <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'amyplasémie, 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 III ont montré des diarrhées non infectieuses et des anomalies de la fonction hépatique plus fréquentes chez les patients traités de façon concomitante par la colchicine. ***Voir rubrique « Propriétés pharmacodynamiques » 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 et de réaction/choc anaphylactique ont été observées après commercialisation. Le syndrome de Stevens-Johnson est caractérisé 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 oedème de la face, de la fièvre, des anomalies du bilan sanguin telles qu'une thrombocytopenie, et atteinte d'un organe unique ou multiviscérale (du foie et des reins incluant une néphrite tubulo-interstitielle) (voir rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »). 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. Comme pour les autres hypouricémiants, une prophylaxie des crises de goutte est recommandée (voir rubriques « Posologie et mode d'administration » et « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »). **Surdosage** : Aucun cas de surdosage n'a été rapporté. Le traitement d'un surdosage doit être symptomatique et comporter des mesures de soutien. **PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES : 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. Le fébuxostat inhibe de façon puissante les formes oxydée et réduite de la XO. Aux concentrations thérapeutiques, le fébuxostat n'inhibe pas les autres enzymes intervenant dans le métabolisme des purines ou des pyrimidines (guanine désaminase, hypoxanthine guanine phosphoribosyltransférase, orotate phosphoribosyltransférase, orotidine monophosphate décarboxylase ou purine nucléoside phosphorylase).

Efficacité cliniques 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 μ mol/l) au cours des 3 dernières mesures mensuelles. Au cours de l'étude additionnelle de phase III CONFIRMS, dont les résultats ont été obtenus après l'octroi de l'autorisation de mise sur le marché, le critère principal d'efficacité était la proportion de patients présentant une uricémie < 6,0 mg/dl à la dernière visite. Aucun patient ayant reçu une greffe d'organe n'a été inclus dans ces études (voir rubrique « Posologie et mode d'administration »).

Étude APEX : L'étude APEX (Allopurinol and Placebo-Controlled Efficacy Study of Febuxostat) est une étude de phase III multicentrique randomisée, menée en double insu, d'une durée de 28 semaines contrôlée contre placebo et allopurinol. Mille soixante-douze (1072) patients ont été randomisés dans les groupes suivants : placebo (n=134), ADENURIC 80 mg une fois par jour (n=267), ADENURIC 120 mg une fois par jour (n=269), ADENURIC 240 mg une fois par jour (n=134) ou allopurinol (300 mg une fois par jour [n=258] chez les patients dont la créatinémie initiale était $\leq 1,5$ 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 μ mol/l) (voir tableau 2 et figure 1).

Étude FACT : L'étude FACT (Febuxostat Allopurinol Controlled Trial) est une étude de phase III multicentrique randomisée, menée en double insu, d'une durée de 52 semaines, contrôlée contre allopurinol. Sept cent soixante (760) patients ont été randomisés dans les groupes suivants : ADENURIC 80 mg une fois par jour (n=256), ADENURIC 120 mg une fois par jour (n=251) et allopurinol 300 mg une fois par jour (n=253). L'étude FACT a montré la supériorité statistiquement significative d'ADENURIC 80 mg une fois par jour et d'ADENURIC 120 mg une fois par jour par rapport à l'allopurinol administré à la dose conventionnelle de 300 mg sur la réduction et le maintien de l'uricémie au-dessous du seuil de 6 mg/dl (357 μ mol/l). Le tableau 2 résume les résultats sur le critère principal d'efficacité.

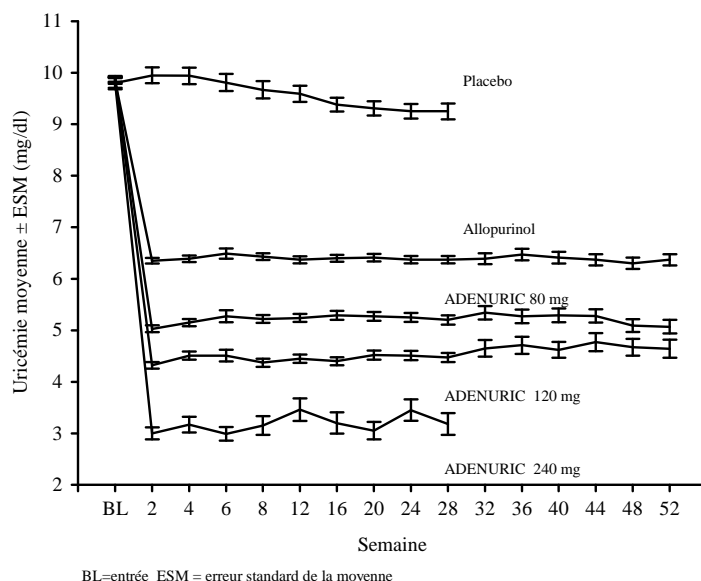
Tableau 2 Proportion des patients présentant une uricémie < 6,0 mg/dl (357 μ mol/l) Au cours des trois dernières visites mensuelles

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

¹ Les résultats observés chez les sujets recevant 100 mg une fois par jour (n= 10, créatininémie > 1,5 et $\leq 2,0$ mg/dl) ou 300 mg une fois par jour (n=509) ont été regroupés pour les analyses.
* p < 0,001 vs allopurinol, # p < 0,001 vs 80 mg

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

Figure 1 Uricémie moyenne des études pivots de phase III (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.

Étude CONFIRMS : l'étude CONFIRMS est une étude de phase III, randomisée, contrôlée, d'une durée de 26 semaines dont l'objectif était d'évaluer la tolérance et l'efficacité du fébuxostat 40 et 80 mg comparativement à l'allopurinol 300 ou 200 mg chez des patients atteints de

goutte et présentant une hyperuricémie. 2 269 patients ont été randomisés : groupe ADENURIC 40 mg une fois par jour (n = 757), groupe ADENURIC 80 mg une fois par jour (n = 756), groupe allopurinol 300/200 mg une fois par jour (n = 756). Au moins 65% des patients avaient une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine comprise entre 30 et 89 ml/min). Une prophylaxie des crises de goutte était obligatoire pendant les 26 semaines de traitement. La proportion de patients avec une uricémie < 6 mg/dl (357 µmol/l) à la dernière visite était de 45% dans le groupe fébuxostat 40 mg, 67% dans le groupe fébuxostat 80 mg et 42% dans le groupe allopurinol 300/200 mg. **Critère principal dans le sous-groupe des patients insuffisants rénaux** : L'étude APEX a évalué l'efficacité chez 40 patients insuffisants rénaux (définie par une créatininémie initiale > 1,5 mg/dl et ≤ 2,0 mg/dl). Chez les insuffisants rénaux randomisés dans le groupe allopurinol, la dose a été limitée à 100 mg une fois par jour. Le critère principal d'efficacité a été atteint sous ADENURIC chez 44% (80 mg une fois par jour), 45% (120 mg une fois par jour) et 60% (240 mg une fois par jour) des patients contre 0% des patients inclus dans le 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 groupe allopurinol 300 mg/100 mg une fois par jour et 0% dans le groupe placebo. Au cours de l'étude CONFIRMS, la proportion de patients ayant atteint le critère principal d'efficacité (uricémie < 6 mg/dl à la dernière visite) parmi ceux ayant une uricémie initiale ≥ 10 mg/dl était de 27% (66/249) chez les patients traités par fébuxostat 40 mg une fois par jour, 49% (125/254) chez les patients traités par fébuxostat 80 mg une fois par jour et 31% (72/230) chez les patients traités par allopurinol 300/200 mg. **Critères cliniques : proportion de patients ayant nécessité un traitement de la crise de goutte** : Etude APEX : au cours de la période de prophylaxie de 8 semaines, une proportion plus importante de sujets du groupe fébuxostat 120 mg (36%) a nécessité un traitement de la crise de goutte comparativement aux groupes fébuxostat 80 mg (22%), allopurinol 300 mg (23%) et placebo (20%). Les crises ont augmenté après la période de prophylaxie puis ont diminué graduellement au cours du temps. Entre 46% et 55% des sujets ont reçu un traitement de la crise de goutte de la semaine 8 à la semaine 28. Les crises de goutte survenues durant les 4 dernières semaines de l'étude (semaine 24 – semaine 28) ont été observées chez 15% des sujets du groupe fébuxostat 80/120 mg, 14% des sujets du groupe allopurinol 300 mg et 20% des sujets du groupe placebo. Etude FACT : au cours de la période de prophylaxie de 8 semaines, une proportion plus importante de sujets du groupe fébuxostat 120 mg (36%) a nécessité un traitement de la crise de goutte comparativement aux groupes fébuxostat 80 mg (22%) et allopurinol 300 mg (21%). Après la période de prophylaxie de 8 semaines, l'incidence des crises a augmenté puis a graduellement diminué au cours du temps (64% et 70% des sujets ont reçu un traitement de la crise de goutte de la semaine 8 à la semaine 52). Les crises de goutte survenues durant les 4 dernières semaines de l'étude (semaine 49 – semaine 52) ont été observées chez 6 à 8% des sujets du groupe fébuxostat 80/120 mg et 11% des sujets du groupe allopurinol 300 mg. La proportion des sujets ayant nécessité un traitement de la crise de goutte (études APEX et FACT) a été numériquement plus faible dans les groupes où l'uricémie moyenne après l'entrée dans l'étude avait été < 6,0 mg/dl, < 5,0 mg/dl ou < 4,0 mg/dl que dans le groupe où elle avait été ≥ 6,0 mg/dl au cours des 32 dernières semaines de traitement (intervalles semaine 20 – semaine 24 à semaines 49 – 52). Au cours de l'étude CONFIRMS, les proportions de patients ayant nécessité un traitement de la crise de goutte (du 1^{er} jour au 6^{ème} mois) étaient de 31% et 25% respectivement dans le groupe fébuxostat 80 mg et le groupe allopurinol. Aucune différence n'a été observée entre la proportion de patients ayant nécessité un traitement de la crise de goutte entre le groupe fébuxostat 80 mg et le groupe fébuxostat 40 mg. **Etudes d'extension en ouvert à long terme** : Etude EXCEL (C02-021) : l'étude EXCEL était une étude d'extension de phase III, d'une durée de 3 ans, effectuée en ouvert, multicentrique, randomisée, contrôlée contre allopurinol, évaluant la tolérance chez les patients qui avaient terminé les études pivots de phase III (APEX ou FACT). Au total 1 086 patients ont été inclus : groupe ADENURIC 80 mg une fois par jour (n = 649), groupe ADENURIC 120 mg une fois par jour (n = 292) et groupe allopurinol 300/100 mg une fois par jour (n = 145). Environ 69% des patients n'ont pas nécessité de modification de leur traitement pour parvenir à un traitement final stable. Les patients ayant 3 mesures d'uricémie consécutives > 6 mg/dl ont été sortis de l'étude. Les niveaux d'uricémie se sont maintenus au cours du temps (91% et 93% respectivement des patients traités par fébuxostat 80 mg et 120 mg avaient une uricémie < 6 mg/dl à 36 mois). Les données recueillies pendant 3 ans ont montré une diminution de l'incidence des crises de goutte, un traitement pour une crise de goutte s'étant avéré nécessaire chez moins de 4% des patients (plus de 96% des patients n'ont pas été traités pour une crise de goutte) entre les 16^{ème} et 24^{ème} mois et entre les 30^{ème} et 36^{ème} mois. Respectivement 46 et 38% des patients ayant un traitement final stable par fébuxostat 80 ou 120 mg une fois par jour ont eu une résolution complète du premier tophus palpable entre la visite initiale et la dernière visite. L'étude TMX-01-005 (FOCUS) était une étude d'extension de phase II d'une durée de 5 ans, en ouvert, multicentrique, évaluant la tolérance chez les patients qui avaient terminé les 4 semaines de traitement par fébuxostat en double aveugle de l'étude de détermination de doses TMX-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 III, 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 « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »). 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 « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »). **Propriétés pharmacocinétiques** : Chez des sujets en bonne santé, la concentration plasmatique maximale (C_{max}) et l'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques en fonction du temps (ASC) du fébuxostat ont augmenté de façon dose-dépendante à la suite de l'administration de doses uniques et répétées de 10 à 120 mg. L'ASC a augmenté de façon plus que proportionnelle pour des doses de fébuxostat allant de 120 à 300 mg. Aucune accumulation notable n'a été observée lors de l'administration de 10 à 240 mg toutes les 24 heures. La demi-vie terminale d'élimination apparente moyenne du fébuxostat (t_{1/2}) est d'environ 5 à 8 heures. Des analyses pharmacocinétiques/pharmacodynamiques de population ont été menées chez 211 patients présentant une hyperuricémie et une goutte, qui ont été traités par ADENURIC 40 à 240 mg une fois par jour. En règle générale, les paramètres pharmacocinétiques du fébuxostat estimés par ces analyses ont été similaires à ceux déterminés chez les sujets sains, indiquant que ces derniers sont représentatifs pour l'évaluation pharmacocinétique/ pharmacodynamique chez les patients atteints de goutte. **Absorption** : L'absorption du fébuxostat est rapide (t_{max} = 1,0 – 1,5 h) et élevée (au moins 84%). Après des doses orales uniques ou répétées de 80 et 120 mg une fois par jour, la C_{max} est respectivement d'environ 2,8-3,2 µg/ml et 5,0-5,3 µg/ml. La biodisponibilité absolue de la formulation comprimé du fébuxostat n'a pas été étudiée. A la suite de doses orales répétées de 80 mg une fois par jour ou d'une dose unique de 120 mg avec un repas riche en lipide, la C_{max} a diminué de respectivement 49% et 38% et l'ASC de 18% et 16%. Aucune modification cliniquement significative du pourcentage de diminution de l'uricémie n'a été cependant observée quand ce paramètre a été mesuré (doses répétées de 80 mg). ADENURIC peut donc être pris conjointement ou non avec une prise alimentaire. **Distribution** : Le volume apparent de distribution à l'état d'équilibre (V_{s/F}) du fébuxostat est de 29 à 75 l après des doses orales de 10 à 300 mg. La liaison du fébuxostat aux protéines plasmatiques est d'environ 99,2% (principalement à l'albumine) et est constante avec les concentrations obtenues avec les doses de 80 et 120 mg. La liaison des métabolites actifs aux protéines plasmatiques est d'environ 82% à 91%. **Biotransformation** : Le fébuxostat est fortement métabolisé par conjugaison via le système enzymatique diphosphate glucuronosyltransférase (UDPGT) et par oxydation via le cytochrome P450 (CYP). Quatre métabolites hydroxylés pharmacologiquement actifs ont été identifiés, dont trois ont été décelés dans le plasma chez l'homme. Des études *in vitro* sur microsomes hépatiques humains ont montré que ces métabolites oxydatifs étaient principalement formés par CYP1A1, CYP1A2, CYP2C8 ou CYP2C9 et que le glycuronide du fébuxostat était principalement formé par UGT 1A1, 1A8 et 1A9. **Élimination** : Le fébuxostat est éliminé par voies hépatique et rénale. Après administration par voie orale d'une dose

de 80 mg de fébuxostat marqué au ^{14}C , environ 49% de la dose a été retrouvée dans l'urine sous forme de fébuxostat inchangé (3%), d'acyl glycuronide de la substance active (30%), de ses métabolites oxydatifs connus et de leurs dérivés conjugués (13%) et d'autres métabolites inconnus (3%). En dehors de l'excrétion urinaire, près de 45% de la dose a été retrouvée dans les fèces sous forme de fébuxostat inchangé (12%), d'acyl glycuronide de la substance active (1%), de ses métabolites oxydatifs connus et de leurs dérivés conjugués (25%) et d'autres métabolites inconnus (7%). **Insuffisance rénale** : Après administration de doses répétées de 80 mg d'ADENURIC, la C_{\max} du fébuxostat n'est pas différente entre les patients présentant une insuffisance rénale légère, modérée ou sévère par rapport à des sujets à fonction rénale normale. L'ASC moyenne totale du fébuxostat a été environ 1,8 fois plus élevée chez les patients présentant une dysfonction rénale sévère que chez les sujets à fonction rénale normale (13,2 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ contre 7,5 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$). La C_{\max} et l'ASC des métabolites actifs ont été respectivement deux et quatre fois plus élevées. Aucune adaptation de la posologie n'est cependant nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée. **Insuffisance hépatique** : Après administration de doses répétées de 80 mg d'ADENURIC, la C_{\max} et l'ASC du fébuxostat et de ses métabolites ne sont significativement différents entre les patients présentant une insuffisance hépatique légère (classe A de Child-Pugh) ou modérée (classe B de Child-Pugh) par rapport à des sujets à fonction hépatique normale. Aucune étude n'a été menée chez des patients présentant une insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh). **Age** : Après administration répétée d'ADENURIC par voie orale, aucune différence significative de l'ASC du fébuxostat n'a été observée entre des sujets âgés et des sujets sains plus jeunes. **Sexe** : Après administration répétée d'ADENURIC par voie orale, la C_{\max} et l'ASC du fébuxostat ont été plus élevées de respectivement 24% et 12% chez les femmes que chez les hommes. La C_{\max} et l'ASC corrigées en fonction du poids ont été cependant similaires entre les sujets des deux sexes. Aucune adaptation de la dose en fonction du sexe n'est nécessaire. **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. **Cancérogenèse, mutagenèse, altération de la fertilité** : Chez le rat mâle, une augmentation statistiquement significative des tumeurs de la vessie (papillomes et carcinomes à cellules transitionnelles) n'a été observée qu'en association à des calculs de xanthine dans le groupe recevant une dose élevée (environ 11 fois l'exposition humaine). Aucune augmentation significative d'un autre type de tumeur n'a été observée chez la souris et le rat mâle ou femelle. Ces observations sont considérées comme une conséquence d'une composition de l'urine et d'un métabolisme des purines spécifiques à l'espèce et comme dépourvues de signification en clinique. Une batterie standard de tests de génotoxicité n'a révélé aucun effet génotoxique biologiquement pertinent du fébuxostat. Le fébuxostat à des doses orales allant jusqu'à 48 mg/jour n'a montré aucun effet sur la fertilité et la capacité de reproduction chez le rat mâle ou femelle. Aucun signe d'altération de la fertilité, d'effet tératogène ou d'effet délétère sur le foetus 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 tératogenèse 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. **DONNEES PHARMACEUTIQUES** : **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). **Incompatibilités** : Sans objet. **Durée de conservation** : 3 ans. **Précautions particulières de conservation** : Pas de précautions particulières de conservation. **Nature et contenu de l'emballage extérieur** : Plaquette transparente (Aclar/PVC/Aluminium) de 14 comprimés. ADENURIC 80 mg et ADENURIC 120 mg sont présentés en boîtes de 14, 28, 42, 56, 84 et 98 comprimés pelliculés. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées. **Précautions particulières d'élimination** : Pas d'exigences particulières. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** : Menarini International Operations Luxembourg S.A. 1, Avenue de la Gare, L-1611 Luxembourg, Luxembourg. **EXPLOITANT** : MENARINI France - 1/7, rue du Jura - SILIC 528 - 94633 Rungis Cedex. **NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** : ADENURIC 80 mg : EU/1/08/447/001, CIP 3400938572445 (B/28) ADENURIC 120 mg : EU/1/08/447/003, CIP 3400938572506 (B/28). Liste I. Remboursement Sec. Soc. 65% et agrément Coll. Prix : 37,66€ **DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION** : Date de première autorisation : 21 avril 2008. **DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE** : 24/01/2012 V1A. Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament <http://www.ema.europa.eu>

« Conformément à la loi 78-17 modifiée par la loi 2004-801, vous pouvez exercer à tout moment votre droit d'accès et de rectification des données vous concernant auprès de Menarini France 1/7 rue du Jura – Silic 528 – 94633 RUNGIS Cedex ».

Vous souhaitez nous faire part de votre avis sur la qualité de l'information médicale délivrée par nos équipes de visiteurs médicaux, les laboratoires MENARINI sont à l'écoute de vos commentaires ou remarques et mettent à votre disposition une adresse email : qualiteVM@menarini.fr.