

Rédigé par :
Le :
Approuvé par :
Le :

VERSION N° 2

MENTIONS LEGALES COMPLETES

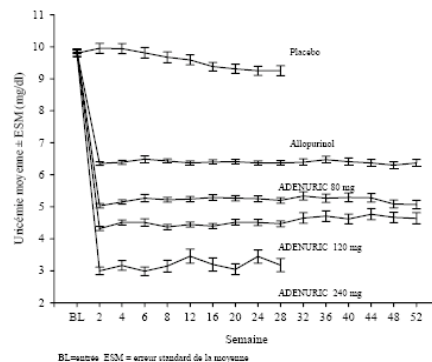
ADENURIC® 80 mg, comprimés pelliculés - ADENURIC® 120 mg, comprimés pelliculés. 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE : ADENURIC® 80 mg : Chaque comprimé contient 80 mg de fébuxostat. *Excipients* : Chaque comprimé contient 76,50 mg de lactose monohydraté. ADENURIC® 120 mg : Chaque comprimé contient 120 mg de fébuxostat. *Excipients* : Chaque comprimé contient 114,75 mg de lactose monohydraté. **3. FORME PHARMACEUTIQUE :** Comprimé pelliculé. Comprimé pelliculé jaune pâle à jaune en forme de gélule avec la gravure « 80 » (ADENURIC® 80 mg) ou « 120 » (ADENURIC® 120 mg) 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). **4.2. Posologie et mode d'administration :** CTJ : 1,37 €. 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 4.4). **Populations particulières :** •*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 5.2). •*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). •*Sujet âgé* : Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients âgés (voir 5.2). •*Enfant et adolescent* : En l'absence d'expérience clinique chez l'enfant et l'adolescent, l'utilisation de fébuxostat n'est pas recommandée chez ces patients. •*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 5.1). **4.3. Contre-indications :** Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients (voir 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 (voir 4.8). •*Crise de goutte* : Le traitement par fébuxostat ne doit pas être instauré avant la disparition complète d'une crise de goutte. Comme avec les autres hypo-uricémiants, des crises de goutte peuvent survenir en début de traitement en raison d'une variation de l'uricémie qui entraîne une mobilisation des cristaux d'urate à partir des dépôts tissulaires. Lors de l'instauration d'un traitement par fébuxostat, un traitement préventif de la crise de goutte par un anti-inflammatoire non stéroïdien ou par la colchicine est recommandé pendant au moins six mois. En cas de survenue d'une crise de goutte au cours du traitement, ne pas interrompre la prise de fébuxostat. Un traitement de la crise de goutte adapté à chaque patient doit être administré simultanément. La fréquence et l'intensité des crises de goutte diminuent lors de la poursuite du traitement par fébuxostat. •*Dépôt de xanthine* : Comme avec les autres hypo-uricémiants, chez les patients ayant une production d'urate fortement accrue (par exemple affection maligne traitée, syndrome de Lesch-Nyhan), la concentration absolue de xanthine au niveau urinaire peut, dans de rares cas, augmenter suffisamment pour entraîner un dépôt dans les voies urinaires. En l'absence d'expérience clinique avec le fébuxostat dans cette population, son administration n'est pas recommandée chez ces patients. •*Mercaptopurine/azathioprine* : L'administration du fébuxostat n'est pas recommandée chez les patients traités par mercaptopurine/azathioprine (voir 4.5). •*Théophylline* : Le fébuxostat doit être prescrit avec prudence chez les patients traités par théophylline, et la théophyllinémie doit être surveillée au début du traitement par fébuxostat (voir 4.5). •*Affections hépatiques* : Au cours des études cliniques de phase III, de légères anomalies du bilan hépatique ont été observées chez des patients (3,5%) traités par fébuxostat. La réalisation d'un bilan hépatique est recommandée avant l'instauration du traitement par fébuxostat et périodiquement par la suite, en fonction du jugement clinique (voir 5.1). •*Affections de la thyroïde* : Au cours des études d'extension en ouvert à long terme, une augmentation du taux de TSH (> 5,5 µUI/ml) a été observée chez des patients traités au long cours par fébuxostat (5,0%). Le fébuxostat doit être prescrit avec prudence chez les patients présentant une altération de la fonction thyroïdienne (voir 5.1). •*Lactose* : Les comprimés de fébuxostat contiennent du lactose. Les patients présentant des troubles héréditaires rares d'intolérance au galactose, de déficit en lactase ou de malabsorption du glucose/galactose ne doivent pas prendre ce médicament. **4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions :** •*Mercaptopurine/azathioprine* : Aucune étude d'interaction n'a été menée avec le fébuxostat, mais l'on sait que l'inhibition de la xanthine oxydase (XO) conduit à une augmentation des concentrations de mercaptopurine et d'azathioprine. En raison de son mécanisme d'action inhibiteur de la XO, l'administration concomitante de fébuxostat n'est pas recommandée. Aucune étude d'interaction entre le fébuxostat et une chimiothérapie cytotoxique n'a été menée. Aucune donnée n'est disponible quant à la sécurité d'emploi du fébuxostat au cours d'un traitement cytotoxique. •*Théophylline* : Aucune étude d'interaction n'a été menée avec le fébuxostat, mais l'inhibition de la XO peut induire une élévation de la théophyllinémie (une inhibition du métabolisme de la théophylline a été décrite avec d'autres inhibiteurs de la XO). Il est recommandé d'être prudent en cas d'administration concomitante de ces deux principes actifs, et de surveiller la théophyllinémie en début de traitement par fébuxostat. •*Naproxène et autres inhibiteurs de la glycuronidation* : Le métabolisme du fébuxostat dépend des enzymes UGT. Les médicaments qui inhibent la glycuronidation, tels les anti-inflammatoires non stéroïdiens et le probénécide, pourraient théoriquement affecter l'élimination du fébuxostat. Chez des volontaires sains, l'administration concomitante de fébuxostat et de naproxène 250 mg deux fois par jour a été associée à une augmentation de l'exposition au fébuxostat (C_{max} 28%, ASC 41% et $t_{1/2}$ 26%). Au cours des études cliniques, l'administration de naproxène ou d'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens ou inhibiteurs de la Cox 2 n'a pas été associée à une augmentation cliniquement significative des événements indésirables. Le fébuxostat peut être administré de façon concomitante avec le naproxène sans qu'une adaptation de la posologie du fébuxostat ou du naproxène ne soit nécessaire. •*Inducteurs de la glycuronidation* : Les inducteurs puissants des enzymes UGT peuvent accroître le métabolisme et diminuer l'efficacité du fébuxostat. Un contrôle de l'uricémie est donc recommandé une à deux semaines après le début d'un traitement par un inducteur puissant de la glycuronidation. A l'inverse, l'arrêt du traitement par un inducteur pourrait se traduire par une augmentation de la concentration plasmatique du fébuxostat.

•**Colchicine/indométacine/hydrochlorothiazide/warfarine** : Le fébuxostat peut être administré de façon concomitante avec la colchicine ou l'indométacine sans adaptation de la dose de l'une ou l'autre des substances actives. Aucune adaptation posologique du fébuxostat n'est nécessaire en cas d'administration concomitante d'hydrochlorothiazide. Aucune adaptation posologique de la warfarine n'est nécessaire en cas d'administration concomitante avec le fébuxostat. Après l'instauration du traitement par fébuxostat, une surveillance de l'activité anticoagulante doit être envisagée chez les patients traités par warfarine ou par un produit similaire. •**Désipramine/substrats du CYP2D6** : Le fébuxostat exerce un léger effet inhibiteur du CYP2D6 *in vitro*. Lors d'une 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. •**Anti-acides** : La prise concomitante d'un anti-acide 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. 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 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.

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines : Les effets de fébuxostat sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Comme avec les autres inhibiteurs de la xanthine oxydase, des réactions indésirables, telles que somnolence, sensations vertigineuses et paresthésies, ont été rapportées. 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 raisonnablement certains qu'ADENURIC® ne nuit pas à leurs performances. **4.8. Effets indésirables** : Au total, 2531 patients ont reçu au moins une dose d'ADENURIC® (10 mg – 300 mg) au cours des études cliniques. •**Études randomisées et contrôlées de phase III** : Au cours des études randomisées et contrôlées de phase III, plus de 1000 patients ont été traités à la dose recommandée de 80 mg ou 120 mg (536 sujets inclus dans une étude de 28 semaines et 507 sujets inclus dans une étude de 52 semaines). Les événements indésirables liés au traitement ont généralement été de sévérité légère ou modérée. Les événements indésirables liés au traitement (selon le jugement de l'investigateur) les plus fréquemment rapportés ont été des anomalies du bilan hépatique (3,5%), des diarrhées (2,7%), des céphalées (1,8%), des nausées (1,7%) et des éruptions (1,5%). Comparativement au groupe allopurinol, il a été observé une incidence plus élevée des événements cardiovasculaires rapportés par les investigateurs dans le groupe fébuxostat au cours des études pivots de phase III (1,3 événements par 100 patients-années contre 0,3) et des études d'extension à long terme (1,4 événements par 100 patients-années contre 0,7), bien qu'aucune différence statistiquement significative n'ait été observée et qu'aucune relation de cause à effet n'ait été établie avec le fébuxostat. Chez ces patients, les facteurs de risque identifiés ont été des antécédents d'athérosclérose et/ou d'infarctus du myocarde ou d'insuffisance cardiaque congestive. Les événements indésirables fréquents (≥ 1/100 à < 1/10), peu fréquents (≥ 1/1 000 à < 1/100) et rares (≥ 1/10 000 à < 1/1 000), considérés comme pouvant être liés au traitement (selon le jugement de l'investigateur), survenus dans les groupes traités par 80 mg/120 mg et rapportés à plus d'une occasion dans la population totale traitée par fébuxostat sont mentionnés ci-dessous. Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre de sévérité décroissante. Tableau 1 : **Modifications des paramètres biologiques**

Peu fréquent : Augmentation de l'amylasémie, diminution de la numération plaquettaire, augmentation de la créatininémie, diminution de l'hémoglobininémie, augmentation de l'urémie, augmentation des LDH, augmentation des triglycérides. **Affections cardiaques Rare** : Palpitations. **Affections du système nerveux Fréquent** : Céphalées ; **Peu fréquent** : Sensations vertigineuses, paresthésies, somnolence, altération du goût. **Affections gastro-intestinales Fréquent** : Diarrhées*, nausées* ; **Peu fréquent** : Douleurs abdominales, reflux gastro-œsophagien, vomissements*, sécheresse buccale, dyspepsie, constipation, selles fréquentes, flatulences, gêne gastro-intestinale. **Affections du rein et des voies urinaires Peu fréquent** : Lithiase rénale, hématurie, pollakiurie ; **Rare** : Insuffisance rénale. **Affections de la peau et du tissu sous-cutané Fréquent** : Éruption** ; **Peu fréquent** : Dermite, urticaire, prurit. **Affections musculo-squelettiques et systémiques Peu fréquent** : Arthralgie, arthrite, myalgies, crampes musculaires, douleurs musculo-squelettiques. **Troubles du métabolisme et de la nutrition Peu fréquent** : Prise de poids, augmentation de l'appétit. **Affections vasculaires Peu fréquent** : Hypertension, bouffées vasomotrices. **Troubles généraux et anomalies au site d'administration Peu fréquent** : Fatigue, œdème, symptômes pseudo-grippaux ; **Rare** : Asthénie, soif. **Affections hépatobiliaires Fréquent** : Anomalies du bilan hépatique. **Affections psychiatriques Peu fréquent** : Diminution de la libido ; **Rare** : Nervosité, insomnie. *Les diarrhées, nausées et vomissements sont plus fréquents chez les patients traités de façon concomitante par la colchicine. **Aucune éruption grave ni réaction sévère d'hypersensibilité n'ont été observées lors des études cliniques. **Études d'extension en ouvert à long terme** : Au cours des études d'extension en ouvert à long terme, le nombre de patients traités par fébuxostat 80/120 mg était de 906 à 1 an, 322 à 2 ans, 57 à 3 ans et 53 à 4 ans. Les événements indésirables liés au traitement survenus lors de ces extensions d'études à long terme ont été similaires à ceux observés au cours des études de phase III (voir tableau 1). Les plus fréquents (selon le jugement de l'investigateur) ont été des cas d'anomalies de la fonction hépatique, de diarrhées, de céphalées, d'éruption et d'hypertension. Les événements indésirables suivants liés au traitement ont été rapportés plus d'une fois dans la population totale traitée par fébuxostat et ont été décrits comme peu fréquents chez les sujets recevant le fébuxostat 80/120 mg lors des études d'extension à long terme (jusqu'à quatre ans, exposition > 1 900 patients-années). Les événements indésirables liés au traitement qui n'ont pas été rapportés ou ont été rapportés à une fréquence plus faible à ces doses lors des études pivots de phase III sont les suivants : diabète, hyperlipémie, insomnie, hypoesthésies, anomalie à l'ECG, toux, dyspnée, décoloration cutanée, lésion cutanée, bursite, protéinurie, insuffisance rénale, dysfonction érectile, augmentation de la kaliémie, augmentation du taux sanguin de TSH, diminution de la numération lymphocytaire, diminution de la numération leucocytaire. **4.9. Surdosage** : Aucun cas de surdosage n'a été rapporté. Le traitement d'un surdosage doit être symptomatique et comporter des mesures de soutien. **5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES** : **5.1. Propriétés pharmacodynamiques** : Groupe pharmacothérapeutique : Inhibiteurs de la synthèse d'acide urique, code ATC : M04AA03. **Mécanisme d'action** : L'acide urique est le produit final du métabolisme des purines chez l'homme et résulte de la cascade hypoxanthine → xanthine → acide urique. Ces deux étapes sont catalysées par la xanthine oxydase (XO). Le fébuxostat est un dérivé 2-arylthiazole qui exerce son effet thérapeutique de diminution de l'uricémie en inhibant sélectivement la XO. Le fébuxostat est un inhibiteur non purinique puissant et sélectif de la XO (NP-SIXO). *In vitro*, sa constante d'inhibition K_i est inférieure à une nanomole. Fébuxostat inhibe de façon puissante les formes oxydée et réduite de la XO. Aux concentrations thérapeutiques, le fébuxostat n'inhibe pas les autres enzymes intervenant dans le métabolisme des purines ou des pyrimidines (guanine désaminase, hypoxanthine guanine phosphoribosyltransférase, orotate phosphoribosyltransférase, orotidine monophosphate décarboxylase ou purine nucléoside

phosphorylase). **Résultats des études cliniques** : L'efficacité d'ADENURIC® a été démontrée au cours de deux études pivots de phase III (études APEX et FACT décrites ci-dessous) menées chez 1832 patients présentant une hyperuricémie et une goutte. Au cours de ces 2 études, ADENURIC® a démontré sa supériorité vis à vis de l'allopurinol pour diminuer et maintenir l'uricémie. Le critère principal d'efficacité au cours de ces études était la proportion des patients présentant une uricémie < 6,0 mg/dl (357 µmol/l) au cours des 3 dernières mesures mensuelles. Aucun patient ayant reçu une greffe d'organe n'a été inclus dans ces études (voir 4.2). •**Étude APEX** : L'étude APEX (Allopurinol and Placebo-Controlled Efficacy Study of Febuxostat) est une étude de phase III multicentrique randomisée, menée en double insu, d'une durée de 28 semaines contrôlée contre placebo et allopurinol. Mille soixante-douze (1072) patients ont été randomisés dans les groupes suivants : placebo (n=134), ADENURIC® 80 mg une fois par jour (n=267), ADENURIC® 120 mg une fois par jour (n=269), ADENURIC® 240 mg une fois par jour (n=134) ou allopurinol (300 mg une fois par jour [n=258] chez les patients dont la créatininémie initiale était ≤ 1,5 mg/dl ou 100 mg une fois par jour [n=10] chez ceux dont la créatininémie initiale était > 1,5 mg/dl et ≤ 2,0 mg/dl). La dose de 240 mg de fébuxostat (deux fois la plus forte dose recommandée) a été étudiée pour évaluer la tolérance. L'étude APEX a démontré la supériorité statistiquement significative d'ADENURIC® 80 mg une fois par jour et d'ADENURIC® 120 mg une fois par jour par rapport à l'allopurinol administré aux doses conventionnelles de 300 mg (n = 258) /100 mg (n = 10) sur la diminution de l'uricémie en dessous du seuil de 6 mg/dl (357 µmol/l) (voir tableau 2 et figure 1). •**Étude FACT** : L'étude FACT (Febuxostat Allopurinol Controlled Trial) est une étude de phase III multicentrique randomisée, menée en double insu, d'une durée de 52 semaines, contrôlée contre allopurinol. Sept cent soixante (760) patients ont été randomisés dans les groupes suivants : ADENURIC® 80 mg une fois par jour (n=256), ADENURIC® 120 mg une fois par jour (n=251) et allopurinol 300 mg une fois par jour (n=253). L'étude FACT a montré la supériorité statistiquement significative d'ADENURIC® 80 mg une fois par jour et d'ADENURIC® 120 mg une fois par jour par rapport à l'allopurinol administré à la dose conventionnelle de 300 mg sur la réduction et le maintien de l'uricémie au-dessous du seuil de 6 mg/dl (357 µmol/l). Le tableau 2 résume les résultats sur le critère principal d'efficacité. **Tableau 2 : Proportion des patients présentant une uricémie < 6,0 mg/dl (357 µmol/l) au cours des trois dernières visites mensuelles (%)** : Étude APEX (28 semaines) : ADENURIC® 80 mg 1x/jour 48%* (n=262) ; ADENURIC® 120 mg 1x/jour 65%* (n=269) ; Allopurinol 300/100 mg 1x/jour¹ 22% (n=268). Étude FACT (52 semaines) : ADENURIC® 80 mg 1x/jour : 53%* (n=255) ; ADENURIC® 120 mg 1x/jour 62%* (n=250) ; Allopurinol 300/100 mg 1x/jour¹ 21% (n=251). Résultats regroupés : ADENURIC® 80 mg 1x/jour 51%* (n=517) ; ADENURIC® 120 mg 1x/jour 63%* (n=519) ; Allopurinol 300/100 mg 1x/jour¹ 22% (n=519). ¹Les résultats observés chez les sujets recevant 100 mg une fois par jour (n= 10, créatininémie > 1,5 et ≤ 2,0 mg/dl) ou 300 mg une fois par jour (n=509) ont été regroupés pour les analyses. * p < 0,001 vs allopurinol, # p < 0,001 vs 80 mg. La diminution de l'uricémie sous l'effet d'ADENURIC® a été rapide et persistante. Une réduction de l'uricémie sous le seuil de 6,0 mg/dl (357 µmol/l) a été notée dès la visite en semaine 2 et s'est maintenue pendant toute la durée du traitement. La figure 1 présente l'évolution de l'uricémie moyenne au cours du temps dans chaque groupe de traitement au cours des études pivots de phase III.



Note : 509 patients ont reçu l'allopurinol à raison de 300 mg 1x/jour ; 10 patients dont la créatininémie était > 1,5 et < 2,0 mg/dl ont reçu 100 mg 1x/jour (10 patients sur 268 dans l'étude APEX). La dose de 240 mg a été utilisée pour évaluer la tolérance du fébuxostat à une dose deux fois supérieure à la dose maximale recommandée. •**Critère principal dans le sous-groupe des patients insuffisants rénaux** : L'étude APEX a évalué l'efficacité chez 40 patients insuffisants rénaux (défini 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). •**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 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. •**Critères cliniques : proportion de patients ayant nécessité un traitement de la crise de goutte ou ayant présenté une modification de la taille des tophi** : La proportion des sujets ayant nécessité un traitement de la crise de goutte (études APEX et FACT) a été numériquement plus faible dans les groupes où l'uricémie moyenne après l'entrée dans l'étude avait été < 6,0 mg/dl, < 5,0 mg/dl ou < 4,0 mg/dl que dans le groupe où elle avait été ≥ 6,0 mg/dl au cours des 32 dernières semaines de traitement (intervalles semaine 20 – semaine 24 à semaines 48 – 52). •Les données recueillies pendant 2 ans au cours de l'étude de phase III d'extension en ouvert ont montré que le maintien d'une uricémie < 6 mg/dl (< 357 µmol/l) permet une diminution de l'incidence des crises de goutte, puisqu'un traitement pour une crise de goutte s'est avéré nécessaire chez moins de 3% des sujets au bout de 16 à 24 mois (c'est-à-dire que plus de 97% des patients n'ont pas été traités pour une crise de goutte pendant cette période). Ce résultat a été associé à une réduction de la taille des tophi aboutissant à une disparition totale chez 54% des sujets au bout de 24 mois. •Au cours des études cliniques de phase III, de légères anomalies du bilan hépatique ont été enregistrées chez des patients (3,5%) traités par le fébuxostat. Ce pourcentage a été similaire à celui rapporté avec l'allopurinol (3,6%) (voir 4.4). Au cours des études d'extension ouvertes à long terme, une augmentation du taux de TSH (>5,5 µUI/ml) a été constatée chez des patients traités au long cours par le fébuxostat (5,0%) et par l'allopurinol (5,8%) (voir 4.4). •L'exposition totale à ADENURIC® lors des études pivots de phase III et des études d'extension à long terme a été supérieure à 2 700 patients-années. **5.2. Propriétés**

pharmacocinétiques : Chez des sujets en bonne santé, la concentration plasmatique maximale (C_{max}) et l'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques en fonction du temps (ASC) du fébuxostat ont augmenté de façon dose-dépendante à la suite de l'administration de doses uniques et répétées de 10 à 120 mg. L'ASC a augmenté de façon plus que proportionnelle pour des doses de fébuxostat allant de 120 à 300 mg. Aucune accumulation notable n'a été observée lors de l'administration de 10 à 240 mg toutes les 24 heures. La demi-vie terminale d'élimination apparente moyenne du fébuxostat ($t_{1/2}$) est d'environ 5 à 8 heures. Des analyses pharmacocinétiques/pharmacodynamiques de population ont été menées chez 211 patients présentant une hyperuricémie et une goutte, qui ont été traités par ADENURIC® 40 à 240 mg une fois par jour. En règle générale, les paramètres pharmacocinétiques du fébuxostat estimés par ces analyses ont été similaires à ceux déterminés chez les sujets sains, indiquant que ces derniers sont représentatifs pour l'évaluation pharmacocinétique/pharmacodynamique chez les patients atteints de goutte. •**Absorption** : L'absorption du fébuxostat est rapide ($t_{max} = 1,0 - 1,5$ h) et élevée (au moins 84%). Après des doses orales uniques ou répétées de 80 et 120 mg une fois par jour, la C_{max} est respectivement d'environ 2,8-3,2 µg/ml et 5,0-5,3 µg/ml. La biodisponibilité absolue de la formulation comprimé du fébuxostat n'a pas été étudiée. A la suite de doses orales répétées de 80 mg une fois par jour ou d'une dose unique de 120 mg avec un repas riche en lipide, la C_{max} a diminué de respectivement 49% et 38% et l'ASC de 18% et 16%. Aucune modification cliniquement significative du pourcentage de diminution de l'uricémie n'a été cependant observée quand ce paramètre a été mesuré (doses répétées de 80 mg). ADENURIC® peut donc être pris conjointement ou non avec une prise alimentaire. •**Distribution** : Le volume apparent de distribution à l'état d'équilibre (V_{ss}/F) du fébuxostat est de 29 à 75 l après des doses orales de 10 à 300 mg. La liaison du fébuxostat aux protéines plasmatiques est d'environ 99,2% (principalement à l'albumine) et est constante avec les concentrations obtenues avec les doses de 80 et 120 mg. La liaison des métabolites actifs aux protéines plasmatiques est d'environ 82% à 91%. •**Métabolisme** : 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%). **Populations particulières** : •**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 µg.h/ml contre 7,5 µg.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. **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 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. 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). **6.3. Durée de conservation** : 3 ans. **6.4. 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 28 et 84 comprimés pelliculés. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées. **6.6. Précautions particulières d'élimination** : Pas d'exigences particulières. **7. AMM-DONNEES ADMINISTRATIVES** : Liste I. **ADENURIC® 80 mg** : EU/1/08/447/001-002 (avril 2008). CIP 385 724-4 (boîte 28cp) - **ADENURIC® 120 mg** : EU/1/08/447/003-004 (avril 2008). CIP 385 725-0 (boîte 28cp). Non commercialisés. Remboursement Sec.Soc. 65% et agrément Coll. Prix : 38,39 €. **DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE** : décembre 2009. **TITULAIRE** : Menarini International O. L. – Luxembourg. **EXPLOITANT** : MENARINI FRANCE, 1/7, rue du Jura, SILIC 528, 94633 RUNGIS CEDEX. Information Médicale. : 01 45 60 77 20. Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence Européenne du Médicament (EMA) <http://www.emea.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.