

ATU NOMINATIVE
INFORMATION THERAPEUTIQUE

DESURIC (benzbromarone) 100 mg, comprimé

De rares cas d'atteintes hépatiques cytolytiques graves, d'évolution fatale ou ayant nécessité une transplantation hépatique, ont été rapportés dans les premiers mois d'un traitement par benzbromarone (commercialisé sous le nom de spécialité DESURIC). Ceci avait conduit en 1996 à la diffusion d'une lettre aux professionnels de santé, suivie d'une modification de l'information destinée aux prescripteurs en 1997 et en 2002. Malgré ces mesures, les données internationales ont montré que des cas d'atteintes hépatiques graves étaient toujours rapportées.

Une réévaluation du rapport bénéfice/risque ayant été considéré comme défavorable, Sanofi-Synthélabo France en accord avec l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) a décidé d'arrêter la commercialisation de DESURIC en France en avril 2003.

Néanmoins, la benzbromarone s'avère indispensable pour certains patients présentant une goutte sévère et en cas d'absence d'alternative thérapeutique.

Dans ce contexte, ce médicament dont la commercialisation a été maintenue en Hollande sous le nom DESURIC et dont le titulaire est aujourd'hui le laboratoire PROSTRAKAN PHARMA BV, peut être mis à disposition en France dans le cadre d'ATU nominative, sous réserve d'un suivi hépatique strict.

Posologie et mode d'administration

La posologie est de 1 à 3 comprimés à 100 mg, soit 100 à 300 mg par jour.

Elle doit être déterminée en fonction de l'uricémie et de l'uraturie qui doivent être contrôlées régulièrement. Elle doit être ajustée de façon à maintenir l'uricémie dans la zone souhaitée.

Les comprimés sont à avaler tels quels avec un grand verre d'eau.

Contre-indications

- Patient présentant une atteinte hépatique connue
- Porphyrurie hépatique
- Co-administration d'autres médicaments hépatotoxiques (en particulier les antituberculeux notamment le pyrazinamide)
- Insuffisance rénale modérée ou sévère (taux de filtration glomérulaire inférieur à 30 ml/mn)
- Uraturie supérieure ou égale à 700 mg/24 heure sous régime alimentaire normal
- Lithiase rénale
- Goutte secondaire aux hémopathies
- Hypersensibilité à la benzbromarone ou à l'un des excipients
- Enfant de moins de 6 ans

Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi

Un bilan hépatique (incluant les transaminases, phosphatases alcalines et gamma-GT) doit être effectué avant de commencer le traitement. Il ne sera débuté que si ce bilan est normal.

Au cours du traitement, un suivi clinique et biologique rapproché est indispensable notamment pendant les 6 premiers mois.

Si les taux des transaminases augmentent au-delà de la limite supérieure de la normale, le traitement devra être immédiatement et définitivement arrêté. Le patient devra ensuite être surveillé étroitement jusqu'à normalisation de son bilan hépatique.

Avant de commencer le traitement, le patient devra être informé du risque de survenue d'effets indésirables hépatiques potentiellement graves et de la nécessité de contacter immédiatement un

médecin en cas d'apparition de nausées, vomissements, douleurs abdominales, asthénie ou ictère.

Il ne doit généralement pas être utilisé en association avec les salicylés (cf. rubrique Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction).

En raison de la présence de galactose parmi les excipients, la galactosémie congénitale, le syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en lactases.

Précautions d'emploi

Le dosage de l'uraturie des 24 heures devra être effectué avant de commencer le traitement. L'uraturie ne doit pas être supérieure à 700 mg/24 heures (cf. rubrique Contre-indications). Une cure de diurèse et un alcalinisant urinaire sont prescrits pour prévenir le risque de calculs urinaires (lithiase uriques) et coliques néphrétiques (cf. rubrique Effets indésirables).

Ne jamais commencer un traitement par benzbromarone lors d'une crise aiguë de goutte.

Chez les patients atteints de goutte, la colchicine (1 mg/24 h) doit être systématiquement associée à la benzbromarone dans les 2 ou 3 premiers mois de traitement, afin d'éviter le déclenchement d'une crise aiguë.

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

Associations contre-indiquées

- **Médicaments hépatotoxiques** : Compte-rendu du profil hépatotoxique de la benzbromarone, l'administration concomitante de cette molécule avec d'autres médicaments hépatotoxiques est contre indiquée, en particulier les antituberculeux.
- Pyrazinamide, qui outre son potentiel hépatotoxique, pourrait diminuer l'activité uricosurique de la benzbromarone, et donc son efficacité.

Association déconseillée

- **Salicylés** : diminution de l'effet uricosurique par compétition de l'élimination de l'acide urique au niveau des tubules rénaux. Utiliser un autre antalgique.

Association nécessitant des précautions d'emploi

- **Anticoagulants oraux** : Augmentation de l'effet anticoagulant oral et du risque hémorragique. Contrôle plus fréquent du taux de prothrombine et surveillance de l'INR. Adaptation de la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement par la benzbromarone et après son arrêt.

Grossesse et allaitement

Grossesse : Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène. En clinique, aucun effet malformatif ou foetotoxique n'est apparu à ce jour. Toutefois, le suivi de grossesses exposées à la benzbromarone est insuffisant pour exclure tout risque. En conséquence, par mesure de précaution, il est préférable de ne pas utiliser la benzbromarone pendant la grossesse.

Allaitement : En l'absence de données sur le passage dans le lait maternel, l'allaitement est à éviter pendant la durée du traitement.

Effets indésirables

- Effets indésirables hépatiques : des cas de lésions hépatiques de type cytolytique, incluant des hépatites fulminantes, ont été rapportés. Ces atteintes hépatiques ont été considérées de forte causalité, non prévisibles donc non évitables et d'incidence élevée parmi les nouveaux patients traités (1/100 à 1/6.000). Elles sont survenues le plus souvent au cours des premiers mois de traitement (cf. rubriques Contre-indications et Mises en garde).
- L'administration de benzbromarone, comme celle de tous les hypo-uricémiants peut provoquer, en début de traitement des accès de goutte, d'où la nécessité d'associer la colchicine en début de traitement.
- Diarrhées, nausées.
- Hypersensibilité généralisée : des réactions allergiques peuvent être observées.
- Troubles rénaux tels que lithiase rénale et colique néphrétique (cf. rubrique Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi).

Surdosage

En cas de surdosage, des nausées, des vomissements, des diarrhées, des troubles de la fonction rénale et des lésions hépatocellulaires peuvent survenir.

Une hospitalisation en milieu spécialisé où un contrôle de la fonction rénale et des transaminases sera nécessaire et un traitement symptomatique approprié sera administré.

Propriétés pharmacocinétiques

Une étude a été menée chez l'homme avec de la benzbromarone marquée au tritium.

Absorption : l'absorption gastro-intestinale est de l'ordre de 50 à 55 % après administration orale d'une dose unique de 100 mg. La concentration sanguine maximale est atteinte en 2 à 4 heures environ. Elle est en moyenne de 1,8 µg/ml. La demi-vie d'élimination est d'environ 2,5 heures.

Métabolisme : la benzbromarone est rapidement déshalogénée en bromobenzarone et en benzarone, tous les 2 également uricosuriques puissants. Le benzarone est le métabolite principal. Son pic sérique est atteint en environ 6 heures et sa demi-vie est d'environ 13,5 heures.

Élimination : la benzbromarone est fortement liée aux protéines plasmatiques. Elle est principalement excrétée par le foie et la bile, ainsi que ses métabolites. Environ 94 % de la benzbromarone sont éliminés dans les fèces et 6 % dans les urines.

Données pharmaceutiques :

Les excipients sont : lactose monohydraté, amidon de maïs, carboxyméthylamidon sodique, povidone K90, stéarate de magnésium.