

## **SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

### **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Desuric, tabletten 100 mg

### **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

Desuric bevat per tablet 100 mg van het werkzame bestanddeel benzbromaron.

Hulpstof(fen) met bekend effect: lactose monohydraat (130 mg per tablet) en natrium, zoals natriumzetmeelglycolaat, (3.5 mg per tablet)

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Tablet

Witte tot zeer lichtgeel gekleurde, platte tablet die is voorzien van een breukstreep.

De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

### **4. KLINISCHE GEGEVENS**

#### **4.1 Therapeutische indicaties**

Desuric is bestemd voor de behandeling van jicht alleen bij volwassen patiënten die allergisch zijn voor allopurinol of bij wie er een contra-indicatie is voor allopurinol, of bij wie allopurinol onvoldoende resultaat of onaanvaardbare bijwerkingen geeft.

#### **4.2 Dosering en wijze van toediening**

De gemiddelde dosis bedraagt 100 mg per dag (1 tablet) in te nemen zonder kauwen, tijdens de maaltijd. Naargelang het resultaat mag de dosis verminderd worden tot 50 mg (½ tablet) of verhoogd tot 150 à 200 mg (1½ à 2 tabletten) toegediend bij de hoofdmaaltijden. De minimale actieve dosis kan bepaald worden op grond van uraatspiegels die in het begin van de behandeling worden uitgevoerd. Tijdens een onderhoudsbehandeling van lange duur kan men de toediening van het product gedurende 2 à 3 weken onderbreken. Daar de werking langdurig is en ook de urinezuurspiegels langdurig onderdrukt kunnen blijven zal een jichtaanval zich meestal niet voordoen gedurende de eerste paar weken na het tijdelijk staken van de behandeling.

### 4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor het werkzaam bestanddeel of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Patiënten met bekende leverziekte.
- Gelijktijdig gebruik van hepatotoxische geneesmiddelen, in het bijzonder anti-tuberculose agentia
- Hepatische porfyrie.
- Ernstige nierinsufficiëntie: glomerulaire filtratie minder dan 30 ml/min.
- Patiënten met hyperuraturie hoger dan 700 mg/24uur (=4,2 mmol/24 uur).
- Urolithiasis.
- Acute jichtaanval.

### 4.4 Speciale waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

#### Speciale waarschuwingen

Er zijn enkele gevallen van leverbeschadiging met fatale afloop tijdens behandeling met benzbromaron gemeld. Voor de start van de behandeling dient de leverfunctie getest te worden (ten minste: alanine-aminotransferase [ALAT], aspartaataminotransferase [ASAT], alkalische fosfatase, totaal bilirubine en gammaglutamyltransferase [gamma-GT]). Vervolgens dienen deze testen gedurende de behandeling periodiek uitgevoerd te worden. De behandeling dient onmiddellijk en definitief gestopt te worden indien de leverfunctie waarden boven de normale bovengrens zijn. Daarna moet de patiënt onder strikt toezicht blijven totdat de leverfunctietesten weer normaal zijn.

De patiënten dienen voor start van de behandeling op de hoogte te worden gebracht dat leverfunctiestoornissen kunnen optreden. De patiënten dienen geadviseerd te worden om de therapie te stoppen en contact op te nemen met de behandelend arts in geval van misselijkheid, braken, abdominale pijn, asthenia of geelzucht.

Desuric tabletten bevatten 130 mg lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, Lapp lactasedeficiëntie of glucosegalactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per 750 mg tablet, dat wil in wezen zeggen 'natriumvrij'.

#### Speciale voorzorgen

Voor aanvang van de behandeling dient een 24-uurs urinezuur bepaling in de urine gedaan te worden. De totale hoeveelheid urinezuur mag niet hoger zijn dan 700 mg/24 uur (zie rubriek 4.3). Indien deze waarde wordt overschreden dient aan de behandeling een diureticum en een urine alkaliserende stof te worden toegevoegd. Dit om urinewegstenen en nierkolieken te voorkomen (zie rubriek 4.8).

Bij patiënten met een matige nierinsufficiëntie dient benzbromaron met voorzichtigheid te worden gegeven.

Desuric is niet bestemd voor de behandeling van een acute jichtaanval. Bij het begin van de behandeling dient men de klassieke voorzorgsmaatregelen in acht te nemen om het ontstaan van een acute jichtaanval te vermijden, zoals dit dikwijls voorkomt bij het starten van een uricosurische therapie. Colchicine mag samen met Desuric worden voorgeschreven tijdens de eerste dagen van de behandeling; tevens is het van belang te zorgen voor een ruime diurese en een alkalische urine.

Zoals bij alle uricosurica is het raadzaam om dieetmaatregelen te treffen.

#### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Hepatotoxische geneesmiddelen in combinatie met benzbromaron dienen vermeden te worden in het bijzonder anti-tuberculose middelen (zie rubriek 4.3).

Pyrazinamide kan interfereren met de uricosure werking van benzbromaron; gelijktijdige toediening kan leiden tot vermindering van het effect van benzbromaron. Bovendien, zoals hierboven vermeld, kan het ook een risicofactor zijn voor het ontwikkelen van hepatotoxiciteit. De uricosure werking van Desuric wordt ten dele geremd door salicylaten, sulfinpyrazon en thiazide diuretica.

De werking van orale anti-coagulantia kan worden versterkt.

Systemisch beschikbaar benzbromaron wordt gemetaboliseerd via CYP2C9 in de lever. Gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen (inclusief kruidengeneesmiddelen) waarvan bekend is dat zij CYP2C9 remmen, kunnen het metabolisme van benzbromaron beïnvloeden en daardoor bloedconcentraties van benzbromaron verhogen.

Benzbromaron is een remmer van CYP2C9 in de lever daarom kan bij gelijktijdige toediening van andere door CYP2C9 gemetaboliseerde geneesmiddelen het metabolisme van deze geneesmiddelen verminderen. In een studie is aangetoond dat het metabolisme van warfarine werd geremd door gelijktijdig gebruik van benzbromaron. Daarom kan het nodig zijn de dosis warfarine te verlagen.

#### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

##### Zwangerschap

Er zijn geen gegevens over het gebruik van benzbromaron bij zwangere vrouwen. Er zijn tot dusver geen aanwijzingen voor schadelijkheid bij dierproeven. Uit voorzorg heeft het de voorkeur het gebruik van Desuric te vermijden tijdens de zwangerschap.

##### Borstvoeding

Het is niet bekend of benzbromaron en zijn metabolieten in de moedermelk worden uitgescheiden. Benzbromaron mag niet worden gebruikt in de periode dat borstvoeding wordt gegeven.

##### Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens over mogelijke effecten van benzbromaron op de vruchtbaarheid.

#### 4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er zijn geen gegevens bekend over een effect van dit product op de rijvaardigheid of het reactievermogen. Een effect is echter niet te verwachten.

#### 4.8 Bijwerkingen

##### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Gevalen van ernstige leverbeschadiging die na 1 tot 7 maanden therapie optrad, zijn gemeld. Leverbeschadiging kan zich manifesteren met geelzucht en vermoeidheid, meestal met een hepatocellulair patroon van enzymverhogingen (zie rubriek 4.3 en 4.4 onder 'Speciale waarschuwingen'). Immunoallergische symptomen (huiduitslag, koorts) treden soms op.

Verondersteld wordt dat het mechanisme van de hepatotoxiciteit van benzbromaron samenhangt met het levermetabolisme door CYP2C9 en de mogelijke effecten van de oorspronkelijke stof of zijn metabolieten.

Acute gevallen van hepatotoxiciteit van benzbromaron waren uiteenlopend in ernst, maar in een groot aantal van de gevallen ontstond acuut leverfalen leidend tot de dood of een urgente levertransplantatie. Bij opnieuw toedienen komt herhaling vaak voor en deze kan ernstig zijn. Dit moet derhalve worden vermeden.

##### Samenvatting van bijwerkingen in tabelvorm

In de onderstaande tabel wordt het bijwerkingenprofiel van benzbromaron weergegeven op basis van post-marketing ervaring. De bijwerkingen zijn ingedeeld naar MedDRA voorkeurstern voor systeem-/orgaanklassen en frequentie (Zeer vaak ( $\geq 1/10$ ); Vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); Soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); Zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); Zeer zelden ( $< 1/10.000$ ); Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)).

<b>Systeem-/orgaanklasse</b>	<b>Bijwerking</b>	<b>Frequentie</b>
<b>Immuunsysteem-aandoeningen</b>	Overgevoeligheid	niet bekend
<b>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</b>	Acute jichtaanval	niet bekend
<b>Zenuwstelsel-aandoeningen</b>	Hoofdpijn*	niet bekend
<b>Oogaandoeningen</b>	Conjunctivitis allergisch	niet bekend
<b>Maagdarmstelsel-aandoeningen</b>	Diarree	niet bekend
<b>Lever- en galaandoeningen</b>	Hepatitis fulminant Leverbeschadiging	niet bekend
<b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b>	Rash	niet bekend
<b>Nier- en urinewegaandoeningen</b>	Urinewegsteen ** Nierkoliek ** Pollakisurie *	niet bekend

\* vooral bij een gestoorde nierfunctie.

\*\* (zie rubriek 4.4 onder 'Speciale voorzorgen')

### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb.

Website: [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl).

## **4.9 Overdosering**

In geval van overdosering treden misselijkheid, braken, diarree en nierfunctiestoornissen op. Hepatitis treedt op als bijwerking.

Bewaak de patiënt nauwlettend (inclusief nier- en leverfunctie) en win deskundig toxicologisch advies in. Indien de patiënt bij bewustzijn is en alert kan het gebruik van een emeticum (indien kort na inname), gevolgd door geactiveerde kool en laxatie, nuttig zijn.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: anti-jicht preparaten

ATC-code: M04AB03

Benzbromaron en de belangrijkste metaboliet 6-hydroxybenzbromaron hebben uricosurische werking. Het bezit de eigenschap een snelle daling van het urinezuurgehalte in het bloed tot stand te brengen, door de terugresorptie van urinezuur in de proximale tubuli tegen te gaan door remming van de uraattransporter (URAT1), waardoor de urine-uitscheiding van dit zuur toeneemt. Deze werking treedt in vanaf de eerste dagen van de behandeling, houdt aan zolang deze wordt volgehouden en zelfs nog enige tijd na onderbreking van de toediening. Er is echter niet aangetoond dat 2-3 maanden na het stoppen van de medicatie het effect ook nog groot genoeg is om de urinezuurspiegels beneden de 0,5 mmol/l te houden. De frequentie van jichtaanvallen kan -waarschijnlijk door mobilisatie van uraten uit depots in de weefsels - in de eerste maanden na het begin van de therapie toenemen. Een paradoxaal effect, zoals beschreven voor verschillende diuretica (thiazides), fenylbutazon, salicylaten en probenacide, waarbij lage doseringen hoofdzakelijk de tubulaire uraatsecretie in de nier remmen, terwijl hoge doseringen de tubulaire terugresorptie remmen, komt bij benzbromaron niet voor.

### **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

#### Absorptie en distributie

Benzbromaron wordt voor ongeveer 50% vanuit het maagdarmkanaal geabsorbeerd. Plasmapiekconcentraties worden na 2-6 uur bereikt. Benzbromaron heeft een hoge plasma-eiwitbinding (99%).

## Metabolisme en eliminatie

Benzbromaron wordt in de lever voornamelijk gemetaboliseerd via CYP2C9. De belangrijkste metabolieten zijn 1'-hydroxybenzbromaron en 6-hydroxybenzbromaron. De halfwaardetijd van benzbromaron bedraagt ongeveer 3-5 uur, de halfwaardetijd van 6-hydroxybenzbromaron bedraagt ongeveer 18-30 uur. Benzbromaron en metabolieten worden voornamelijk (94%) via gal met de faeces uitgescheiden. De overige 6% wordt geglucuronideerd en renaal geklaard.

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Geen bijzonderheden.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Lactose monohydraat, maïszetmeel, polyvinylpyrrolidon (E1201), natriumzetmeelglycolaat en magnesiumstearaat (E470b).

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Geen bijzonderheden.

### **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren beneden 25°C in de originele verpakking.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Al/PVC doordrukstrip met 30 tabletten a 100 mg

### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Geen bijzonderheden.

## **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Kyowa Kirin Holdings B.V.  
Bloemlaan 2  
2132NP Hoofddorp  
Nederland

**8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Dit geneesmiddel is in het register ingeschreven onder RVG 06334.

**9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING**

Van eerste verlening van de vergunning: 19 april 1972

Hernieuwing van de vergunning: 19 april 2017

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 2, 4.4 en 7: 6 februari 2019