

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

ANSM - Mis à jour le : 23/10/2018

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

DISULONE, comprimé sécable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Dapsone..... 100 mg

Oxalate de fer..... 200 mg

Pour un comprimé sécable.

Excipient à effet notoire : amidon de blé (gluten).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé sécable.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

- Traitement de la lèpre (maladie de Hansen),
- Traitement de certaines dermatoses à médiation neutrophilique,
- Traitement de la polychondrite atrophiante,
- Traitement des dermatoses bulleuses auto-immunes, telles que dermatite herpétiforme, dermatose bulleuse autoimmune à IgA linéaire, pemphigoïde des muqueuses,...,
- Lupus bulleux,
- Prophylaxie primaire et secondaire de la pneumocystose en cas d'intolérance au cotrimoxazole.

Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.

4.2. Posologie et mode d'administration

La posologie est variable en fonction de la pathologie, de l'âge et de la susceptibilité individuelle. Chez l'enfant, il ne faut pas dépasser la dose de 2 mg/kg/j.

Chez l'enfant de moins de 6 ans, compte-tenu du risque de fausse route inhérent à la forme pharmaceutique, les comprimés seront soigneusement écrasés puis mélangés à un liquide ou à un yaourt.

· Traitement de la lèpre (maladie de Hansen)

Dans le traitement de la maladie de Hansen, ce médicament ne doit jamais être prescrit seul, mais en association à d'autres anti-lépreux :

- la rifampicine dans les formes pauci-bacillaires (index bacillaire négatif à l'examen microscopique dans tous les prélèvements),
- la rifampicine et la clofazimine dans les formes multibacillaires (index bacillaire supérieur ou égal à 1 soit 1 à 10 bacilles ou plus dans 100 champs à l'examen microscopique des différents prélèvements).

Chez l'adulte : la dapsone est habituellement prescrite à la dose de 100 mg (soit 1 comprimé) par jour.

Chez l'enfant :

Chez l'enfant de moins de 10 ans, la dapsons est prescrite à la dose de 25 mg/jour.

Chez l'enfant de 10 à 14 ans, la dapsons est prescrite à la dose de 50 mg/jour.

Les associations d'anti-lépreux sont les mêmes que chez l'adulte aux posologies adaptées à l'enfant.

· **Traitement des dermatoses bulleuses auto-immunes telles que dermatite herpétiforme et dermatose auto-immune bulleuse à IgA linéaire**

· **Traitement des dermatoses à médiation neutrophilique, notamment syndrome de Sweet**

· **Lupus bulleux**

La posologie moyenne est de 100 mg par jour.

Ce traitement sera poursuivi plusieurs années.

Un régime sans gluten sera éventuellement associé au traitement de la dermatite herpétiforme.

· **Traitement de la polychondrite atrophiante**

100 à 300 mg par jour, administré de façon prolongée.

· **Prophylaxie primaire et secondaire de la pneumocystose en cas d'intolérance au cotrimoxazole**

50 à 100 mg par jour.

Chez les patients intolérants au cotrimoxazole, il existe une intolérance croisée dans 30 à 40 % des cas.

La dapsons peut aussi être utilisée à la dose de 50 mg/j en association à la pyriméthamine (50 mg/semaine) et à l'acide folinique.

Mode d'administration

Voie orale.

Pour casser le comprimé en 2 puis en 4, il est recommandé de tenir à deux mains le comprimé, face bombée vers le bas, entre pouce et index, pouces sur le dessus du comprimé et index sur le dessous du comprimé (face bombée) afin de casser le comprimé en 2 en poussant les index vers le haut, puis d'opérer de la même façon pour casser le ½ comprimé en 2.

4.3. Contre-indications

Ce médicament est CONTRE-INDIQUE dans les situations suivantes :

- hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1,
- anémie (Hb inférieure à 9 g/100 ml),
- méthémoglobinémie,
- ce médicament est contre indiqué chez les patients présentant une allergie au blé (autre que la maladie coeliaque).

Ce médicament est généralement DECONSEILLE dans les cas suivants :

- insuffisance hépatique ou rénale,
- déficit en G6PD.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Il importe de prescrire la dose active la plus faible possible.

La mise en route du traitement ainsi que toute modification de posologie nécessite une surveillance clinique et biologique attentive :

- en cas de déficit en G6PD ou si la recherche de ce déficit n'a pu être faite, la posologie doit être progressive ;
- examen clinique et biologique, comprenant au minimum un hémogramme (avec compte des réticulocytes)

chaque semaine pendant le premier mois, chaque mois pendant les 5 mois suivants puis tous les 3 mois. En cas de diminution significative du nombre d'hématies, de leucocytes ou de plaquettes, le traitement doit être arrêté et le malade suivi ;

- dosage de méthémoglobémie 1 fois par semaine pendant le premier mois. En cas d'augmentation de la méthémoglobémie (au-dessus de 7 %) et/ou apparition de manifestations cliniques (cyanose), il convient en premier lieu de diminuer les doses ;

- chez les patients diabétiques traités par la dapson, il existe un risque de sous-évaluation du dosage de l'hémoglobine glycosylée. Celle-ci peut être liée à l'interférence avec une éventuelle hémolyse et/ou méthémoglobémie induites par la dapson.

Aussi, lors de la surveillance d'un diabète, en cas de discordance entre la glycémie et l'hémoglobine glycosylée, il est conseillé de doser la fructosamine ;

- surveillance des fonctions hépatique et rénale, examen clinique, y compris neurologique et cutané, après 1 mois de traitement et ensuite tous les 3 mois.

Lors de traitements au long cours, en raison de la présence d'oxalate de fer dans la composition et/ ou d'une possible hémolyse induite par la dapson (voir rubrique 4.8), une surveillance clinique et biologique doit être effectuée pour détecter un excès de fer et une possible atteinte hépatique qui peut en résulter. Les examens biologiques doivent inclure la saturation de la transferrine, le dosage de la ferritine, et des tests de la fonction hépatique. Les tests doivent être effectués un mois après le début du traitement et périodiquement par la suite.

Toute augmentation de dose justifie des contrôles rapprochés.

En cas d'éruption cutanée ou d'augmentation des transaminases, l'arrêt du traitement doit être envisagé.

L'apparition des signes cliniques évoquant un syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse doit être suivie d'un arrêt immédiat et définitif du traitement.

Chez les patients intolérants au cotrimoxazole, une surveillance accrue est nécessaire à l'introduction du traitement (possibilité de réaction croisée).

Ce traitement doit être utilisé avec prudence chez les patients ayant une surcharge martiale.

Ce médicament peut être administré en cas de maladie coeliaque. L'amidon de blé peut contenir du gluten, mais seulement à l'état de trace, et est donc considéré comme sans danger pour les sujets atteints d'une maladie coeliaque.

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

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

+ Zidovudine

Augmentation de la toxicité hématologique (addition d'effets de toxicité médullaire).

Contrôle plus fréquent de l'héogramme.

Associations à prendre en compte

+ Prilocaine

Risque d'addition des effets méthémoglobilisants, en particulier chez le nouveau-né.

Problèmes particuliers du déséquilibre de l'INR

De nombreux cas d'augmentation de l'activité des anticoagulants oraux ont été rapportés chez des patients recevant des antibiotiques. Le contexte infectieux ou inflammatoire marqué, l'âge et l'état général du patient apparaissent comme des facteurs de risque. Dans ces circonstances, il apparaît difficile de faire la part entre la pathologie infectieuse et son traitement dans la survenue du déséquilibre de l'INR. Cependant, certaines classes d'antibiotiques sont davantage impliquées: il s'agit notamment des fluoroquinolones, des macrolides, des cyclines, du cotrimoxazole et de certaines céphalosporines.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'y a pas de données fiables de tératogenèse chez l'animal.

En clinique, il n'existe pas actuellement de données suffisamment pertinentes pour évaluer un éventuel effet malformatif ou fœtotoxique de la dapsoné lorsqu'elle est administrée pendant la grossesse.

L'absence de données expérimentales et l'insuffisance de données cliniques conduisent théoriquement à déconseiller l'usage de ce médicament pendant la grossesse.

Cependant, compte tenu de ses indications, l'utilisation de ce médicament peut être envisagée si nécessaire.

Allaitement

La dapsoné passe dans le lait maternel à des concentrations non négligeables. Si possible, éviter l'allaitement en cas de traitement par ce médicament.

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Sans objet.

4.8. Effets indésirables

Effets indésirables fréquemment observés, dose-dépendants :

- L'hémolyse est quasi constante chez les patients recevant de la Disulone quelle que soit la dose comme en témoignent les dosages en haptoglobine.

L'anémie hémolytique est plus rare et survient pour des posologies supérieures ou égales à 200 mg/jour et chez les sujets déficitants en G6PD recevant au moins 50 mg/jour.

- Méthémoglobinémie. Elle doit être recherchée systématiquement au 8ème jour de traitement.

Effets indésirables rarement observés, indépendants de la dose :

- Manifestations allergiques: le tableau classique est celui d'un syndrome DRESS dénommé également, syndrome d'hypersensibilité apparaissant le plus souvent durant les 2 premiers mois de traitement.

Ce syndrome doit être évoqué devant l'apparition d'un ou de plusieurs symptômes cliniques et biologiques, tels que :

- hyperthermie d'apparition brutale, souvent inaugurale, avec tachycardie,
- éruption cutanée érythémateuse, maculo-papuleuse, souvent généralisée, parfois prurigineuse; des décollements épidermiques sont possibles,
- polyadénopathie,
- atteinte hépatique (hépatite cholestatique, cytolytique ou mixte potentiellement grave).

Des hépatites granulomateuses d'apparition tardive ont été rapportées.

- atteintes hématologiques (polynucléose, hyperéosinophilie, anémie hémolytique, syndrome inflammatoire),
- autres atteintes viscérales: pulmonaire (pneumopathie interstitielle), cardiaque, rénale (incluant une nécrose papillaire rénale), digestive (douleurs abdominales), ostéo-articulaire (arthralgies, myalgies).

Ces manifestations peuvent exceptionnellement survenir en dehors d'un syndrome d'hypersensibilité.

L'évolution est habituellement favorable à l'arrêt du traitement. Cependant, des cas mortels par atteinte viscérale ont été rapportés.

- Autres complications cutanées à type de prurit, urticaire, érythrodermie et photosensibilité.
- Autres complications hématologiques: agranulocytoses, survenant essentiellement durant les 3 premiers mois de traitement, macrocytoses avec ou sans anémie, sulfhémoglobinémie.
- Complications neurologiques à type de céphalées, d'irritabilité, d'état maniaque.

- Rares cas de neuropathies axonales (troubles moteurs et/ou sensitifs) touchant l'extrémité des quatre membres. Ces neuropathies sont généralement lentement réversibles à l'arrêt du traitement, parfois définitives.
- Troubles digestifs: diarrhées, selles noires, nausées, vomissements.

Autres :

- Hypoalbuminémie, très exceptionnelles atteintes rénales.
- Augmentation du taux de ferritine sérique (voir rubrique 4.4)- (Fréquence indéterminée).
- Excès de fer qui peut conduire à une hépatosidérose (voir rubrique 4.4) - (Fréquence indéterminée).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : www.ansm.sante.fr.

4.9. Surdosage

Les signes cliniques en cas de surdosage sont essentiellement liés à la survenue d'une méthémoglobinémie (cyanose, dyspnée...) avec risque de coma au cours d'ingestion massive.

D'autres anomalies hématologiques peuvent être observées à type d'anémie hémolytique et de sulfhémoglobinémie.

La prise en charge se fera en milieu hospitalier spécialisé. L'essentiel du traitement repose sur une assistance respiratoire, vidange gastrique et/ou utilisation de charbon actif, injection de bleu de méthylène à administrer avec prudence, celui-ci pouvant être méthémoglobinisant.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**5.1. Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : Antibiotique antibactérien de la famille des sulfones (J: Anti-infectieux) (D: Dermatologie)

Dérivé sulfoné actif vis-à-vis des infections à bacille de Hansen et présentant une marge de sécurité satisfaisante. L'adjonction d'oxalate de fer est destinée à réduire le risque d'anémie hypochrome lié à l'usage prolongé de la dapsoné.

Action sur les fonctions des polynucléaires neutrophiles: inhibition des fonctions cytotoxiques des polynucléaires et inhibition de l'activité des lysosomes.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

L'absorption digestive est presque totale.

Le pic sérique est obtenu en 1 à 3 heures après l'ingestion: il atteint, après ingestion de 100 mg, 2 microgramme/ml de sang (dapsoné sous forme libre). Dans le sérum, 50 % de la dapsoné sont liés aux protéines.

La demi-vie moyenne est de 28 heures (extrêmes: 10 et 50 heures).

La dapsoné diffuse dans tous les liquides biologiques et tous les tissus, y compris le placenta; elle atteint dans divers tissus des taux de 2 microgramme/ml après prise de 100 mg par jour; les concentrations sont plus élevées dans la peau et les muscles et, surtout, dans le foie et les reins.

Il existe une acétylation hépatique et un cycle entéro-hépatique.

L'élimination est essentiellement urinaire (70 à 80 %), sous diverses formes (dapsoné inchangée et métabolites).

5.3. Données de sécurité préclinique

Sans objet.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Amidon de blé, stéarate de magnésium.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

5 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à une température inférieure à 25°C.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Boîte en aluminium scellée de 100 ou 1000 comprimés sécables recouverte intérieurement d'un vernis C42 organosol.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

SANOFI-AVENTIS FRANCE

82 AVENUE RASPAIL

94250 GENTILLY

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

· 34009 303 256 1 2 : 100 comprimés sécables en boîte (Aluminium verni).

· 34009 550 167 5 5 : 1000 comprimés sécables en boîte (Aluminium verni).

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.