

PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Dapson 50 mg tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Dapson 50 mg

Hjelpestoff med kjent effekt: laktose. Hver tablett inneholder 55 mg laktose. For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Lyserosa tabletter.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon

Lepa og dermatitis herpetiformis

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Lepa: Initialt: 25 mg 2 ganger i uken gradvis økende over 3-4 måneder til maksimalt 350 mg 2 ganger i uken. Det er sjelden nødvendig å gi høyere dose enn 200 mg 1-2 ganger i uken. I mange tilfeller er 50 mg 2 ganger i uken tilstrekkelig.

Dermatitis herpetiformis: Initialt: 100 mg daglig i én uke. Hvis ikke respons oppnås, økes den daglige dosen med 50-100 mg. Ved bedring reduseres dosen med 25 mg i uken inntil oppnådd vedlikeholdsdosering. Glutenfri kost kan redusere dosen ytterligere.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Personer med overfølsomhet eller allergi overfor sulfonamider.
- Personer som har eller har hatt mentale forstyrrelser.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Gjeldende retningslinjer for riktig bruk av antibiotika bør følges.

Særlig forsiktighet bør utvises:

- ved bruk av sulfonamider, da kryssallergi kan forekomme
- hos pasienter med hjerte-, lunge-, lever- eller nyresykdom
- hos pasienter med anemi

Telling av røde og hvite blodlegemer, og måling av methemoglobinnivå, bør foretas ukentlig ved behandlingsstart inntil terapeutisk effektiv dose er oppnådd, deretter hver 3. måned. Klinisk-kjemiske

prøver, inkludert nyrefunksjon og leverenzymmer, bør tas hver 3. uke ved behandlingsstart, deretter hver 3. måned. Methemoglobinnivå bør kontrolleres før behandlingsstart.

Pasienter med redusert glukose-6-fosfatdehydrogenase eller redusert methemoglobin reduktase er mere følsomme for de hemolytiske effektene av dapson.

Pasienter av relevant etnisitet, det vil si ikke-nordeuropeiske pasienter, bør derfor undersøkes for glukose-6-fosfatdehydrogenasemangel før behandlingen startes.

Dapson kan senke HbA1c-nivået. En alternativ test for glykemisk kontroll hos diabetes pasienter bør vurderes.

Dapson 50 mg tabletter inneholder laktose. Pasienter med sjeldne, arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som "natriumfritt".

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Probenecid:

Samtidig inntak av probenecid reduserer den renale utskillelsen av dapson, og dermed øker blodkonsentrasjonen av dapson, som fører til en økt risiko for dapson toksisitet (som f.eks. hematolytisk anemi og methemoglobin anemi). Pasientene bør observeres med hensyn på doserelaterte bivirkninger av dapson som hemolytisk anemi, methemoglobinemi og perifer neuropati.

Trimetoprim:

Trimetoprim øker blodkonsentrasjonen av dapson. Pasienter bør observeres med hensyn på økt risiko for toksiske effekter av dapson (som f.eks. hemolytisk anemi og methemoglobinemi).

Pyrimetamin:

Pyrimetamin øker blodkonsentrasjonen av dapson.

Rifampicin:

Rifampicin induserer dapson metabolisme og øker utskillelsen via nyrene, og kan dermed nedsette effekten av dapson.

Zidovudin:

Samtidig bruk av dapson og zidovudin kan øke risikoen for hematologisk toksisitet. Behandlingen bør monitoreres for dette.

4.6 Graviditet og amming

Graviditet: Dapson passerer placenta. Erfaring ved bruk under graviditet er begrenset. Dapson er en folinsyreantagonist og har i tillegg vist gentoksiske egenskaper samt kreftfremkallende effekt i rotte. Dette utgjør en mulig risiko for fosteret. Dapsonbehandling i graviditeten må derfor bare foregå på strenge indikasjoner.

Amming: Dapson skilles ut i morsmelk og kan forårsake toksiske reaksjoner hos barnet. Dapson skal derfor ikke brukes under amming.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner

Dapson har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Bivirkninger ses sjelden ved doser under 100 mg i døgnet, men er hyppige ved 200-300 mg i døgnet.

Vanlige(>1/100, <1/10):

Blod: Hemolyse: Hemolytisk anemi kan forekomme ved doser over 100 mg daglig. Pasienter med glukose-6-fosfat-dehydrogenasemangel kan få hemolyse ved doser over 50 mg daglig.

Methemoglobinemi: Enhver pasient som inntar 100 mg dapson hver dag vil i noen grad ha dannet methemoglobin eller sulfhemoglobin. Ca 15 % av hemoglobinet kan være omdannet til methemoglobin eller sulfhemoglobin før man får klinisk cyanose ved normalt hemoglobinnivå.

Agranulocytose: Agranulocytose kan oppstå både ved avbrutte doseringsregimer og ved konstant dosering, hyppigst 3-12 uker etter første dose.

Hud: Allergisk dermatitt/eksantem.

Psykiske: Psykose.

Diverse: Kvalme, oppkast, hodepine, svimmelhet, dyspné og nervøse symptomer. Disse bivirkningene vil kunne opptre hos ca. 20 % av pasientene under dapsonbehandling. Kryssallergi med sulfonamider hos ca. 10 %.

Mindre vanlige/sjeldne: (>1/1000, <1/100)/ (>1/10 000, <1/1000):

Nevrologiske: Neuropati: Neuropatien er vanligvis motorisk, men kan også være sensorisk.

Karsinogenese: Dapson kan fremkalle kromosomskader, og dyreforsøk indikerer kreftfremkallende effekt.

Lever: Hepatitt: Kolestase.

Urogenitale: Nefrotoksisitet. Nyreskade med papillnekrose.

Diverse: DADPS syndrom: Diaminodifenylsulfon (DADPS) syndrom. Søvnforstyrrelser.

Synsforstyrrelser. Atrofi av nervus opticus. Mononukleoselignende sykdomstilfeller.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: <http://www.legemiddelverket.no/meldeskjema>.

4.9 Overdosering

Symptomer på overdosering er uro, oppkast, takykardi, cyanose, hemolyse og methemoglobinemi. Omdannelse av 30-40 % av hemoglobinet til methemoglobin eller sulfhemoglobin fører til hypoksi med symptomer som dyspné, svimmelhet, hodepine og nervøse symptomer. Alvorlig grad kan medføre bevisstløshet.

Ved overdosering må magen tømmes så raskt som mulig (ventrikelaspirasjon). Deretter innstilleres/nedsettes kull. Oksygentilførsel anbefales.

Methemoglobinemi behandles med langsom intravenøs injeksjon av metylenblått 1-2 mg pr kg kroppsvekt. Behandlingen gjentas etter 1 time om nødvendig. Metylenblått skal ikke gis til pasienter med glukose-6-fosfatdehydrogenasemangel.

Forøvrig symptomatisk behandling.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Kjemoterapeutikum, antimykobakterielle midler, ATC-kode: J04B A02

Virkningsmekanisme/Farmakodynamiske effekter:

Ved lepra har dapson bakteriostatisk effekt ved å være kompetitiv antagonist til para-aminobenzosyre i bakteriens folsyresyntese.

Ved ikke-infeksiøse sykdommer som dermatitis herpetiformis er virkningsmekanismen til dapson ikke klarlagt.

Dapson synes først og fremst å ha effekt når polymorfonukleære leukocytter dominerer betennelsesinfiltratet.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Dapson absorberes nesten fullstendig etter oral administrering. Maksimal serumkonsentrasjon oppnås etter 2-6 timer.

Distribusjon

Dapson fordeles jevnt i organismen, distribusjonsvolumet er ca. 1,5-2,5 liter/kg. Det er store interindividuelle variasjoner i serumnivået. Etter en dose på 100 mg er den maksimale serumkonsentrasjonen målt til ca. 2 mikrogram/ml etter 3-6 timer. Likevektsskonsentrasjon ("steady state") nås etter 8-10 dager med konstant dosering. Omtrent 50-80 % bindes til plasmaproteiner, 97-100 % av dapsons monoacetylerede metabolitt er bundet.

Biotransformasjon

Dapson metaboliseres i leveren ved acetylering, *N*-oksydering og konjugering med glukuronsyre og sulfat. Metabolittene er ikke aktive.

Eliminasjon

Ca. 90 % utskilles via nyrene, hvorav inntil 20 % som uforandret dapson, ca. 30 % som *N*-oksydasjonsprodukter og resten som konjugater av glukuronsyre eller sulfat. Ca. 10 % utskilles i fæces via gallen. Halveringstiden er målt til 18-43 timer. Ca. 50 % av en gitt dose dapson utskilles innen de første 24 timer, deretter er eliminasjonshastigheten konstant. Generelt vil 90 % av en 100 mg dose dapson være eliminert etter 9 dager. Etter gjentatt dosering over lengre tid kan man finne legemidlet i kroppen opptil 35 døgn etter siste inntak av dapson.

Pasientfaktorer

Det er store individuelle variasjoner i dapson serumkonsentrasjoner. Det er ikke funnet noen spesifikk korrelasjon mellom serum konsentrasjon og terapeutisk effekt av dapson på dermatitis herpetiformis. Måling av serum konsentrasjon av dapson eller hovedmetabolitten, monoacetyl-dapson, gir ingen verdifull informasjon om terapeutisk behandling.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Karsinogenese

Dapson er rapportert å gi kromosomforandringer og øke insidensen av tumorer hos rotter. Man kan ikke utelukke at dapson er karsinogent hos mennesker.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Potetstivelse
Laktose
Silika, kolloidal vannfri
Magnesiumstearat
Krysskarmellosenatrium
Povidon
Gult fargestoff "sunset yellow" (E 110)

6.2 Uforlikeligheter

Dapson kan gi misfarging med for eksempel laktose og gelatin.

6.3 Holdbarhet

2 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

6.5 Emballasje (type og innhold)

En plastboks inneholder 100 tabletter.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Scanpharm A/S
Topstykket 12
3460 Birkerød
Danmark

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER

MTnr.: 6961

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 13. august 1984
Dato for siste fornyelse: 13. august 2004

10. OPPDATERINGSDATO

02.03.2022