

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Dapson Tillomed 50 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Tablette enthält 50 mg Dapson.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

Weiß bis gebrochen weiß, runde Tabletten, 6,6 mm x 3,40 mm, mit einer Bruchkerbe auf einer Seite und der Prägung „71“ auf der anderen Seite.

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Dapson Tillomed wird angewendet zur Behandlung der folgenden Infektionen (siehe Abschnitt 5.1):

- 1) Im Rahmen einer Kombinationstherapie zur Behandlung aller Formen von Lepra.
- 2) Behandlung von blasenbildenden Dermatosen wie *Dermatitis herpetiformis*.
- 3) Prophylaxe der durch *Pneumocystis jirovecii* verursachten Pneumonie bei immundefizienten Personen, insbesondere AIDS-Patienten.

Die offiziellen Richtlinien für den angemessenen Gebrauch von Antibiotika sind zu beachten.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene und Jugendliche älter als 12 Jahre:

Multibakterielle Lepra (Behandlungsschema mit 3 Arzneimitteln):

Mindestens zwei Jahre lang 100 mg täglich.

Paucibakterielle Lepra (Behandlungsschema mit 2 Arzneimitteln):

Mindestens sechs Monate lang 100 mg täglich.

Dermatitis herpetiformis:

Zu Beginn 50 mg täglich, bei Bedarf schrittweise Erhöhung auf 300 mg täglich. Sobald die Läsionen erkennbar zurückgehen, sollte die Dosis so bald wie möglich auf ein Minimum verringert werden, normalerweise 25-50 mg täglich. Diese Dosis kann anschließend mehrere Jahre beibehalten werden. Die Erhaltungsdosis kann bei Patienten, die eine glutenfreie Diät einhalten, häufig verringert werden.

Durch Pneumocystis jirovecii verursachte Pneumonie:

In Kombination mit Trimethoprim, 50-100 mg täglich; 100 mg zweimal wöchentlich oder 200 mg einmal wöchentlich.

Kinder und Jugendliche

Kinder im Alter von 6-12 Jahren:

Multibakterielle Lepra (Behandlungsschema mit 3 Arzneimitteln):

Mindestens zwei Jahre lang 50 mg täglich.

Paucibakterielle Lepra (Behandlungsschema mit 2 Arzneimitteln):

Mindestens sechs Monate lang 50 mg täglich.

Kinder im Alter von unter 6 Jahren:

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Dapson bei Kindern im Alter von unter sechs Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Ältere Patienten:

Die Dosierung sollte bei älteren Patienten, bei denen eine Beeinträchtigung der Leberfunktion vorliegt, verringert werden.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Die Tabletten sollten unzerkaut zusammen mit einem Glas Wasser eingenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen Dapson, Sulfonamide, Sulfone oder einen der in Abschnitt 6.1. genannten sonstigen Bestandteile.

Schwere Anämie; Porphyrie; schwerer Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel; schwere Lebererkrankung.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Dapson sollte bei Patienten mit Herzerkrankung oder Lungenerkrankung mit Vorsicht angewendet werden.

Während der Behandlung mit Dapson wird eine regelmäßige Untersuchung des Blutbildes empfohlen. Bei Patienten mit Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase- oder Methämoglobin-Reduktase-Mangel oder mit Hämoglobin M treten die hämolytischen Wirkungen von Dapson häufiger auf.

Dapson sollte bei Patienten mit Anämie mit Vorsicht angewendet werden. Vor dem Behandlungsbeginn mit Dapson ist eine schwere Anämie zu behandeln.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Bei der gleichzeitigen Anwendung von Probenecid verringert sich die Ausscheidung von Dapson, während die Plasmakonzentrationen erhöht werden. Es liegen Berichte vor, denen zufolge Rifampicin die Plasma-Clearance von Dapson erhöht.

Bei AIDS-Patienten führte die gleichzeitige Anwendung von Dapson und Trimethoprim zu erhöhten Konzentrationen beider Substanzen.

Vor einer Impfung gegen Typhus mit oral verabreichtem Impfstoff sollte die Behandlung mit Dapson seit mindestens drei Tagen beendet sein, da die Wirksamkeit des Impfstoffes durch Dapson herabgesetzt werden kann.

Saquinavir sollte wegen der Gefahr von Herzrhythmusstörungen nicht in Kombination mit Dapson verwendet werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es herrscht mittlerweile weitgehend die Ansicht, dass bei der Behandlung von Lepra mit Dapson der Nutzen die möglichen Risiken bei schwangeren Patientinnen überwiegt. Einige Leprologen empfehlen die tägliche Gabe von 5 mg Folsäure bei Lepra-Patientinnen, die während der Schwangerschaft Dapson erhalten.

Stillzeit

Dapson geht in die Muttermilch über, und es wurde ein Fall einer hämolytischen Anämie bei einem gestillten Säugling berichtet. Auch wenn manchmal die Meinung vertreten wird, dass Dapson bei stillenden Müttern nicht angewendet werden sollte, wird im Allgemeinen die Behandlung der Lepra-Erkrankung bei diesen Patientinnen fortgesetzt.

Fertilität

Bisher liegen keine Daten zur Fertilität beim Menschen vor.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Nicht bekannt.

4.8 Nebenwirkungen

Bei Auftreten schwerer leprabedingter Reaktionen, die die Augen oder Nervenstämmen betreffen, sollte Dapson abgesetzt oder die Dosierung verringert werden.

Die Nebenwirkungen werden anhand folgender Häufigkeitskategorien aufgelistet:

Sehr häufig:	≥ 1/10 Behandelte
Häufig:	≥ 1/100, < 1/10 Behandelte
Gelegentlich:	≥ 1/1.000, < 1/100 Behandelte
Selten:	≥ 1/10.000, < 1/1.000 Behandelte
Sehr selten:	< 1/10.000 Behandelte
Nicht bekannt:	Häufigkeit nicht abschätzbar

Systemorganklasse (SOC)	Häufigkeit	Nebenwirkung
Erkrankungen des Blutes	Häufig	Hämolyse ¹ Methämoglobinämie ¹
	Gelegentlich	Hämolytische Anämie
	Selten	Agranulozytose*
Herzerkrankungen	Gelegentlich	Tachykardie
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Gelegentlich	Anorexie Übelkeit Erbrechen
Allgemeine Erkrankungen	Selten	Dapson-Syndrom ²
Lebererkrankungen	Gelegentlich	Hepatitis Ikterus Veränderungen bei Leberfunktionstests
Stoffwechselstörungen	Gelegentlich	Hypalbuminämie
Erkrankungen des Nervensystems	Gelegentlich	Kopfschmerz Periphere Neuropathie ³ Periphere motorische Neuropathie ³
Psychiatrische Erkrankungen	Gelegentlich	Schlaflosigkeit Psychosen
Erkrankungen der Haut	Gelegentlich	Ausschlag Photosensitivität Pruritus
	Selten	Makulo-papulöser Ausschlag Exfoliative Dermatitis Toxische epidermale Nekrolyse Stevens-Johnson-Syndrom

	Sehr selten	Fixe Arzneimittelexantheme
--	-------------	----------------------------

* Agranulozytose wurde nur selten unter einer Monotherapie mit Dapson berichtet; häufiger wurde diese Nebenwirkung bei einer gleichzeitigen Anwendung mit anderen Arzneimitteln zur Malariaphylaxe berichtet.

¹ Dies sind die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen, die unter Dapson auftreten und bei den meisten Patienten vorkommen, die mehr als 200 mg täglich erhalten; Dosen von bis zu 100 mg täglich führen zu keiner signifikanten Hämolyse, jedoch tritt sie bei Patienten mit Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel auf, die Dosen von mehr als etwa 50 mg täglich erhalten.

² Kann nach einer 3- bis 6-wöchigen Therapiedauer auftreten; Symptome sind unter anderem ein stets vorhandener Ausschlag, Fieber und Eosinophilie. Wenn Dapson nicht sofort abgesetzt wird, kann das Syndrom zu einer exfoliativen Dermatitis, Hepatitis, Albuminurie und Psychose fortschreiten. Todesfälle wurden berichtet. Die meisten Patienten benötigen eine Steroidtherapie, die mehrere Wochen erfolgen muss, was möglicherweise auf die verlängerte Eliminationszeit des Arzneimittels zurückzuführen ist.

³ Im Rahmen der Lepra-Erkrankung kann eine periphere Neuropathie auftreten, die allerdings keine Indikation für ein Absetzen von Dapson darstellt.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.

Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome sind Hypoxie, Methämoglobinämie und hämolytische Anämie. Bei einer schweren Überdosierung sollte der Magen durch eine Magenspülung entleert werden. Es wurde gezeigt, dass die orale Gabe von Aktivkohle zu einer verbesserten Elimination von Dapson und seinem Monoacetyl-Metaboliten führt. Methämoglobinämie wurde mit langsam verabreichten intravenösen Injektionen von 1-2 mg Methylenblau pro Kilogramm Körpergewicht behandelt, die bei Bedarf nach einer Stunde wiederholt wurden. Methylenblau sollte bei Patienten mit Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel nicht angewendet werden, da es bei ihnen nicht wirksam ist. Eine Behandlung der Hämolyse erfolgte durch die Infusion von humanen Erythrozytenkonzentraten, um die geschädigten Zellen zu ersetzen.

Unterstützende Therapiemaßnahmen bestehen unter anderem in der Gabe von Sauerstoff zur Abschwächung der Wirkungen einer Hypoxie und der Gabe von Flüssigkeiten zur Aufrechterhaltung des Nierendurchflusses und der Förderung der Elimination von Dapson.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Mittel zur Behandlung der Lepra

ATC-Code: J04BA02
Pharmakotherapeutische Gruppe: Dermatika
ATC-Code: D10AX05

Dapson ist ein Sulfon, das gegen eine große Bandbreite von Bakterien wirksam ist.

Der Wirkmechanismus von Dapson ähnelt wahrscheinlich dem von Sulfonamiden, indem die Synthese von Folsäure bei anfälligen Organismen gehemmt wird. Normalerweise hat es gegenüber *M. leprae* eine bakteriostatische Wirkung, doch scheint es auch eine schwache bakterizide Wirkung auszuüben. Gegen *Pneumocystis jirovecii* ist es ebenfalls wirksam. Wie bei Sulfonamiden wird die antibakterielle Wirkung durch *p-Aminobenzoessäure* gehemmt.

Bei der *Dermatitis herpetiformis* kommt es zu einer lokalen Ansammlung von polymorphonukleären Leukozyten (PMNL). Die Rolle dieser PMNL-Zellen bei der Entstehung der Entzündung, insbesondere durch Freisetzung (oxidativer Burst) hochtoxischer Sauerstoffverbindungen, ist bekannt. Diese gegen Mikroorganismen freigesetzten Wirkstoffe können erhebliche Schäden in verschiedenen Geweben anrichten, wie etwa *Dermatitis herpetiformis* auf der Haut.

Dapson hemmt ebenfalls die zytotoxisch äußerst wirksame Myeloperoxidase-Wasserstoff-superoxid-Halogenverbindung und den oxidativen Burst. Desweiteren sind eine Hemmung der Arthus-Reaktion, die Verringerung der Reaktion von Lymphozyten auf das Phytohämagglutinin, die Hemmung der Komplementbindung durch den alternativen Weg seiner Aktivierung, die Hemmung mehrerer lysosomaler Enzymsysteme sowie die Hemmung der Bindung von Leukotrien B4 mit seinen spezifischen Rezeptoren durch Dapson beschrieben worden. Außerdem interagiert es mit den reaktiven Sauerstoffspezies und kann eine antioxidative Wirkung haben.

Resistenzmechanismus

Der Resistenzmechanismus von *Mycobacterium leprae* gegenüber Dapson ist nicht bekannt. Man nimmt an, dass Mutationen im *folP1*-Gen, welches für die Dihydropteroat-Synthetase kodiert, für die Resistenz gegenüber Dapson verantwortlich sind.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach Einnahme wird Dapson fast vollständig aus dem Magen-Darm-Trakt resorbiert, wobei die berichtete Bioverfügbarkeit bei über 86 % liegt. Peak-Serum-Konzentrationen werden innerhalb von 2 h – 8 h erreicht. Nach Einnahme einer einzelnen Dosis von 50 mg – 300 mg Dapson liegen die maximalen Serumkonzentrationen zwischen 0,63 mg/l und 4,82 mg/l. Unter *Steady-State*-Bedingungen führt die am häufigsten verwendete Dosis von 100 mg/Tag, nach 24 h, zu Serumkonzentrationen von maximal 3,26 mg/l und minimal 1,95 mg/l. *Steady-state*-Konzentrationen werden frühestens nach 8 Tagen täglicher Dosgaben erreicht.

Verteilung

Dapson ist zu 50 % - 80 % an Plasmaproteine gebunden, während der Hauptmetabolit Monoacetyl-Dapson fast vollständig an Plasmaproteine gebunden ist. Dapson wird auf fast alle Organe verteilt und wird in Haut, Muskeln, Nieren und Leber zurückgehalten, wobei

Spurenkonzentrationen in diesen Geweben bis zu 3 Wochen nach dem Absetzen vorhanden sind. Dapson wird in Schweiß, Speichel, Sputum, Tränen und Galle verteilt. Es passiert die Blut-Hirn-Schranke und die Plazenta und wird in die Muttermilch abgegeben. Die Halbwertszeit reicht von 10 h – 80 h.

Biotransformation

Nach der Resorption durchläuft Dapson eine enterohepatische Rezirkulation. Es wird in der Leber und zusätzlich von aktivierten polymorphnukleären Leukozyten und mononukleären Zellen metabolisiert. In der Leber wird Dapson hauptsächlich durch Acetylierung durch N-Acetyltransferase zu Monoacetyl-Dapson und durch Hydroxylierung durch Cytochrom P-450 Enzyme metabolisiert, wobei Hydroxylamin-Dapson entsteht. Hydroxylamin-Dapson könnte für Dapson-assoziierte Methämoglobinämie und Hämolyse verantwortlich sein. Die Acetylierung zeigt mit beiden, den schnellen und auch langsamen Acetylaturen, einen genetischen Polymorphismus.

Elimination

Etwa 20 % des Dapsons werden unverändert über den Urin ausgeschieden, wobei 70 % - 80 % der Dosis nach Konjugation mit Glucuronsäure als wasserlösliche Metaboliten ausgeschieden werden. Eine kleine Menge der Dosis kann im Stuhl ausgeschieden werden, einschließlich einiger nicht identifizierter Metaboliten.

Linearität/Nicht-Linearität

Der Wirkstoff zeigt im therapeutischen Bereich eine lineare Pharmakokinetik.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Es liegen keine für den Verschreiber relevanten präklinischen Daten vor, die nicht schon in anderen Abschnitten der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aufgeführt werden.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Maisstärke
Hochdisperses Siliciumdioxid
Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich]
Mikrokristalline Cellulose

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackungen zur Abgabe von Einzeldosen mit Aluminiumhaltiger Deckfolie aus normalem Papier/PET/Alu und Basisfolie aus PVC/PVDC.

Dapson Tillomed 50 mg Tabletten sind erhältlich in Packungen mit 28, 50 und 100 Tabletten. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Tillomed Pharma GmbH
Manhagener Allee 36
22926 Ahrensburg
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER

99886.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

13 September 2018

10. STAND DER INFORMATION

09/2018