

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

DUSALM, 50 mg, tabletki
DUSALM, 100 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

50 mg: Każda tabletka zawiera 50 mg dapsonu (*Dapsonum*)
100 mg: Każda tabletka zawiera 100 mg dapsonu (*Dapsonum*).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Każda tabletka 50 mg zawiera 9,31 mg laktozy (w postaci laktozy jednowodnej).
Każda tabletka 100 mg zawiera 18,62 mg laktozy (w postaci laktozy jednowodnej).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka.

50 mg: Biała lub prawie biała, podłużna, dwuwypukła tabletka o długości 6,5 mm, z linią podziału po jednej stronie.

100 mg: Biała lub prawie biała, okrągła, płaska tabletka o średnicy 8 mm, z linią podziału po jednej stronie.

Tabletkę można podzielić na równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

- Leczenie skojarzone wszystkich form trądu
- Leczenie opryszczkowatego zapalenia skóry i innych dermatoz pęcherzowych
- Profilaktyka zapalenia płuc wywołanego przez *Pneumocystis jiroveci* u pacjentów z niedoborem odporności, w szczególności u pacjentów z AIDS

Należy uwzględnić oficjalne zalecenia dotyczące właściwego stosowania leków przeciwbakteryjnych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Przeciętna dawka wynosi 50 – 100 mg dapsonu na dobę.

Dawkowanie powinno być dostosowane do danej jednostki chorobowej zgodnie z następującymi schematami:

Trąd:

W przypadku leczenia trądu podaje się zazwyczaj 50 - 100 mg dapsonu na dobę.

Dorosłym i młodzieży w wieku od 15 lat podaje się 100 mg dapsonu na dobę.

Dzieciom i młodzieży w wieku od 10 do 14 lat podaje się 50 mg dapsonu na dobę.

U dzieci w wieku poniżej 10 lat dawka dapsonu musi być dostosowana do masy ciała.

Opryszczkowe zapalenie skóry i inne dermatozy pęcherzowe:

Początkowo przez pierwszy tydzień 100 mg dapsonu na dobę. Następnie dawkę można zwiększyć do 200 mg na dobę, do uzyskania poprawy.

Jednakże w każdym indywidualnym przypadku należy ustalić najniższą możliwą dawkę. Można to również osiągnąć łącząc dapson z kortykosteroidami. W skrajnych przypadkach może być konieczne podanie 300 mg dapsonu na dobę przez krótki okres czasu.

Jeżeli obrazowi klinicznemu towarzyszą objawy ze strony jelit, dieta bezglutenowa może przyczynić się do powodzenia terapii i umożliwić zmniejszenie dawki.

Sposób podawania

Podanie doustne.

Tabletki należy połykać popijając wystarczającą ilością wody (najlepiej po posiłku).

W przypadku opryszczkowego zapalenia skóry i innych wymienionych powyżej chorób skóry, zazwyczaj wymagane jest wieloletnie leczenie. W przypadku wystąpienia objawów nietolerancji terapię można przerwać i wznowić później, np. w sytuacji nawrotów lub pogorszenia obrazu klinicznego. Pomocne może być w tym okresie zastosowanie kortykosteroidów. Możliwości te należy ustalić indywidualnie.

Monoterapię przeciw trądowi samym dapsonem trzeba stosować latami lub przez całe życie. Czas leczenia można jednak znacznie skrócić łącząc dapson z innymi lekami przeciwtwardowymi. W zależności od ciężkości przypadku i potwierdzonego bakteriologicznie powodzenia terapii, w większości przypadków stosowanie dapsonu można zaprzestać po 6 - 12 miesiącach.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Nadwrażliwość na sulfonamidy, ponieważ pacjenci z nadwrażliwością na sulfonamidy są zwykle również nadwrażliwi na sulfony, a więc także na dapson
- Ciężka choroba wątroby

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

U pacjentów z dziedzicznym niedoborem dehydrogenazy glukozo-6-fosforanowej (G6PD) ryzyko wystąpienia działań niepożądanych jest znacznie zwiększone, dlatego w takich przypadkach należy unikać stosowania dapsonu. Jeśli wskazanie jest nagłe, należy podjąć próbę leczenia z zastosowaniem połowy zalecanej dawki (patrz punkt 4.8).

Dapsonu nie należy stosować u pacjentów z anemią (stężenie hemoglobiny poniżej 10 g/dl). Jednak w skrajnie nagłych przypadkach (np. opryszczkowe zapalenie skóry) próba leczenia pod ścisłą kontrolą, zwłaszcza liczby czerwonych krwinek, może być nieunikniona. Jeśli dostępne są inne opcje terapii (np. w przewlekłym reumatoidalnym zapaleniu stawów), dapsonu nie należy stosować, jeśli wartości hemoglobiny są niższe niż 11 g/dl na początku leczenia.

Jeśli wartości hemoglobiny spadną poniżej 10 g/dl podczas terapii dapsonem, należy przeprowadzać częste (jeśli to konieczne codzienne) kontrole. Należy rozważyć przerwanie stosowania dapsonu, jeśli wartości hemoglobiny są poniżej 9 g/dl, chociaż decyzja lekarza zależy od stopnia pilności wskazania dapsonu. Wartości wyjściowe hemoglobiny należy również wykorzystać do podjęcia decyzji o przerwaniu terapii: szybki spadek hemoglobiny z wysokich wartości wyjściowych ma większe znaczenie niż niewielki spadek procentowy z początkowo niskich wartości hemoglobiny. Ze względu na wahania wyników pomiarów spowodowane zastosowaną metodą, w przypadku wątpliwości zaleca się powtórzenie badania w krótkim czasie (patrz punkt 4.8).

Ciężka i uporczywa methemoglobinemia może wymagać przerwania terapii. W przypadku długotrwałego leczenia dapsonem może być konieczne zaakceptowanie umiarkowanego zwiększenia zawartości methemoglobiny we krwi.

Ponieważ sinica występuje w bezpiecznym jeszcze zakresie 10% methemoglobiny, możliwe jest zauważenie anomalii na wczesnym etapie. Pacjent musi zostać poinstruowany, aby natychmiast zgłaszał lekarzowi zmianę zabarwienia warg i paznokci lub trudności w oddychaniu (patrz punkt 4.8).

U diabetyków przyjmowanie dapsonu może prowadzić do fałszywie niskich wartości HbA1c (wartości cukru we krwi w dłuższym okresie) w badaniach laboratoryjnych, a tym samym imitować dobrą kontrolę sytuacji metabolicznej cukrzycy.

Podczas długotrwałego stosowania dapsonu u pacjentów z AIDS leczonych zydowudyną należy szczególnie zwrócić uwagę na monitorowanie parametrów hematologicznych (patrz punkt 4.5).

Pacjent powinien zostać poinformowany, że jeśli podczas terapii dapsonem wystąpią wysypki skórne, należy natychmiast poinformować lekarza i przerwać stosowanie leku (patrz punkt 4.8).

Jeśli leczenie jest wymagane w okresie karmienia piersią, należy je przerwać (patrz punkt 4.6).

Laktoza

Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Sód

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Omeprazol zmniejsza klirens dapsonu. Zaobserwowano to u rasy Kaukaskiej, ale nie u Azjatów.

Jeśli dapson i probenecyd są stosowane w tym samym czasie, eliminacja dapsonu może zostać zahamowana.

Trimetoprim zwiększa stężenie dapsonu w osoczu i działania niepożądane leku.

Klirens dapsonu po podaniu doustnym znacznie wzrósł przy jednoczesnym podawaniu ryfabutyry.

Rifampicyna może skrócić biologiczny okres półtrwania dapsonu. Jak dotąd nie ma dowodów na to, że miałyby to konsekwencje terapeutyczne.

W przypadku jednoczesnego stosowania z kwasem ursodeoksycholowym dapson jest metabolizowany szybciej, więc jego działanie jest zmniejszone.

Pirymetamina może zmieniać niektóre parametry farmakokinetyczne dapsonu (objętość dystrybucji, stężenia w osoczu, stężenia w ślinie). Jej znaczenie nie jest znane.

Substancje mogące powodować zwiększenie stężenia methemoglobiny (azotany, azotyny, sulfonamidy, nitrogliceryna, nitroprusydek sodu, tlenek azotu i środki znieczulające miejscowo, takie jak pryllokaina). Substancje te hamują enzym reduktazę methemoglobiny, która rozkłada methemoglobinę z powrotem do hemoglobiny.

Przed zabiegami chirurgicznymi z użyciem środków znieczulających miejscowo, lekarz powinien zostać poinformowany przez pacjenta o przyjmowaniu dapsonu. Zawartość methemoglobiny we krwi powinna zostać określona przed zabiegiem. W przypadku planowanych interwencji długoterminowych, zaleca się przerwanie stosowania dapsonu na 2 do 3 dni przed zabiegiem.

Badanie wykazało, że flukonazol zmniejsza powstawanie toksycznego metabolitu hydroksyloaminy Dapsonu u pacjentów zakażonych wirusem HIV.

Podczas długotrwałego stosowania dapsonu u pacjentów z AIDS leczonych zydowudyną należy zachować szczególną ostrożność w celu monitorowania parametrów hematologicznych. W modelu mysim zaobserwowano nasilenie niedokrwistości makrocytarnej wywołanej zydowudyną oraz poprawę methemoglobinemii wywołanej dapsonem.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak jest lub ograniczona jest ilość danych dotyczących stosowania dapsonu u kobiet w ciąży. Nie przeprowadzono badań na zwierzętach dotyczących toksyczności reprodukcyjnej (patrz punkt 5.3). Dapsonu nie zaleca się w czasie ciąży ani u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących antykoncepcji.

Karmienie piersią

Dapson jest wydzielany do mleka ludzkiego. Nie można wykluczyć ryzyka dla noworodka/niemowlęcia.

Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią, czy przerwać leczenie dapsonem. Należy wziąć pod uwagę zarówno korzyści z karmienia piersią dla dziecka, jak i korzyści z terapii dla kobiety.

Płodność

Brak dostępnych danych dotyczących wpływu dapsonu na płodność u ludzi.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nawet jeśli dapson jest stosowany zgodnie z przeznaczeniem, może zmienić zdolność reagowania w takim stopniu, że upośledzona zostanie zdolność aktywnego uczestnictwa w ruchu drogowym lub obsługiwanie maszyn..

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane wymieniono zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA oraz konwencją dotyczącą częstości występowania. Kategorie częstości występowania w przypadku każdej reakcji niepożądaney przedstawiono zgodnie z poniższą konwencją:

bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów	Częstotliwość	Działanie niepożądane
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Często	Hemoliza (patrz dodatkowe informacje ^{a, c})
	Niezbyt często	Niedokrwistość hemolityczna
	Rzadko	Tworzenie methemoglobiny (patrz dodatkowe informacje ^{b, c})
	Bardzo rzadko	Agranulocytoza,
	Nieznana	Trombocytoza
Zaburzenia serca	Niezbyt często	Tachykardia
Zaburzenia żołądka i jelit	Często	Rozstrój żołądka, nudności (patrz dodatkowe informacje ^f)
	Niezbyt często	Anoreksja, wymioty

	Nieznana	Ostre zapalenie trzustki
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Rzadko	„Zespół nadwrażliwości na dapson” (gorączka, złe samopoczucie, wysypki skórne, żółtaczkę, obrzęk węzłów chłonnych, mononukleozę, eozynofilię, anemia, zwiększone wytwarzanie methemoglobiny, zapalenie dróg żółciowych, zapalenie naczyń nerkowych i zapalenie wątroby w odosobnionych przypadkach) (patrz dodatkowe informacje ^{d)})
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Rzadko	Hipoalbuminemia wysokiego stopnia
	Nieznana	Wzrost stężenia enzymów wątrobowych
Zaburzenia układu nerwowego	Często	Ból głowy (patrz dodatkowe informacje ^{e)})
	Rzadko	Neuropatia obwodowa [#] Neuropatia ruchowa obwodowa
Zaburzenia psychiczne	Niezbyt często	Bezsenność, psychozy
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Nieznana	Eozynofilowe zapalenie płuc
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Nieznana	Wysypka (patrz dodatkowe informacje ^{g)}), nadwrażliwość na światło
Badania diagnostyczne	Nieznana	Fałszywie niskie wartości HbA1c

Dodatkowe informacje

Dapson jest rozkładany (acetylowany) szybko lub powoli przez różne osoby w zależności od odziedziczonej funkcji. Wpływ na efekty lub skutki uboczne dapsonu nie mógł zostać ustalony do tej pory.

a) Podczas leczenia dapsonem występuje hemoliza zależna od dawki, która jest tylko nieznacznie nasiloną przy dawce dziennej do 100 mg (ale patrz odniesienie do niedoboru G6PD w punkcie 4.4). Wynikający z tego spadek wartości barwnika krwi jest szczególnie wyraźny w pierwszych 4 tygodniach leczenia, aby powrócić do punktu początkowego w kolejnych tygodniach. Wymagane jest regularne monitorowanie liczby czerwonych i białych krwinek (co tydzień na początku terapii, raz w miesiącu po kilku miesiącach).

b) Methemoglobina objawia się niebieskawym zabarwieniem skóry. Ludzka krew normalnie zawiera niewielką ilość methemoglobiny (1% całkowitego barwnika krwi lub 0,15 g/dl). Stężenia methemoglobiny we krwi wynoszące 10% i więcej są widoczne zewnętrznie przez sinicę. Stężenie methemoglobiny wynoszące 30% i więcej powoduje duszność, gdy występuje ostra methemoglobinemia. Śmiertelne stężenia we krwi wynoszą ponad 75% całkowitego barwnika krwi.

c) Działania niepożądane wpływające na liczbę czerwonych krwinek są często bardziej widoczne u dzieci i pacjentów w podeszłym wieku.

d) Nadwrażliwość może objawiać się jako tzw. „Zespół nadwrażliwości na dapson” – zwłaszcza u pacjentów słabo odżywionych. Nie jest zależna od dawki. Objawy kliniczne sugerują chorobę zakaźną, zwłaszcza mononukleozę zakaźną. Może wystąpić po 3–6 tygodniach terapii; objawy obejmują wysypkę, która jest zawsze obecna, gorączkę i eozynofilię. Jeśli stosowanie dapsonu nie zostanie natychmiast przerwane, zespół może rozwinąć się w złuszczone zapalenie skóry, zapalenie wątroby, albuminurię i psychozę. Odnotowano zgony. Większość pacjentów wymaga terapii steroidowej trwającej kilka tygodni, prawdopodobnie ze względu na wydłużony czas eliminacji leku

e) Ból głowy występuje na początku leczenia i zazwyczaj ustępuje w trakcie dalszego stosowania dapsonu.

f) Zaburzenia żołądkowo-jelitowe występują na początku leczenia i zazwyczaj ustępują w trakcie dalszego stosowania dapsonu.

g) Reakcje nadwrażliwości na dapson mogą również wystąpić w postaci wysypki skórnej, przy czym obserwowano pojedyncze przypadki o ciężkim przebiegu (rumień wielopostaciowy lub złuszczone zapalenie skóry).

Pacjent powinien być świadomy, że jeśli podczas terapii dapsonem wystąpią wysypki skórne, należy natychmiast poinformować lekarza. Lek musi być wówczas natychmiast odstawiony.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy:

Objawy zatrucia dapsonem są dobrze znane. Obserwowano duszność, nudności z wymiotami, ból głowy, sinicę, tachykardię, methemoglobinemię, sulfahemoglobinemię, hemolizę, krwiomocz, niewydolność nerek, zaburzenia neurologiczne i psychiatryczne, ślepotę i śpiączkę. Dokładne informacje na temat dawek śmiertelnych nie są dostępne. W jednym przypadku 1,4 g dapsonu doprowadziło do śmierci, w innym przypadku pacjent przeżył po przyjęciu 15 g dapsonu.

W jednym przypadku zaobserwowano nieodwracalną retinopatię z zanikiem nerwu wzrokowego po spożyciu około 10 g dapsonu.

Leczenie:

Konieczność płukania żołądka w celu przerwania wchłaniania sulfonu należy podejmować indywidualnie, po dokładnym rozważeniu stosunku korzyści do ryzyka.

Podanie węgla aktywowanego („dializa jelit węglem aktywowanym”) i ewentualnie środka przeczyszczającego przez kilka dni (40 ml 20–40% roztworu sorbitolu).

Przyspieszenie eliminacji sulfonu i profilaktyka niewydolności nerek za pomocą leczenia infuzyjnego (dostarczanie wystarczającej ilości płynów z lekami moczopędnymi i wodorowęglanem sodu w celu alkalizacji moczu).

Leczenie methemoglobinemii poprzez dożylną podanie 0,2 ml/kg masy ciała 1% roztworu błękitu metylenowego i (lub) witaminy C (2 g/d).

Wczesna hemodializa lub hemoperfuzja w przypadku skrajnych przedawkowań.

Przetoczenie koncentratu erytrocytów lub transfuzja wymienna.

Terapia tlenowa lub wentylacyjna pod kontrolą pO₂.

Leczenie objawowe (np. leki uspokajające).

Zasadniczo wspólny nadzór neurologiczny i okulistyczny.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnieinfekcyjne do użytku ogólnoustrojowego; leki przeciwpłatkowe; leki do leczenia trądu. Kod ATC: J04BA02

Mechanizm działania i farmakodynamika

Dapson jest pochodną aniliny, w której dwie grupy anilinowe są połączone charakterystyczną grupą sulfonową.

Dapson ma właściwości przeciwbakteryjne i, niezależnie, przeciwzapalne.

Działa przeciwko bakteriom i pierwotniakom w taki sam sposób jak sulfonamidy, hamując syntezę kwasu dihydrofoliowego poprzez konkurencyjne wypieranie kwasu para-aminobenzoowego z miejsca wiązania syntazy dihydropteroatu.

Dapson jest wysoce skuteczny przeciwko *Mycobacterium leprae*, minimalne stężenie hamujące przyjmuje się w zakresie nanogramów.

Dapson jest również skuteczny przeciwko bakteriom gruźlicy i paciorkowcom.

W medycynie ludzkiej istotne jest, że dapson znacząco zwiększa działanie izoniazydu i protionamidu, co między innymi umożliwia zmniejszenie dawki, zwłaszcza protionamidu.

Dapson jest również skuteczny przeciwko *Pneumocystis jiroveci* i patogenowi malarii. Zakłada się, że istnieją co najmniej dwa cele dapsonu dla wspomnianych pasożytów: z jednej strony powstaje analog kwasu dihydropterynowego (dapson jest włączany zamiast kwasu p-aminobenzoowego), a z drugiej strony enzym syntaza dihydropteranianowa jest hamowany.

Procesy te mogą również prowadzić do zakłócenia innych układów, takich jak reduktaza dihydrofolianowa, której zadaniem jest katalizowanie konwersji nieprzydatnego dla mikroorganizmów kwasu dihydrofoliowego do kwasu tetrahydrofoliowego.

Następca utrata kwasu tetrahydrofoliowego ostatecznie prowadzi do zahamowania syntezy RNA i DNA.

Miejscowa akumulacja leukocytów polimorfonuklearnych jest charakterystyczna dla opryszczkowego zapalenia skóry i niektórych chorób tzw. typu reumatycznego. Rola tych komórek w rozwoju stanu zapalnego, w szczególności poprzez uwalnianie („wybuch oddechowy”) silnie toksycznych związków tlenu, jest dobrze znana. Te substancje czynne organizmu - na przykład przeciwko bakteriom - mogą powodować znaczne uszkodzenia w różnych tkankach, na przykład w opryszczkowym zapaleniu skóry, w reumatoidalnym zapaleniu stawów itp.

Dapson hamuje cytotoksycznie niezwykle aktywny łańcuch mieloperoksydazy-nadtlenku wodoru-halogenu i „wybuch oddechowy”. Ponadto opisano hamowanie reakcji Arthusa, zmniejszenie odpowiedzi limfocytów na fitohemaglutyninę, hamowanie wiązania dopełniacza poprzez alternatywną ścieżkę jego aktywacji, hamowanie kilku lizosomalnych układów enzymatycznych i hamowanie wiązania leukotrienu B₄ z jego specyficznymi receptorami przez dapson.

Dapson może również usuwać reaktywne pośrednie formy tlenu.

Udokumentowano pojedyncze przypadki skutecznej terapii trądziku, choroby Leśniowskiego-Crohna, choroby Behçeta i mięsaków Kaposiego, co wskazuje na ustanowienie równowagi immunologicznej jako ważnej właściwości dapsonu.

Dapson wykazał również właściwości przeciwbólowe i przeciwgorączkowe w modelach stanów zapalnych u zwierząt laboratoryjnych.

Mechanizmy oporności

Mechanizm oporności *Mycobacterium leprae* na dapson nie jest w pełni poznany. Uważa się, że za oporność na dapson odpowiadają mutacje w genie *folP1*, który koduje syntazę dihydropteroatu.

Aktualny stan oporności

Brak kompleksowych nowych danych na temat obecnej światowej sytuacji oporności *Mycobacterium leprae*. Zasadniczo *M. leprae* jest teraz wrażliwy na dapson. Jednak oporność na dapson zaobserwowano w regionach o wysokiej częstości występowania. Zgłoszono wskaźniki oporności do 80% w nawrotach (oporność wtórna) i do 40% w nieleczonych szczepach (oporność pierwotna). Oporność na dapson spowodowana monoterapią dapsonem jest powszechna, dlatego dapson należy zawsze łączyć z innymi lekami, które działają przeciwko patogenowi trądu. Światowa Organizacja Zdrowia zaleca łączenie dapsonu z klofazyminą i ryfampicyną. Niemniej jednak obserwuje się oporność na dapson, ale jej częstość występowania nie jest znana, ponieważ istnieje tylko kilka badań na ten temat.

Ponadto należy zawsze zasięgać porady ekspertów w leczeniu trądu.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Według badań nad trądem i opryszczkowym zapaleniem skóry dapson wchłania się niemal całkowicie (70–80%) po podaniu doustnym. Maksymalne stężenia w osoczu osiągane są po 2–6 godzinach. Po podaniu 100 mg doustnego dapsonu wynoszą one średnio 1,7 mg na litr po pojedynczej dawce, 3,3 mg na litr w „stanie stacjonarnym” i spadają do 0,7–1,8 mg na litr po 24 godzinach.

U małąp wykryto krążenie jelitowo-wątrobowe dapsonu. Wyjaśnia to, dlaczego doustne podawanie węgla aktywowanego może być również skuteczne u ludzi w przypadku zatrucia dapsonem.

Badano biodostępność dapsonu u ludzi. Stwierdzono wartości odpowiadające wartościom podanym w literaturze. U kobiet stwierdzono średnio nieznacznie wyższe stężenia dapsonu w surowicy.

Dystrybucja

Dapson wiąże się z białkami osocza w 70-90%. Jego dyfuzja do różnych narządów i tkanek jest dobra, a uzyskane wartości odpowiadają w przybliżeniu stężeniu w surowicy. Dapson może również przenikać do wnętrza komórek fagocytów.

Metabolizm

Dapson jest acetylowany w wątrobie, gdzie - podobnie jak w przypadku izoniazydu i sulfonamidów - istnieją genetycznie ustalone wolne i szybkie acetylatory. Głównym metabolitem jest monoacetylodapson. Znaczenie kliniczne szybkości lub prędkości acetylacji jest prawdopodobnie niskie.

Innym głównym szlakiem metabolicznym dapsonu jest jego hydroksylacja. Jest to ważne, ponieważ uważa się, że monohydroksylamina dapsonu jest odpowiedzialna za hematologiczne skutki uboczne dapsonu.

Eliminacja

Biologiczny okres półtrwania dapsonu jest stosunkowo długi, średnio około 20 godzin z zakresem od 14 do 83 godzin. Ogólnie rzecz biorąc, około 90% dawki doustnej 100 mg jest całkowicie eliminowane po około 9 dniach, ale po długotrwałym leczeniu dapsonem lek można wykryć do 35 dni po ostatniej dawce. Wysokie wiązanie z białkami osocza i krążenie jelitowo-wątrobowe (patrz powyżej) są uważane za wyjaśnienia tego długiego okresu półtrwania i czasu wydalania. Jednak nie ma istotnej kumulacji.

Okolo 90% dapsonu jest wydalane przez nerki, przy czym znaczna część w postaci metabolitów i około 10% w kale.

Dapson został wykryty w mleku ludzkim.

Liniowość/nieliniowość

Lek wykazuje liniową farmakokinetykę w zakresie terapeutycznym 50 – 300 mg.

Specjalne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek i (lub) wątroby

Nie przeprowadzono badań dotyczących farmakokinetyki dapsonu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i (lub) wątroby.

Dzieci

Farmakokinetykę dapsonu badano u dzieci do 12. roku życia z osłabionym układem odpornościowym. Doustne dawki 1 mg/kg dapsonu u dzieci prowadzą do maksymalnych stężeń w surowicy u dzieci po 1 do 4 godzin, podobnie jak u dorosłych po dawce 50 mg. Eliminacja przebiega zgodnie z kinetyką pierwszego rzędu, a okres półtrwania eliminacji jest mniej więcej taki sam, jak mierzony u dorosłych. Klirens doustny dapsonu jest zwiększony u dzieci w wieku poniżej 2 lat w porównaniu ze starszymi dziećmi.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Nie ma ustaleń z badań nad przewlekłą toksycznością, które mogłyby prowadzić do podejrzeń, że wcześniej nieznane skutki uboczne mogą wystąpić u ludzi.

W systemie testów bakteryjnych (test Ames) dapson nie okazał się genotoksyczny. W badaniach in vitro z ludzkimi limfocytami obserwowano zwiększone aberracje chromosomowe przy wysokich stężeniach. W bardzo wysokich dawkach, które były znacznie wyższe od dawki terapeutycznej dla ludzi, dapson był klastogenny w teście mikrojądrowym u myszy.

W badaniach na myszach nie stwierdzono działania rakotwórczego. U szczurów wysokie dawki dapsonu prowadziły do zwiększonego tworzenia się guzów (śledziony, otrzewnej, tarczycy). Ponieważ pozytywne ustalenia dotyczące genotoksyczności i potencjału rakotwórczego obserwowano tylko przy bardzo wysokich stężeniach lub dawkach, znaczenie dla zastosowania terapeutycznego jest mało prawdopodobne, ale nie można go również całkowicie wykluczyć.

Nie przeprowadzono badań eksperymentalnych nad wpływem dapsonu na rozwój zarodkowo-płodowy i postnatalny.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Laktoza jednowodna
Skrobia żelowana, kukurydziana
Krzemionka koloidalna bezwodna
Sodu laurylosiarczan
Magnezu stearynian

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry PVC/Aluminium w tekturowym pudełku.
Wielkość opakowania: 30, 60, 90, 120, 180 tabletek.
Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Adamed Pharma S.A.
Pieńków, ul. M. Adamkiewicza 6A
05-152 Czosnów

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr:

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO