

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Dipentum 250 mg, harde capsules.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Iedere capsule bevat 250 mg olsalazinedinatrium.
Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Capsule, hard.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van lichte tot matig-ernstige acute colitis ulcerosa en preventie van recidieven.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Het verdient aanbeveling de capsules onmiddellijk na de maaltijden en met regelmatige intervallen verspreid over de dag met voldoende vocht in te nemen. Het geneesmiddel mag met orale of rectale corticosteroiden worden gecombineerd.

Behandeling acute fase

Volwassenen

De gebruikelijke dosis bedraagt 2 gram per dag (8 capsules) verdeeld over meerdere doses. Start de behandeling voor een maximale verdraagbaarheid met 0,5 gram op de eerste dag (2 capsules) en verhoog de dosis elke dag met 0,5 gram (2 capsules) tot 2 gram (8 capsules) per dag, verdeeld over meerdere doses.

Als er geen respons wordt bereikt met 2 gram per dag en het geneesmiddel wordt goed verdragen mag de totale dosis tot maximaal 3 gram per dag worden verhoogd. Een enkele dosis mag niet meer dan 1 gram (4 capsules) bedragen.

Bij aanvang van de behandeling kan bij de patiënt met het geneesmiddel samenhangende waterige diarree optreden. In dergelijke gevallen moet de dosering voor 3 dagen worden verlaagd tot een eerder verdragen niveau en vervolgens weer worden verhoogd. Daarnaast wordt aanbevolen de capsules verdeeld over meerdere dosis per dag in te nemen.

Patiënten met een verminderde nier- of leverfunctie

Er zijn geen specifieke onderzoeken uitgevoerd naar olsalazine bij patiënten met nier- of leverinsufficiëntie (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

Ouderen

Dosis zoals bij volwassenen.

Kinderen

Bij kinderen zijn de veiligheid en werkzaamheid van olsalazine niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Langdurige onderhoudsbehandeling van remissies

Volwassenen

De aanbevolen dagdosis bedraagt 1 gram (2 capsules tweemaal daags).

Ouderen

Dosis zoals bij volwassenen.

Patiënten met een verminderde nier- of leverfunctie

Er zijn geen specifieke onderzoeken uitgevoerd naar olsalazine bij patiënten met nier- of leverinsufficiëntie (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

Kinderen

Bij kinderen zijn de veiligheid en werkzaamheid van olsalazine niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Bij patiënten bij wie waterige diarree optreedt, kan het noodzakelijk zijn gedurende enkele dagen de dagdosis over meer innamenmomenten te verdelen.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor olsalazine of voor andere salicylaten of voor (één van) de hulpstoffen. Ernstige nierinsufficiëntie (GFR <30 ml/min/1,73 m²) en/of ernstige leverinsufficiëntie.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en bijzondere voorzorgen bij gebruik

Er zijn meldingen geweest van nierinsufficiëntie, waaronder minimale verandering in nefropathie en acute/chronische interstitiële nefritis zijn in verband gebracht met mesalazine-preparaten en prodrugs van mesalazine. Olsalazine moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met een bevestigde milde tot matige nierinsufficiëntie.

Aanbevolen wordt bij patiënten die olsalazine gebruiken de nierfunctie te controleren voor het begin van de behandeling, om de 3 maanden tijdens het eerste jaar, om de 6 maanden tijdens de volgende 4 jaar en jaarlijks na 5 jaar behandeling.

Patiënten met ernstige allergie of astma moeten worden gecontroleerd op tekenen van verergering van deze aandoeningen.

Er zijn meldingen geweest van een verhoogd leverenzymgehalte bij patiënten die mesalazine-preparaten gebruikten. Voorzichtigheid is geboden bij gebruik van olsalazine bij patiënten met een leverinsufficiëntie.

Na de behandeling met mesalazine preparaten zijn er in zeldzame gevallen ernstige bloedafwijkingen gemeld. Wanneer bij de patiënt een onverklaarbare bloeding, blauwe plekken, purpura, anemie, koorts of een pijnlijke keel optreden, moet er een bloedonderzoek worden uitgevoerd. Indien een bloedafwijking wordt vermoed, moet de behandeling worden stopgezet.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

De gelijktijdige toediening van salicylaten en laagmoleculaire heparinen of heparinoïden kan leiden tot een verhoogd risico van bloeding, in het bijzonder hematomen na neuraxiale anesthesie. Gebruik van salicylaten moet vóór het gebruik van laagmoleculaire heparine of een heparinoïde worden gestaakt. Als dit niet mogelijk is, wordt aanbevolen patiënten nauwlettend

te controleren op bloedingen. Bij patiënten die gelijktijdig warfarine gebruiken, is een verhoogde protrombinetijd gemeld.

De gelijktijdige toediening van olsalazine en 6-mercaptopurine of tioguanine kan leiden tot een verhoogd risico van myelosuppressie. Bij gelijktijdige toediening met 6-mercaptopurine wordt aanbevolen de laagst mogelijke dosis van elk geneesmiddel toe te passen en de patiënt te controleren, met name op leukopenie. In geval van gelijktijdige toediening met thioguanine wordt nauwlettende controle van het bloedbeeld aanbevolen.

Geadviseerd wordt geen salicylaten te gebruiken gedurende 6 weken na toediening van het varicellavaccin om een mogelijk verhoogd risico van het optreden van het syndroom van Reye te voorkomen.

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn onvoldoende gegevens over het gebruik van olsalazine tijdens de zwangerschap. Beperkte ervaring met de actieve metaboliet mesalazine tijdens de zwangerschap toont geen verhoogd risico op congenitale afwijkingen of foetale/neonatale toxiciteit. Dierstudies hebben reproductietoxiciteit aangetoond (zie rubriek 5.3). Het gebruik van Dipentum tijdens de zwangerschap wordt afgeraden.

Borstvoeding

De geacetylerde metaboliet van olsalazine wordt in lage concentraties uitgescheiden in de moedermelk. Er zijn geen nadelige effecten op de zuigeling na het gebruik van olsalazine tijdens het geven van borstvoeding gezien, echter sporadische diarree is gezien na gebruik van de actieve metaboliet mesalazine (5-ASA).

Bij een beslissing over het geven van borstvoeding tijdens het gebruik van Dipentum moeten de voordelen van de borstvoeding worden afgewogen tegen de mogelijke risico's voor de zuigeling.

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

Op grond van het farmacodynamische profiel en de gerapporteerde bevindingen lijkt olsalazine geen effect te hebben op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

De frequentie categorieën zijn als volgt gedefinieerd: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$); soms ($\geq 1/1000$ tot $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1000$); zeer zelden ($< 1/10.000$); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

De meest voorkomende bijwerking is diarree, die doorgaans voorbijgaand van aard is.

Daarnaast zijn de volgende bijwerkingen gemeld.

Bloed- en lymfestelselaandoeningen:

Soms: trombocytopenie

Niet bekend: aplastische anemie, eosinofilie, hemolytische anemie, leukopenie, neutropenie, pancytopenie

Psychische stoornissen:

Soms: depressie

Olsalazinedinatrium bestaat uit twee moleculen 5-aminosalicylzuur (5-ASA) die covalent zijn gebonden door een azobrug. Olsalazine wordt in het colon door de darmbacteriën vrijwel volledig in 5-ASA omgezet. Zo wordt een hoge plaatselijke concentratie van 5-ASA in het colon gegenereerd. Aangetoond is dat 5-ASA het werkzame deel is bij de behandeling van colitis ulcerosa.

Hoewel het exacte werkingsmechanisme van 5-ASA nog onbekend is, lijkt het een lokaal anti-inflammatoir effect op de epitheliale cellen van het colon te hebben. Mogelijk is het werkingsmechanisme gebaseerd op modulatie van chemische mediators van de ontstekingsreactie, in het bijzonder metabolieten van arachidonzuur die gevormd zijn door afbraak via de cyclo-oxygenase route (prostanoiden), de lipoxygenase route (leukotrienen) en hydroxyeicosatetraenoic zuur. Mesalazine kan potentieel de activering van nucleaire factor kappa-B (NFκB) remmen en dientengevolge de productie van belangrijke pro-inflammatoire cytokinen. Meer recent is voorgesteld dat aantasting van PPAR-γ nucleaire receptoren, (γ-vorm van de peroxisome proliferator-geactiveerde receptoren) betrokken kan zijn bij colitis ulcerosa. Werkzaamheid van PPAR-γ receptoragonisten is aangetoond bij colitis ulcerosa en meer bewijs is verzameld dat het werkingsmechanisme van mesalazine kan worden gemedieerd door PPAR-γ receptoren.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

De systemische absorptie van olsalazine is minimaal (2%) en meer dan 98% van de orale dosis bereikt het colon waar het door colonbacteriën omgezet wordt in 5-aminosalicylzuur (5-ASA; mesalazine). In het colon wordt een deel van 5-ASA omgezet in acetyl-5-aminosalicylzuur (Ac-5-ASA; acetyl-mesalazine). De concentratie van 5-ASA in het colon is 1000 keer hoger dan de concentratie in het serum. Het therapeutische effect van 5-ASA is afhankelijk van een hoge luminale concentratie.

Distributie

5-ASA en Ac-5-ASA passeren de bloed-liquor barriere niet. De eiwitbinding van 5-ASA is ongeveer 50% en van Ac-5-ASA ongeveer 80%.

Metabolisme

5-ASA wordt voornamelijk in de darmwand, maar ook in de lever geacetyleerd tot Ac-5-ASA. Slechts een klein gedeelte van 5-ASA wordt in andere metabolieten omgezet (bv. door hydroxylering).

Eliminatie

De plasmahalfwaardetijd van 5 ASA is ongeveer 1 uur en van Ac-5-ASA meerdere uren. Niet meer dan 15-20% van het totale 5-ASA wordt in de urine uitgescheiden, voornamelijk als Ac-5-ASA.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Bij toediening aan zwangere ratten gedurende organogenese in dosis die 5 tot 20 keer hoger waren dan de dosis voor de mens (100 tot 400 mg/kg) is gebleken dat olsalazine gepaard gaat met ontwikkelingstoxiciteit voor de foetus, hetgeen tot uiting komt in een lager foetaal gewicht, vertraagde ossificatie en onvolgroeidheid van de viscerale organen van de foetus. De relevantie voor de mens is onbekend.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Magnesiumstearaat, caramel (E150), titaniumdioxide (E171), ijzeroxide (E172).
Capsulewand: gelatine propyleenglycol, schellak Glaze, gedeeltelijk veresterd.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Er zijn geen ernstige gevallen van onverenigbaarheid bekend.

6.3 Houdbaarheid

5 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren op een droge plaats, bij kamertemperatuur (15-25°C), buiten het bereik en zicht van kinderen en in de goed gesloten originele verpakking.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

100 capsules in witte HDPE container verzegeld met schroefdop van polypropyleen met veiligheidszegel.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

De bijsluiter bevindt zich achter het buitenetiket van de verpakking.

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

Atnahs Pharma Netherlands B.V.

Copenhagen Towers,
Ørestads Boulevard 108, 5.tv
DK-2300 København S
Denemarken

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 11790.

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

23 februari 1988/23 februari 2013

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubriek 7: 29 september 2020