



1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Dapson Tiofarma 100 mg, tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Per tablet: 100 mg dapson.

Hulpstof met bekend effect: lactose.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet.

Witte, vlakke tabletten met deelstreep. De tabletten hebben een diameter van 9,0 – 9,3 mm en een hoogte van 2,5 – 2,8 mm.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Dapson Tiofarma 100 mg is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen bij:

- lepra, in gecombineerde therapeutische schema's met rifampicine en clofazimine
- dermatitis herpetiformis.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

BIJ LEPPRA

In de aangewezen gecombineerde therapeutische schema's met rifampicine en clofazimine volgens de WHO-aanbeveling.

Volwassenen

dapson : 100 mg éénmaal per dag (= 24 uur);
rifampicine : 600 mg éénmaal per maand;
clofazimine : 300 mg éénmaal per maand (tegelijk met de maandelijkse dosis rifampicine) plus 50 mg éénmaal per dag (= 24 uur).

Deze gecombineerde therapie met drie geneesmiddelen moet minstens 2 jaar lang worden voortgezet, doch - indien enigszins mogelijk - zo lang tot de testresultaten met de uitstrijkjes uit de huid negatief zijn.

Indien erythema nodosum leprosum optreedt, wordt de therapie met dapson en rifampicine onveranderd voortgezet, terwijl de dosis van clofazimine verhoogd wordt tot maximaal 300 mg per dag. Deze hoge dagelijkse doses mogen niet langer dan 3 maanden gegeven worden.

Pediatrische patiënten

Dapson Tiofarma 100 mg tabletten zijn niet in alle gevallen toereikend voor kinderdosering.

De dosering dient door een ervaren kinderarts te worden vastgesteld aan de hand van het standaard nomogram op geleide van het gewicht of (beter) het lichaamsoppervlak.

In de literatuur wordt voor kinderen een normdosering aangehouden van 1,0 tot 1,5 mg dapson per kg lichaamsgewicht.

BIJ DERMATITIS HERPETIFORMIS*Volwassenen*

50 mg (= ½ tablet) 3 tot 4 maal per dag (= 24 uur)

Bij patiënten met hoge acetyleringssnelheid kan een dosisaanpassing (dus hogere aanvankelijke dosering tot 400 mg per dag) nodig zijn. Dosering geleidelijk reduceren tot een onderhoudsdosis van 50 mg daags zo snel mogelijk na het optreden van respons. Sterke verlaging van de onderhoudsdosering of het stoppen ervan is mogelijk bij een strikt glutenvrij dieet.

Bij bestaande of door de behandeling ontstane nier- en/of leverfunctiestoornissen, waarbij de klaring van dapson wordt vertraagd, lijkt dosering op geleide van bloedspiegelbepalingen aangewezen. Bij deze patiënten kan frequentere controle van het bloedbeeld nodig zijn.

Pediatrische patiënten

Hetgeen bij LEpra staat vermeld met betrekking tot de dosering, geldt ook hier.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

De andere contra-indicaties zijn:

- ernstige anemie
- ernstige glucose-6-phosfaat dehydrogenase (G6PD)-deficiëntie
- acute porfyrie

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Dapson Tiofarma 100 mg dient met voorzichtigheid te worden toegepast bij patiënten met licht tot matig ernstige G6PD-deficiëntie (de ernstige vorm is een contra-indicatie, zie betreffende rubriek), bij patiënten met hart- en longziekten en bij patiënten met lever- of nierfunctiestoornissen.

Vanwege de toename van secundaire en primaire resistentie tegen dapson wordt monotherapie ontraden.

Aanbevolen wordt periodiek bloedbeeldcontrole uit te voeren: de eerste maand wekelijks, dan gedurende 6 maanden maandelijks en daarna 2 maal per jaar. Wanneer een significante reductie van leukocyten, trombocyten of haematopoiesis optreedt, dient de toediening van Dapson Tiofarma 100 mg gestaakt te worden en de patiënt intensief gevolgd te worden.

Toxische hepatitis en geelzucht zijn gerapporteerd in het begin van de therapie. Hyperbilirubinemie kan vaker optreden bij patiënten met G6PD-deficiëntie. Aanbevolen wordt om, indien mogelijk, de leverfunctie te controleren. Wanneer deze abnormaal is, dient met toediening van Dapson Tiofarma 100 mg gewacht te worden totdat de oorzaak van de abnormaliteit is vastgesteld.

Patiënten met G6PD-deficiëntie, met methemoglobine reductase deficiëntie of met hemoglobine M. zijn hemolysegevoelige risicogroepen. Deze reactie is vaak aan de dosis gerelateerd. Dapson Tiofarma 100 mg dient met voorzichtigheid aan deze patiënten te worden toegediend.

Dit geldt tevens voor patiënten die andere middelen gebruiken waardoor hemolyse kan ontstaan en voor patiënten die lijden aan een infectie of een diabetische ketose waardoor hemolyse kan ontstaan.

Leprareacties zijn plotselinge veranderingen in de klinische activiteit die optreden bij de behandeling van lepra; ze worden in twee groepen ingedeeld:

Type 1 (reversibele reactie; achteruitgang) kan optreden bij "borderline" of tuberculeuze lepra-patiënten, vaak spoedig nadat met de chemotherapie is begonnen; aangenomen wordt dat dit voortkomt uit een reductie in de hoeveelheid antigenen. De patiënt heeft een verhoogd vertraagde hypersensibiliteit respons op een overgebleven infectie die leidt tot zwelling (reversibel) van bestaande huid- en zenuwlaesies. Wanneer dit ernstig is, of wanneer een neuritis aanwezig is, dan moeten grote doses steroïden toegediend worden en dient de patiënt in het ziekenhuis opgenomen te worden. In het algemeen dient de anti-lepra behandeling voortgezet te worden om de reactie te onderdrukken, waarbij gebruik kan worden gemaakt van analgetica, steroïden of door middel van chirurgische decompressie van de gezwollen zenuwstammen.

Type 2 (erythema nodosum leprosum, ENL, lepromateuze leprareactie) treedt meestal op bij lepromateuze patiënten en bij kleine aantallen "borderline" patiënten. Ongeveer 50% van de behandelde patiënten vertoont deze reactie in het eerste jaar. De voornaamste klinische verschijnselen zijn koorts en erythemateuze, pijnlijke huidknobbeltjes, soms gepaard gaande met malaise, neuritis, orchitis, proteïnurie, zwelling van gewrichten, iritis, epistaxis of depressie. Huidaandoeningen kunnen pustuleus of ulcerus worden. Histologisch gezien is er een vasculitis met een intens polymorfonucleair infiltraat. Aangenomen wordt dat opgeslagen, circulerende immuun complexen de oorzaak zijn van de reactie.

Wanneer de reacties ernstig zijn, dient de patiënt in het ziekenhuis opgenomen te worden. In het algemeen wordt de leprabehandeling voortgezet. Om de reacties te onderdrukken worden analgetica, steroïden en andere middelen (bijvoorbeeld clofazimine) toegepast.

Dit product bevat de hulpstof lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Rifampicine verlaagt zeven- tot tienmaal de dapson spiegels door versnelling van de plasmaklaring. Deze interactie heeft op het uiteindelijke therapeutische effect waarschijnlijk geen invloed.

Foliumzuur-antagonisten, zoals pyrimethamine en sulfonamiden, kunnen de kans op het optreden van hematologische bijwerkingen vergroten. Wekelijks gecombineerd gebruik heeft agranulocytose veroorzaakt gedurende de tweede en derde maand van de behandeling.

Para-aminobenzoëzuur kan het effect van dapson tegenwerken door te interfereren met het primaire werkingsmechanisme.

Geactiveerde kool kan de absorptie en de enterohepatische kringloop van dapson verminderen.

Probenecide verlaagt de excretie van dapson via de urine, terwijl de plasmaconcentraties worden verhoogd.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen of beperkte gegevens over het gebruik van dapson tijdens de zwangerschap. Dierstudies zijn niet toereikend wat betreft reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3).

Lepra

Vanwege exacerbatie van lepra tijdens de zwangerschap wordt door de WHO aanbevolen de therapie ook tijdens de zwangerschap niet te onderbreken.

Dermatitis herpetiformis

Als voorzorgsmaatregel heeft het de voorkeur dapson niet te gebruiken tijdens de zwangerschap.

Borstvoeding

Dapson en/of metabolieten worden uitgescheiden in de moedermelk. Bij de zuigeling kunnen hierdoor hemolytische reacties optreden. Gedurende het gebruik van dapson dient geen borstvoeding te worden gegeven.

Vruchtbaarheid

Dierproeven tonen aan dat dapson zowel de structuur als de functie van de testis en epididymis negatief kan beïnvloeden, wat kan leiden tot reproductieve stress en verminderde fertiliteit bij mannelijke ratten.

Echter, in een studie van 56 onbehandelde mannen met lepra, zijn bij 43% van de mannen diverse afwijkingen van de testis en semen aangetoond. Derhalve is een rol van de onderliggende ziekte bij het optreden van infertiliteit bij mannen niet uit te sluiten.

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

Gedurende het gebruik van Dapson Tiofarma 100 mg kunnen het reactievermogen en het gezichtsvermogen verminderd zijn. Hiermee dient rekening te worden gehouden bij deelname aan het verkeer, het bedienen van machines en dergelijke.

4.8 Bijwerkingen

De frequenties zijn als volgt gedefinieerd:

Zeer vaak ($\geq 1/10$)

Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)

Zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)

Zeer zelden ($< 1/10.000$)

Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Bloed- en lymfestelselaandoeningen:

Zelden: hemolyse (bij G6PD-deficiëntie kan een hemolytische crisis optreden), methemoglobinemie (zelden klinisch relevant bij de lagere doseringen), leukopenie, agranulocytose, ernstige hypo-albuminemie.

Bij een hoge dosering (200-300 mg per dag) treden hemolyse, methemoglobinemie en leukopenie vaak en binnen enkele weken op.

Immuunsysteemaandoeningen:

Dapson-allergie kan voorkomen. Deze begint gewoonlijk 3-6 weken na de start van de therapie met verschijnselen als pruritus, koorts en dermatitis; als dapson-toediening niet direct gestopt wordt dan kunnen reacties als exfoliatieve dermatitis, hepatitis, albuminurie en psychose ontstaan, soms met fatale afloop. De noodzakelijke tegenmaatregelen dienen te worden getroffen. De incidentie van dit syndroom kan 1 per enkele honderden patiënten bedragen. Indien desensibilisatie mogelijk is dient dit te geschieden, bijvoorbeeld bij patiënten met dermatitis herpetiformis, bij leprapatiënten dient vervanging van dapson door andere middelen te worden overwogen.

Zenuwstelselaandoeningen:

Bij een hoge dosering bestaat de kans op een motorische neuropathie die niet altijd reversibel is. Dapson Tiofarma 100 mg toediening dient te worden gestaakt bij het ontstaan van spierzwakte. Dit laatste zal moeilijk te herkennen zijn bij leprapatiënten.

Soms: hoofdpijn, slapeloosheid, psychotische reacties, vertigo, paresthesie.

Maagdarmsstelselaandoeningen:

Soms: misselijkheid, braken, buikpijn, anorexie.

Huid- en onderhuidaandoeningen:

Soms: lupus erythematosus (geïnduceerd door het geneesmiddel), fotosensibiliteit.

Nier- en urinewegaandoeningen:

Soms: proteïnurie, nefrotisch syndroom, renale papillaire necrose.

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:

Soms: wazig zien, tinnitus, koorts, infertiliteit bij mannen (zie rubriek 4.6, Vruchtbaarheid), tachycardie, infectieus mononucleosis-achtig syndroom.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederland Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

De symptomen van accidentele vergiftiging zijn cyanose, misselijkheid en braken, neurologische stoornissen, dyspnoe, geelzucht, nierinsufficiëntie, methemoglobinemie, ernstige hemolytische anemie en coma.

Behandeling bestaat uit maagspoelen onder achterlating van geactiveerde kool en osmotisch laxans.

De optredende methemoglobinemie wordt behandeld met een langzame intraveneuze injectie methyleenblauw 1-2 mg/kg lichaamsgewicht (eventueel herhaald na één uur), gecombineerd met 0,5-2 g ascorbinezuur oraal of als intraveneuze injectie. Bij patiënten met ernstige G6PD-deficiëntie geen methyleenblauw toedienen.

De optredende hemolytische anemie wordt behandeld met wisseltransfusie of het toedienen van rode bloedcellen; de wisseltransfusie verlaagt tevens de circulerende concentratie. Hemodialyse kan worden overwogen. Ondersteunende therapie bestaat uit het toedienen van zuurstof om de optredende hypoxie te verlichten en toediening van vocht om de nierfunctie te handhaven en de eliminatie van dapson te bevorderen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antimycobacterium, ATC-code: J04BA02.

Dapson werkt bacteriostatisch op *Mycobacterium leprae* (de bacil van Hansen).

De bacteriostatische werking berust op remming van de activiteit van het enzym dihydropteroaat synthetase door competitie met para-aminobenzoëzuur. Hierdoor wordt het foliumzuurmetabolisme geremd.

Dapson wordt toegepast bij de behandeling van multibacillaire lepravormen, zoals lepromateuze (LL), "borderline" lepromateuze (BL), "mid-borderline" (BB) lepra en van erythema nodosum leprosum (ENL). Het wordt tevens toegepast bij alle vormen van paucibacillaire lepra.

Het resistentie-percentage bedraagt momenteel, afhankelijk van het endemische gebied, 1-7%.

Na staken van de therapie kan een recidief optreden, met name bij de lepromateuze vorm. Hervatten van de therapie heeft meestal effect omdat er doorgaans geen sprake is van resistentie, maar van persistentie (bacteriën zonder celdeling en met een zeer laag metabolisme).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Dapson wordt na orale toediening snel en bijna volledig geabsorbeerd. Piekplasmaconcentraties worden bereikt in 4 tot 8 uur. Dagelijkse toediening van 200 mg gedurende minstens 8 dagen is noodzakelijk om een plateau plasmaspiegel te bereiken van 0,1 tot 7 µg/ml (gemiddelde waarde 2,3 µg/ml).

Distributie

Eiwitbinding treedt op voor 70% tot 90%. De voornaamste metaboliet, monoacetyl dapson (MADDS), is voor 99% eiwitgebonden.

De enterohepatische circulatie is verantwoordelijk voor de aanzienlijke weefselspiegel 3 weken na het staken van de therapie. Dapson wordt uitgescheiden met de moedermelk.

Biotransformatie

Dapson wordt in de lever geacetyleerd, waarbij de acetyleringsgraad genetisch is bepaald. De plasmahalfwaardetijd varieert van 10 tot 50 uur (gemiddeld 28 uur). Herhaalde bepaling van de dapsonspiegel toont aan dat per individu de klaring constant is. Het dagelijks toedienen van 50 tot 100 mg dapson bij lepra-patiënten leidt tot bloedspiegels boven de voor groeiremming minimaal noodzakelijke waarde, zelfs bij patiënten met een korte halfwaardetijd.

Eliminatie

70-90% van de dosis dapson wordt in de urine uitgescheiden, voornamelijk in de vorm van conjugaten en niet nader geïdentificeerde metabolieten. Slechts 10-20% van de dosis wordt onveranderd in de urine uitgescheiden. De uitscheiding is langzaam en constante bloedspiegels kunnen worden bereikt met de aangegeven dosering.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Dierproeven tonen aan dat dapson zowel de structuur als de functie van de testis en epididymis negatief kan beïnvloeden, wat kan leiden tot reproductieve stress en verminderde fertiliteit, zie rubriek 4.6, Vruchtbaarheid.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

- Lactose
- Magnesiumstearaat
- Maïszetmeel
- Natriumlaurilsulfaat
- Zetmeel, gepregelatineerd.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

5 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Polypropyleen fles met een polyethyleen dop. Een fles bevat 250 tabletten.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

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

Tiofarma B.V.
Benjamin Franklinstraat 5-10
3261 LW Oud-Beijerland

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

RVG 52476



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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 31 december 1992.

Datum van laatste verlenging: 31 december 2012.

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 1 en 7: 15 juli 2020