

RIEMSER



DAPSON-Fatol, 50 mg, compresse

1. DENOMINAZIONE DELMEDICINALE

DAPSON Fatol

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Principio attivo: Dapsone(diaminodifenilsulfone; DDS)

1 compressa dDAPSON-Fatol contiene 50 mgdi dapsone.

Altri ingredienti con effetti noti:

Contiene lattosio monoidrato(vedere paragrafo 4.4).

Per unelenco completo degli altri componenti, vedere la sezione 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

tavoletta

Compressa bianca, rotonda, a loppia faccia con una linea di frattura su un lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Aree di applicazione

In dermatologia, angiologia e immunologia

Dermatosi vescicolari come pemfigo volgare, pemfigo erpetiforme, pemfigo familiare cronico, pemfigoide delle mucose, dermatite erpetiforme.

Una sperimentazione terapeutica con dapsone (DDS) è indicata per le seguenti malattie della pelle se non esiste un'opzione di trattamento a basso rischio:

- nel pemfigoide bolloso (da sola o in associazione con corticosteroidi e immunosoppressori);
- nelle malattie rare come dermatosi pustolose subcorneali, eritema elevato diitinum, granuloma anulare, granuloma facciale, prurigo pigmentosa, policondrite ricorrente. Anche per la psoriasi pustolosa, le iriacutizzazioni bollose, orticarioidi o ulcerative

di eritematoso.

Ci sono risultati isolati e positivi nel trattamento della vasculite e dell'arterite temporale quando i corticosteroidi da soli non sono sufficientemente efficaci.

In reumatologia

Da utilizzare nel trattamento di base dei reumatismi cronici come alternativa ad altri farmaci di base come composti dell'oro, penicillamina o cloroquina.

Per il trattamento della lebbra

Il dapsone è efficace contro l'agente patogeno della lebbra *Mycobacterium leprae* e dovrebbe sempre essere combinato con altri farmaci che agiscono contemporaneamente contro l'agente patogeno della lebbra (la cosiddetta "terapia multifarmaco").

Le linee guida ufficiali per l'uso appropriato degli antimicrobici

sostanze devono essere prese in considerazione quando si utilizza DAP-SON-Fatol.

4.2 Dosaggio e modalità somministrazione

dosaggio

La dose media è di 50 – 100 mg di dapsone (= 1 – 2 compresse) al giorno.

Il dosaggio deve essere adattato in base alla rispettiva area di applicazione nel modo seguente:

Dermatite erpetiforme e altre malattie della pelle menzionate in "4.1 Aree di applicazione":

Inizi con 2 compresse al giorno (=100 mg di dapsone) per una settimana. La dose può quindi essere aumentata a 4 compresse al giorno (=200 mg di dapsone) fino al successo della terapia. Tuttavia, per ogni singolo caso deve essere determinata la dose più bassa possibile. Ciò può essere ottenuto anche combinandolo con i corticosteroidi.

In casi estremi possono essere necessari 300 mg di dapsone al giorno (= 6 compresse) per un breve periodo di tempo.

Se il quadro clinico è accompagnato da sintomi a livello intestinale, una dieta priva di glutine può contribuire al successo della terapia e consentire una riduzione della dose.

Terapia di base per i reumatismi articolari cronici:

Inizi con 1 compressa (= 50 mg di dapsone) al giorno per una settimana e continui la terapia con 2 compresse (= 100 mg di dapsone) al giorno.

Lebbra:

La dose media in questo caso è di 50 – 100 mg di dapsone (=1 – 2 compresse) al giorno.

I giovani di età pari o superiore a 15 anni gli adulti ricevono 100 mg di dapsone al giorno.

I bambini e gli adolescenti di età compresa tra 10 e 14 anni ricevono 50 mg di dapsone al giorno. Per i bambini di età inferiore a 10 anni la dose deve essere adattata al peso corporeo.

Tipologia e durata della domanda

Le compresse vengono deglutite intere con sufficiente liquido (preferibilmente dopo un pasto).

Nella maggior parte dei casi, la dermatite erpetiforme e le altre malattie della pelle sopra menzionate richiedono un trattamento a lungo termine nel corso degli anni. Se si manifestano sintomi di intolleranza, la terapia può essere interrotta e successivamente, ad es. in caso di recidive o peggioramento del quadro clinico, si può riprendere. Un ponte con

I corticosteroidi durante questo periodo possono essere utili. Queste opzioni devono essere determinate individualmente.

Nel trattamento dei reumatismi vengono utilizzati periodi terapeutici diversi (fino a sei), portato avanti per mesi. La necessità di ripetere tali regimi terapeutici dipende dal decorso del singolo caso.

La monoterapia antileprotica con il solo dapsone deve essere effettuata per anni per tutta la vita. Combinandolo con altri antileprotici, il tempo di trattamento può essere notevolmente ridotto.

A seconda della gravità della malattia e del successo della terapia determinata batteriologicamente, ora è possibile utilizzare il dapsone

Nella maggior parte dei casi, l'uso dovrebbe essere interrotto dopo 6 – 12 mesi.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo dapsone o ad uno qualsiasi degli altri componenti del farmaco elencati al paragrafo 6.1

- Ipersensibilità ai sulfamidici, poiché i pazienti con ipersensibilità ai sulfamidici solitamente anche ai sulfoni e quindi anche ai

Dapsone ipersensibile

- grave malattia del fegato

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni

precauzioni per l'applicazione

Nei pazienti con deficit ereditario di glucosio-6-fosfato deidrogenasi (G6PD), il rischio di effetti collaterali indesiderati è significativamente aumentato, motivo per cui questi casi l'uso di DAPSON-Fatol dovrebbe essere evitato. Se l'indicazione è urgente, si deve tentare di utilizzare metà della dose raccomandata (vedere paragrafo 4.8).

DAPSON-Fatol non deve essere utilizzato in pazienti anemici (contenuto di emoglobina inferiore a 10 g/dL). Tuttavia, in casi di estrema urgenza (ad esempio dermatite erpetiforme), può essere inevitabile un tentativo di trattamento sotto stretto controllo, soprattutto dell'emocromo. Se sono disponibili altre opzioni terapeutiche (ad esempio nell'artrite reumatoide cronica), DAPSON-Fatol non deve essere utilizzato se i valori di emoglobina all'inizio del trattamento sono inferiori a 10 g/dL.

Se i valori di emoglobina scendono sotto i 10 g/dL durante la terapia con dapsone, frequente (se necessario ogni giorno) per effettuare controlli. Se i valori di emoglobina sono inferiori a 9 g/dL, si deve prendere in considerazione la sospensione della somministrazione di dapsone; la decisione medica dipende dall'urgenza dell'indicazione del dapsone. I valori iniziali di emoglobina devono essere utilizzati anche quando si decide di interrompere la terapia: un rapido calo di emoglobina da valori iniziali elevati è più grave di un piccolo calo percentuale da valori di emoglobina inizialmente bassi. A causa delle fluttuazioni metodologiche dei risultati di misurazione, in caso di dubbio si consiglia un test a breve termine (vedere sezione 4.8).

Nella metaemoglobinemia grave e persistente può essere necessaria l'interruzione della terapia. Durante il trattamento a lungo termine con dapsone, potrebbe essere necessario accettare un contenuto di metaemoglobina moderatamente aumentato nel sangue. Poiché i lacinosi si verificano nell'intervallo ancora innocuo del 10% di metaemoglobina, è possibile una diagnosi precoce dell'anomalia. Il paziente deve essere informato che qualsiasi colorazione bluastra delle labbra e delle unghie o difficoltà di respirazione deve essere segnalata immediatamente al medico (vedere paragrafo 4.8).



Per i diabetici, l'assunzione di Dapson-Fatol deve essere monitorata. Nei test di laboratorio, dapson-Fatol può dare valori di HbA1c falsamente bassi (valori di zucchero nel sangue a lungo termine) e quindi un buon controllo del metabolismo diabetico.

Il rischio di essere in un'posizione.

Durante l'uso a lungo termine del dapson-Fatol in pazienti con AIDS trattati con zidovudina, i parametri ematologici devono essere monitorati con particolare attenzione (vedere paragrafo 4.5).

Il paziente deve essere informato che se si verificano eruzioni cutanee durante la terapia con dapson-Fatol, il medico deve essere informato immediatamente. Il trattamento deve quindi essere interrotto immediatamente (vedere paragrafo 4.8).

Se è necessario un trattamento durante l'allattamento, l'allattamento al seno deve essere interrotto (vedere paragrafo 4.6).

I pazienti con una intolleranza ereditaria al galattosio, deficit di lattasi o malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere DAPSON-Fatol.

4.5 Interazioni con altri farmaci ed altre interazioni

L'omeprazolo riduce la clearance del dapson-Fatol. Ciò è stato osservato nei caucasici ma non negli asiatici.

Quando dapson-Fatol e probenecid vengono utilizzati contemporaneamente, l'escrezione del dapson-Fatol può essere inibita.

Il trimetoprima aumenta la concentrazione plasmatica e gli effetti avversi del dapson-Fatol.

La clearance orale del dapson-Fatol è aumentata significativamente con la somministrazione concomitante di rifabutina.

La rifampicina può ridurre l'emivita biologica del dapson-Fatol. Finora non ci sono prove che ciò possa avere conseguenze terapeutiche.

Se utilizzato contemporaneamente all'acido ursodesossilico, il dapson-Fatol viene metabolizzato più rapidamente, quindi il suo effetto è ridotto.

La pirimetamina può alterare alcuni parametri farmacocinetici del dapson-Fatol (volume di distribuzione, livelli plasmatici, concentrazioni nella saliva). Il significato è sconosciuto.

I potenziali formatori di metaemoglobina (nitriti, nitriti, sulfamidici, nitroglicerina, nitroprusside-Na, ossido nitrico e anestetici locali come la prilocaina) inibiscono l'enzima metaemoglobina reductasi, che scompone nuovamente la metaemoglobina in emoglobina.

Prima di procedure chirurgiche che utilizzano anestetici locali, il medico deve informare il paziente sull'assunzione di DAPSON-Fatol.

DAPSON-Fatol dovrebbe essere informato. Il contenuto di metaemoglobina nel sangue deve essere determinato prima della procedura. Per procedure pianificate più lunghe, si consiglia di interrompere la somministrazione di DAPSON-Fatol 2-3 giorni prima.

In uno studio, è stato dimostrato che il fluconazolo riduce la formazione del metabolita tossico idrossilammina dapson-Fatol in pazienti affetti da HIV.

Durante l'uso a lungo termine del dapson-Fatol in pazienti affetti da AIDS trattati con zidovudina, i parametri ematologici devono essere monitorati con particolare attenzione. Nel modello murino è stato osservato un aumento della gravità dell'anemia macrocitica causata dalla zidovudina e un'attenuazione della metaemoglobinemia causata dal dapson-Fatol.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Ad oggi l'esperienza sull'uso del dapson-Fatol nelle donne in gravidanza non esiste ed è molto limitata.

Non sono stati condotti studi sugli animali riguardanti la tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

L'uso di DAPSON-Fatol non è raccomandato durante la gravidanza e nelle donne in età fertile che non usano metodi contraccettivi.

Allattamento

Il dapson-Fatol viene escreto nel latte materno. Non si possono escludere effetti sul neonato/bambino allattato al seno.

Si deve decidere se interrompere l'allattamento al seno o evitare il trattamento con DAPSON-Fatol. I benefici dell'allattamento al seno per...

bambino e devono essere presi in considerazione i benefici della terapia per la donna.

Fertilità

Non ci sono dati sulla fertilità.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare e di usare macchinari

DAPSON-Fatol può essere utilizzato anche in alcuni casi. Se utilizzata correttamente, la capacità di reazione può modificarsi a tal punto da compromettere la capacità di partecipare attivamente alla circolazione stradale o di utilizzare macchinari.

4.8 Effetti collaterali

Le informazioni sulla frequenza degli effetti collaterali si basano sulle seguenti categorie:

Vedi tabella a pagina 3

Segnalare sospetti effetti collaterali

Segnalare i sospetti effetti collaterali dopo l'approvazione è di grande importanza. Consente il monitoraggio continuo del rapporto rischio-beneficio del farmaco. Gli operatori sanitari sono invitati a segnalare eventuali effetti collaterali sospetti a questo

Istituto federale per i prodotti farmaceutici e medici
Dip. Farmacovigilanza

Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3
D-53175 Bonn
Sito web: www.bfarm.de

da visualizzare.

4.9 Sovradosaggio

Sintomi di intossicazione

I sintomi dell'intossicazione indotta dal dapson-Fatol sono ben noti. Sono stati osservati dispnea, nausea con vomito, cefalea, cianosi, tachicardia, metaemoglobinemia, sulfemoglobinemia, emolisi, ematuria, insufficienza renale, disturbi neurologici e psichiatrici, cecità e coma. Non sono disponibili informazioni esatte sulle dosi letali. In un caso, 1,4 g di dapson-Fatol hanno causato la morte, in un altro il paziente è sopravvissuto

prendendo 15 g di dapson-Fatol.

In un singolo caso è stata osservata una neuropatia irreversibile con atrofia ottica dopo l'ingestione di circa 10 g di dapson-Fatol.

Trattamento delle intossicazioni

La necessità di una lavanda gastrica per interrompere l'assorbimento del solfone deve essere decisa caso per caso e dopo un'attenta considerazione del rapporto rischio/beneficio.

Somministrazione di carbone attivo ("dialisi intestinale con carbone attivo") ed eventualmente unlassativo (40 ml di soluzione di sorbitolo al 20 - 40%) per diversi giorni.

Accelerazione dell'eliminazione dei sulfonamidi mediante prevenzione dell'insufficienza renale mediante trattamento per infusione (fornitura di quantità sufficienti di liquidi con diuretici e bicarbonato di sodio per alcalinizzare l'urina).

Trattamento della metaemoglobinemia mediante somministrazione endovenosa di 0,2 ml/kg di peso corporeo di una soluzione di blu di metilene all'1% e/o vitamina C (2 g/die).

Emodialisi precoce o emoperfusione in casi di sovradosaggio estremo.

Trasfusione di globuli rossi concentrati ex sanguine trasfusione.

Terapia con ossigeno o ventilazione sotto controllo della pO2.

Trattamento sintomatico (ad esempio Seda-tiva).

Fondamentalmente co-cura neurologica e oftalmologica.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Gruppo farmacoterapeutico:
Agenti per il trattamento della lebbra, codice ATC: J04BA02

Dermatico, codice ATC: D10AX05

Meccanismo d'azione ed effetti farmacodinamici

Il dapson-Fatol è derivato dell'anilina in cui i due gruppi anilina sono legati tra loro tramite un caratteristico gruppo solfone.



Molto spesso ($\geq 1/10$)	Spesso (da $\geq 1/100$ a $\geq 1/10$)	Di tanto in tanto (da $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)	Raramente (da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)	Molto rara ($< 1/10.000$)	Non conosciuto (Frequenza basata sulla disponibilità i dati non possono essere stimati)
Malattie del sangue del sistema linfatico					
	Emolisi (vedi informazioni aggiuntive, c)		Formazione di metaemoglobina (vedi informazioni aggiuntive b, c)	Agranulocia - vedere	Trombocitosi se
Malattie generali erezioni di ipersensibilità					
			Ipersensibilità come la cosiddetta "sindrome da dapsone" (febbre, malessere, eruzioni cutanee, ittero, gonfiore dei linfonodi, mononucleosi, sinofilia, anemia, aumento della formazione di metaemoglobina, colangite, vasculite renale ed epatite singolicasi) (vedere informazioni aggiuntive)		
Malattie del sistema nervoso					
	Mal di testa (vedi informazioni aggiuntive)		neuropatia motoria periferica		
Malattie del tratto gastrointestinale					
	Stomaco pesante, nausea (vedi informazioni aggiuntive)				pancreatite acuta
Malattie della pelle e del tessuto sottocutaneo					
					Eruzioni cutanee (vedi informazioni aggiuntive) Fotosensibilità
Malattie delle vie respiratorie della cavità toracica e del mediastino					
					polmonite eosinofila
Malattie epatiche biliari					
			grave ipoalbuminemia		Aumento del fegato zima
Investigazioni					
					può portare a un falso basso Valori HbA1c

Informazioni aggiuntive

A seconda della sua funzione ereditaria il dapsone viene scomposto (acetilato) rapidamente o lentamente da individui diversi. Non è stata ancora determinata l'influenza sugli effetti o sugli effetti collaterali del dapsone.

a Durante il trattamento con dapsone si verifica emolisi dose-dipendente, che è solubile con una dose giornaliera fino a 100mg (vedere il riferimento al deficit di G6PD nel paragrafo 4.4). Il conseguente calo dei livelli di pigmento nel sangue è particolarmente evidente nelle prime 4 settimane di trattamento, per poi avvicinarsi nuovamente al punto di partenza nelle settimane successive. È necessario il monitoraggio regolare della conta di globuli rossi bianchi (settimanale all'inizio della terapia, una volta al mese dopo alcuni mesi).

^b La metaemoglobina si manifesta come una colorazione blu della pelle. Il sangue umano normalmente contiene una piccola percentuale di metaemoglobina (1% del pigmento totale del sangue o 0,15/dL). Livelli ematici pari o superiori al 10% diventano visibili esternamente come cianosi. Una quantità pari o superiore al 30% di metaemoglobina causa mancanza di respiro quando si verifica metaemoglobinemia acuta a livelli ematici superiori al 75% del pigmento sanguigno totale.

c Gli effetti collaterali che interessano il conteggio dei globuli rossi sono spesso più pronunciati nei bambini e nei pazienti anziani.

d L'ipersensibilità può manifestarsi come la cosiddetta "sindrome da dapsone" - soprattutto in pazienti scarsamente nutriti. Non è dose-dipendente. La sintomatologia clinica suggerisce una malattia infettiva particolare della mononucleosi infettiva. e Il mal di testa si manifesta all'inizio del trattamento e generalmente scompare man mano che si continua a utilizzare il dapsone.

f I disturbi gastrointestinali si verificano precocemente nel trattamento e generalmente si risolvono con un ulteriore utilizzo di dapsone. g Le reazioni di ipersensibilità al dapsone possono manifestarsi anche sotto forma di eruzioni cutanee, con progressione grave in singolicasi.

sono state osservate forme (eritema multiforme o dermatite esfoliativa).

Il paziente deve essere informato che se si verificano eruzioni cutanee durante la terapia con dapsone il medico deve essere informato immediatamente. Il farmaco deve quindi essere sospeso immediatamente.

Il dapsone ha proprietà antibatteriche e, indipendentemente, antinfiammatorie.

Agisce contro batteri e protozoi allo stesso modo dei sulfamidici inibendo la sintesi dell'acido diidrofolico spostando in modo competitivo l'acido para-aminobenzoico dal sito di legame della diidropteroato sintetasi.

Il dapsone è altamente efficace contro il *Mycobacterium leprae*; si ritiene che la concentrazione minima inibente sia nell'ordine dei nanogrammi.

Il dapsone è efficace anche contro i batteri della tubercolosi e gli streptococchi.

Ciò che è importante per la medicina umana è che il dapsone aumenta significativamente l'effetto dell'isoniazide e della protionamide, che, a loro volta,

È possibile una riduzione della dose, soprattutto della Protionamide.

Il dapsone è efficace anche contro *Pneumo-cystis carinii* e contro gli agenti patogeni della malaria. Si presuppone che nei parassitici siano almeno due bersagli del dapsone: in primo luogo si forma un analogo dell'acido diidropterico (al posto dell'acido p-aminobenzoico viene utilizzato il dapsone).



viene incorporato l'acido) e dall'altro enzima diidropterato sintetasi viene inibito. Questi processi possono anche causare interruzioni ad altri sistemi, come ad esempio: diidrofolato riduttasi, il cui compito è catalizzare la conversione dell'acido diidrofolicolo, inutilizzabile per i microrganismi in acido tetraidrofolicolo.

La successiva eliminazione dell'acido tetraidrofolicolo porta infine all'inibizione della sintesi di RNA e DNA.

L'accumulo locale di leucociti polimorfonucleati è caratteristico della dermatite erpetiforme e di alcune malattie della cosiddetta forma reumatica. È noto il ruolo di queste cellule nello sviluppo dell'infiammazione, in particolare attraverso il rilascio ("esplosione respiratoria") di composti dell'ossigeno altamente tossici. Questi principi attivi dell'organismo - ades. B. contro i batteri - può causare danni considerevoli a vari tessuti, ad es. nella dermatite erpetiforme della pelle, nell'artrite reumatoide delle articolazioni, ecc.

Il dapson inibisce il composto citotossico, estremamente attivo, mieloperossidasi-idrogeno-superossido-alogeno e il "burst respiratorio". Inoltre si verifica l'inibizione della reazione di Arthus, la riduzione della reazione dei linfociti alla fitoemoagglutinina, l'inibizione del legame del complemento attraverso la via alternativa della sua attivazione, l'inibizione di diversi sistemi enzimatici lisosomiali e l'inibizione del legame del leucotriene B₄ con il suo specifico recettore descritto per il dapson. Dapson può anche eliminare gli intermedi reattivi dell'ossigeno.

Sono stati documentati singoli casi di successo terapeutico nell'acne, nel morbo di Crohn, nel morbo di Behçet e nel sarcoma di Kaposi e indicano la creazione di un equilibrio immunologico come una proprietà importante del dapson.

Il dapson ha mostrato anche proprietà analgesiche e antipiretiche in modelli di infiammazione negli animali da esperimento.

Meccanismo di resistenza

Il meccanismo di resistenza del *Mycobacterium leprae* al dapson non è completamente compreso. Si ritiene che le mutazioni nel gene *IP1*, che codifica per la diidropterato sintetasi, siano responsabili della resistenza al dapson.

Situazione di resistenza

Non esistono nuovi dati completi sull'attuale situazione globale della resistenza al *Mycobacterium leprae*. In linea di principio, *M. leprae* è sensibile al dapson. Tuttavia, la resistenza al dapson si osserva nelle regioni ad alta prevalenza. Sono stati riportati tassi di resistenza finali dell'80% per le recidive (resistenza secondaria) e finali del 40% per i ceppi non trattati (resistenza primaria).

La resistenza al dapson dovuta alla monoterapia con dapson è comune motivo per cui il dapson dovrebbe sempre essere combinato con altri farmaci che agiscono contro l'agente patogeno della lebbra. La sanità mondiale

L'organizzazione OMS raccomanda la combinazione di dapson con clofazimina e rifampicina. Tuttavia, si osserva resistenza al dapson, anche se la sua prevalenza non è nota poiché esistono solo pochi studi su di essa.

Inoltre, quando si tratta di lebbra si dovrebbe sempre chiedere consiglio agli esperti.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

assorbimento

Secondo studi sulla lebbra e sulla dermatite erpetiforme, il dapson viene assorbito quasi completamente (70-80%) dopo somministrazione orale. I valori plasmatici di picco vengono raggiunti dopo 2 - 6 ore. Dopo 100 mg di dapson per via orale, la media è di 1,7 mg per litro dopo una singola dose, 3,3 mg per litro nello "stato stazionario" e scendono a 0,7-1,8 mg per litro dopo 24 ore.

È stato dimostrato che il dapson ha una circolazione enteroepatica nelle scimmie. Ciò spiega perché la somministrazione orale di carbonattivo può essere efficace anche per l'intossicazione da dapson nell'uomo.

La biodisponibilità di DAPSON-Fatol è stata esaminata su soggetti umani. Sono stati riscontrati valori che corrispondono ai valori riportati in letteratura. Le donne partecipanti al test hanno mostrato in media livelli sierici di dapson leggermente più alti.

distribuzione

Il dapson è legato per il 70-90% alle proteine plasmatiche. La sua diffusione nei vari organi e tessuti è buona e i valori raggiunti corrispondono approssimativamente alla concentrazione sierica. Il dapson può anche penetrare all'interno delle cellule dei fagociti.

Metabolizzazione

Il dapson è acetilato nel fegato; come con l'isoniazide e i sulfamidici, esistono acetilanti e veloci geneticamente fissati. Il metabolita principale è il monoacetil dapson. Il significato clinico del tasso o del tasso di acetilazione è probabilmente basso.

L'altra importante via metabolica del dapson è la sua idrossilazione. È importante perché si ritiene che la dapson monoidrossilamina sia responsabile degli effetti collaterali ematologici del dapson.

escrezione

L'emivita biologica del dapson è relativamente lunga, in media circa 20 ore con un intervallo compreso tra 14 e 83 ore. In generale, circa il 90% di una dose orale di 100 mg viene completamente escreto dopo circa 9 giorni, ma dopo trattamento prolungato con dapson il principio attivo può essere rilevato fino a 35 giorni dopo l'ultima dose. Le spiegazioni per questa lunga emivita e i tempi di escrezione sono l'elevata legame con le proteine plasmatiche e la circolazione enteroepatica (vedi sopra). Tuttavia non vi è alcun accumulo rilevante.

Circa il 90% del dapson viene escreto attraverso i reni in quantità significative sotto forma di metaboliti e circa il 10% nelle feci.

Dapson è stato rilevato nel latte materno.

Linearità

I livelli ematici massimi sembrano essere proporzionali alla dose di dapson nell'intervallo 50-300 mg.

Farmacocinetica in particolare gruppi dipazienti

Funzionalità renale e/o epatica compromessa

Non sono disponibili studi sulla farmacocinetica del dapson in pazienti con funzionalità renale e/o epatica compromessa.

Bambini

La farmacocinetica del dapson è stata studiata in bambini con sistema immunitario compromesso fino a 12 anni di età.

Dosi orali di 1 mg/kg di dapson nei bambini portano alle concentrazioni sieriche massime dopo 1-4 ore, come quelle raggiunte negli adulti dopo una dose di 50 mg. L'eliminazione segue una cinetica del primo ordine e l'emivita di eliminazione corrisponde approssimativamente ai valori misurati negli adulti. La clearance orale del dapson è aumentata nei bambini di età inferiore ai 2 anni rispetto ai bambini più grandi.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Dagli studi sulla tossicità cronica non sono risultati che facciano sospettare che nell'uomo possano verificarsi effetti collaterali precedentemente sconosciuti.

In un sistema di test batterico (test Ames), il dapson non è risultato genotossico. Negli studi in vitro sui linfociti umani, è stato osservato un aumento del numero di aberrazioni cromosomiche ad alte concentrazioni. A dosi molto elevate, significativamente superiori alla dose terapeutica umana, il dapson è risultato mutagenico nel test del micronucleo nei topi.

Negli studi sui topi non è stato osservato alcun effetto cancerogeno. Nei ratti a dosi elevate di dapson hanno portato ad un aumento della formazione di tumori (milza, peritoneo, tiroide). Poiché i risultati positivi sulla genotossicità e sul potenziale cancerogeno si verificano solo a concentrazioni molto elevate

o sono stati osservati dosaggi, la rilevanza per l'uso terapeutico non è molto probabile, ma non può nemmeno essere completamente esclusa.

Non sono stati condotti studi sperimentali sull'influenza del dapson sullo sviluppo embrionale e postnatale.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli altri ingredienti

Copovidone, crosopovidone, magnesio stearato (Ph. Eur.) [vegetale], lattosio monoidrato, cellulosa microcristallina, biossido di silicio altamente disperso, calcio idrogeno fosfato diidrato

**6.2 Incompatibilità**

Non conosciuto.

6.3 Periodo di validità

3 anni

Le compresse di DAPSON-Fatol non devono più essere utilizzate dopo la data di scadenza riportata sulla confezione.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede particolari condizioni di conservazione.

6.5 Tipo e contenuto del contenitore

Blister in PVC/alluminio
OP di 25 compresse
OP di 50 compresse
OP di 100 compresse
AP di 500 compresse

6.6 Precauzioni speciali per l'eliminazione

I medicinali non utilizzati o materiali di scarto devono essere smaltiti in conformità con le disposizioni nazionali.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE

RIEMSER Pharma GmbH
Alla Settimana 7
17493 Greifswald – Isola d'Riems
telefono +49 30 338427-0
fax +49 38351 308
e-mail info@RIEMSER.com

8. NUMERO DI OMOLOGAZIONE

5829.00.00

9. DATA DI RILASCIO DELL'APPROVAZIONE/RINNOVO DELL'APPROVAZIONE

Concessione dell'approvazione:
1 luglio 1985

Proroga dell'approvazione: 28
febbraio 2013

10. STATO DELLE INFORMAZIONI

Gennaio 2015

11. DEFINIZIONE DI VENDITA

Richiede una prescrizione

Requisito centrale per:

Red List Service GmbH

Servizio informativo specializzato

Mainzer Landstrasse 55

60329 Francoforte