ESTEVE

Dapson-Fatol®, 50 mg, Tabletten

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Dapson-Fatol®, 50 mg, Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Wirkstoff: Dapson (Diaminodiphenylsulfon; DDS)

1 Tablette Dapson-Fatol® enthält 50 mg Dapson.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Lactose-Monohydrat (siehe Abschnitt 4.4).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

Weiße, runde, beidseitig gewölbte Tablette mit Bruchkerbe auf einer Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Dapson-Fatol® wird angewendet bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern. Derzeit verfügbare Daten für die Anwendung bei Kindern werden in Abschnitt 4.2 und 5.2 beschrieben, es kann jedoch keine generelle Empfehlung für eine Dosierung angegeben werden.

In der Dermatologie, Angiologie und Immunologie

Blasenbildende Dermatosen wie Pemphigus vulgaris, Pemphigus herpetiformis, chronisch familiärer Pemphigus, Schleimhautpemphigoid, Dermatitis herpetiformis.

Ein Therapieversuch mit Dapson (DDS) ist bei folgenden Hauterkrankungen bei fehlender risikoärmerer Behandlungsmöglichkeit angezeigt:

- beim bullösen Pemphigoid (allein oder in Kombination mit Kortikoiden und Immunsuppressiva);
- bei seltenen Erkrankungen, wie subcorneale pustulöse Dermatosen, Erythema elevatum diutinum, Granuloma annulare, Granuloma faciale, Prurigo pigmentosa, rezidivierende Polychondritis. Außerdem bei Psoriasis pustulosa, bullösen, urticariellen oder ulcerösen Exazerbationen des Erythematodes.

Einzelbefunde über positive Behandlungsergebnisse liegen vor bei Vaskulitiden und bei Arteriitis temporalis, wenn Kortikoide allein nicht ausreichend wirksam sind.

In der Rheumatologie

Zur Anwendung für die Basisbehandlung des chronischen Gelenkrheumatismus als Alternative zu anderen Basistherapeutika wie Goldverbindungen, Penicillamin oder Chloroquin.

Zur Leprabehandlung

Dapson ist wirksam gegen den Lepraerreger *Mycobacterium leprae* und soll immer gleichzeitig mit anderen, gegen den Lepraerreger wirkenden Arzneimitteln kombiniert werden (sog. „multi drug therapy").

Die offiziellen Richtlinien für den angemessenen Gebrauch von antimikrobiellen Wirkstoffen sind bei der Anwendung von Dapson-Fatol® zu berücksichtigen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die Durchschnittsdosis beträgt 50 – 100 mg Dapson (= 1 – 2 Tabletten) täglich.

Die Dosierung ist dem jeweiligen Anwendungsgebiet entsprechend in folgender Weise anzupassen:

Dermatitis herpetiformis sowie andere unter „4.1 Anwendungsgebiete" erwähnte Hauterkrankungen:

Man beginnt mit 2 Tabletten pro Tag (= 100 mg Dapson) eine Woche lang. Dann kann auf 4 Tabletten pro Tag (= 200 mg Dapson) gesteigert werden bis zum Eintreten des Therapieerfolges. Es ist aber im Einzelfall die niedrigst mögliche Dosis zu ermitteln. Dies kann auch durch Kombination mit Kortikosteroiden erreicht werden. In Extremfällen können kurzfristig 300 mg Dapson täglich (= 6 Tabletten) erforderlich sein.

Wenn das Krankheitsbild von Symptomen im Darmbereich begleitet ist, kann eine glutenfreie Diät zum Therapieerfolg beitragen und eine Dosisreduzierung ermöglichen.

Basistherapie des chronischen Gelenkrheumatismus:

Man beginnt mit 1 Tablette (= 50 mg Dapson) pro Tag eine Woche lang und führt die Therapie mit 2 Tabletten (= 100 mg Dapson) pro Tag fort.

Lepra:

Hier wird durchschnittlich mit 50 – 100 mg Dapson (= 1 – 2 Tabletten) täglich dosiert. Dabei erhalten Jugendliche ab 15 Jahren und Erwachsene 100 mg Dapson täglich. Kinder und Jugendliche von 10 – 14 Jahren erhalten täglich 50 mg Dapson. Für Kinder unter 10 Jahren muss die Dosis dem Körpergewicht angepasst werden.

Art und Dauer der Anwendung

Die Tabletten werden unzerkaut mit ausreichend Flüssigkeit (am besten nach einer Mahlzeit) eingenommen.

Bei der Dermatitis herpetiformis und anderen oben erwähnten Hauterkrankungen ist in den meisten Fällen eine Dauerbehandlung über Jahre hinweg erforderlich. Beim Auftreten von Unverträglichkeitserscheinungen kann die Therapie unterbrochen und später, z. B. bei Rückfällen oder Verschlechterung des klinischen Bildes, wieder aufgenommen werden. Eine Überbrückung mit Kortikosteroiden in dieser Zeit kann hilfreich sein. Diese Möglichkeiten müssen individuell ermittelt werden.

In der Rheumabehandlung werden Therapieperioden von mehreren (bis zu sechs) Monaten durchgeführt. Die Notwendigkeit der Wiederholung solcher Behandlungskuren ergibt sich aus dem Verlauf des Einzelfalls.

Die antileprotische Monotherapie mit Dapson allein musste jahre- bzw. lebenslang durchgeführt werden. Durch die Kombination mit anderen Antileprotika kann die Behandlungszeit wesentlich verkürzt werden. In Abhängigkeit von der Schwere des Falles und dem bakteriologisch festgestellten Therapieerfolg kann heute die Dapson-Anwendung in den meisten Fällen nach 6 – 12 Monaten beendet werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Dapson oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile des Arzneimittels.
- Überempfindlichkeit gegen Sulfonamide, da Patienten mit Überempfindlichkeit gegen Sulfonamide in der Regel auch gegen Sulfone und damit auch gegen Dapson überempfindlich sind.
- schwere Lebererkrankungen

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Dapson-Fatol® sollte bei Patienten mit Herzerkrankung oder Lungenerkrankung mit Vorsicht angewendet werden.
Während der Behandlung mit Dapson-Fatol® wird eine regelmäßige Untersuchung des Blutbildes empfohlen.
Bei Patienten mit erblichem Mangel an Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase (G6PD), Methämoglobin-Reduktase-Mangel oder mit Hämoglobin M ist das Risiko unerwünschter Nebenwirkungen deutlich erhöht, weshalb in diesen Fällen die Anwendung von Dapson-Fatol® zu vermeiden ist. Bei dringlicher Indikation muss versucht werden, mit der Hälfte der empfohlenen Dosis auszukommen (siehe Abschnitt 4.8).

Bei anämischen Patienten (Hämoglobingehalt unter 10 g/dL) sollte Dapson-Fatol® nicht zur Anwendung kommen. Doch kann bei äußerster Dringlichkeit (z. B. der Dermatitis herpetiformis) ein Behandlungsversuch unter strenger Kontrolle, vor allem des roten Blutbildes, unumgänglich sein. Wenn andere Therapiemöglichkeiten gegeben sind (z. B. bei chronischem Gelenkrheumatismus), sollte Dapson-Fatol® nicht zur Anwendung kommen, falls die Hämoglobinwerte bei Behandlungsbeginn niedriger als 11 g/dL liegen.

Sollten die Hämoglobin-Werte bei einer Dapson-Therapie unter 10 g/dL absinken, so sind häufige (gegebenenfalls tägliche) Kontrollen durchzuführen. Bei Hämoglobin-Werten unter 9 g/dL ist ein Abbruch der Dapson-Applikation zu erwägen, wobei die ärztliche Entscheidung vom Dringlichkeitsgrad der Dapson-Indikation abhängig ist. Auch sind die Hämoglobin-Ausgangswerte für die Entscheidung zum Therapieabbruch heranzuziehen: Ein rasanter Hämoglobin-Abfall von hohen Ausgangswerten wiegt schwerer als ein prozentual geringer Abfall von bereits anfangs niedrigen Hämoglobin-Werten. Wegen der methodisch bedingten Schwankungen der Messergebnisse ist in Zweifelsfällen eine kurzfristige Wiederholungsuntersuchung anzuraten (siehe Abschnitt 4.8).
Bei schwerwiegender und hartnäckiger Methämoglobinämie kann ein Therapieabbruch erforderlich werden. Bei der Dapson-Langzeitbehandlung muss gegebenenfalls ein mäßig erhöhter Methämoglobingehalt des Blutes in Kauf genommen werden.

Da die Cyanose im noch ungefährlichen Bereich von 10 % Methämoglobin in Erscheinung tritt, ist ein frühzeitiges Bemerken der Anomalie möglich. Der Patient muss darauf aufmerksam gemacht werden, eine bläuliche Verfärbung an Lippen und Fingernägeln bzw. eine erschwerte Atemtätigkeit sofort dem Arzt zu melden (siehe Abschnitt 4.8).

Sulfone und Sulfonamide, einschließlich Dapson, können eine Porphyrie hervorrufen bzw. verstärken.

Bei Diabetikern kann die Einnahme von Dapson in Laboruntersuchungen zu falschniedrigen HbA1c-Werten (Langzeitblutzuckerwerten) führen und damit eine gute Kontrolle der diabetischen Stoffwechsellage vortäuschen.

Bei Langzeitanwendung von Dapson bei AIDS-Patienten, die mit Zidovudin therapiert werden, sollten die hämatologischen Parameter besonders sorgfältig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.5).

Der Patient ist darauf aufmerksam zu machen, dass beim Auftreten von Hautausschlägen während der Therapie mit Dapson-Fatol® sofort der Arzt zu informieren ist. Das Mittel muss dann sofort abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.8).

Ist eine Behandlung während der Stillzeit erforderlich, müssen die Hinweise in Abschnitt 4.6 beachtet werden.

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Vor einer Impfung gegen Typhus mit oral verabreichtem Impfstoff sollte die Behandlung mit Dapson seit 4 bis 5 Wochen beendet sein, da sich ein Mangel an Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase (G6PD) bei gleichzeitiger Gabe von Dapson manifestieren kann. Zudem kann die Wirksamkeit des Impfstoffs durch Dapson herabgesetzt werden.

Omeprazol reduziert die Clearance von Dapson. Dies wurde bei Kaukasiern, jedoch nicht bei Asiaten beobachtet.

Bei der gleichzeitigen Anwendung von Dapson und Probenecid kann die Ausscheidung von Dapson gehemmt werden.

Trimethoprim erhöht die Plasmakonzentration und die unerwünschten Arzneimittelwirkungen von Dapson.

Die orale Clearance von Dapson nahm durch gleichzeitige Gabe von Rifabutin signifikant zu.

Die Wirkung von Isoniazid und Protionamid kann durch Dapson deutlich verstärkt werden, was u. a. eine Dosisherabsetzung vor allem von Protionamid ermöglicht.

Rifampicin kann die biologische Halbwertszeit von Dapson reduzieren. Es gibt bisher keine Hinweise, dass dies therapeutische Folgen hätte.

Bei gleichzeitiger Anwendung mit Ursodeoxycholsäure wird Dapson schneller metabolisiert, so dass seine Wirkung verringert wird.

Pyrimethamin kann einige pharmakokinetische Parameter von Dapson (Distributionsvolumen, Plasmaspiegel, Speichelkonzentrationen) verändern. Die Bedeutung ist nicht bekannt.

Potentielle Methämoglobinbildner (Nitrate, Nitrite, Sulfonamide, Nitroglycerin, Nitroprussid-Na, Stickstoffmonoxid und Lokalanästhetika wie Prilocain) hemmen das Enzym Methämoglobin-Reduktase, das Methämoglobin wieder zu Hämoglobin abbaut. Vor operativen Eingriffen unter Verwendung von Lokalanästhetika sollte der Arzt durch den Patienten über die Einnahme von Dapson-Fatol® in Kenntnis gesetzt werden. Eine Bestimmung des Methämoglobingehaltes des Blutes sollte vor dem Eingriff erfolgen. Bei länger geplanten Eingriffen empfiehlt es sich, Dapson-Fatol® 2 bis 3 Tage davor abzusetzen.

In einer Studie konnte gezeigt werden, dass Fluconazol die Bildung des toxischen Metaboliten Hydroxylamin-Dapson bei HIV-infizierten Patienten senkt.

Bei Langzeitanwendung von Dapson bei AIDS-Patienten, die mit Zidovudin therapiert werden, sollten die hämatologischen Parameter besonders sorgfältig überwacht werden. Eine erhöhte Ausprägung der durch Zidovudin verursachten makrozytären Anämie sowie eine Milderung der durch Dapson verursachten Methämoglobinämie wurden im Mausmodell beobachtet.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Dapson-Fatol® bei Schwangeren vor.
Tierexperimentelle Studien in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität wurden nicht durchgeführt (s. Abschnitt 5.3).
Die Anwendung von Dapson während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, wird grundsätzlich nicht empfohlen. Eine Behandlung von schwangeren Patientinnen mit Dapson in der Indikation Lepra kann durch den Arzt in Betracht gezogen werden, da der Nutzen in der Regel die möglichen Risiken überwiegt.

Stillzeit

Dapson wird in die menschliche Muttermilch ausgeschieden. Ein Risiko für das Neugeborene/Kind kann nicht ausgeschlossen werden.
Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Dapson-Fatol® verzichtet werden soll. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

Fertilität

Es liegen keine Daten zur Auswirkung von Dapson-Fatol® auf die Fertilität beim Menschen vor.

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

Dapson-Fatol® kann auch bei bestimmungsgemäßem Gebrauch das Reaktionsvermögen soweit verändern, dass die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt ist.

4.8 Nebenwirkungen

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

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Siehe Tabelle auf Seite 3

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: http://www.bfarm.de

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome der Intoxikation

Die Symptomatik einer Dapson-induzierten Intoxikation ist gut bekannt. Dyspnoe, Übelkeit mit Erbrechen, Kopfschmerzen, Cyanose, Tachykardie, Methämoglobinämie, Sulfhämoglobinämie, Hämolyse, Hämaturie, Nierenversagen, neurologische und psychiatrische Störungen, Erblindung und Koma sind beobachtet worden. Genaue Angaben über letale Dosen sind nicht vorhanden. In einem Fall führten 1,4 g Dapson zum Tode, in einem anderen Fall überlebte der Patient die Einnahme von 15 g Dapson.

In einem Einzelfall wurde irreversible Retinopathie mit optischer Atrophie nach Einnahme von etwa 10 g Dapson beobachtet.

Therapie von Intoxikationen

Über die Notwendigkeit einer Magenspülung zur Unterbrechung der Sulfonresorption muss im Einzelfall und nach gründlicher Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses entschieden werden.

Gabe von Aktivkohle („activated charcoal gut dialysis“) und über mehrere Tage eventuell ein Abführmittel (40 mL 20 – 40%ige Sorbitlösung).

Beschleunigung der Sulfon-Elimination und Prophylaxe eines Nierenversagens mittels Infusionsbehandlung (Zufuhr ausreichender Flüssigkeitsmengen mit Diuretika und Natriumhydrogencarbonat zur Alkalisierung des Urins).

Sehr häufig (≥ 1/10)	Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)	Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)	Sehr selten (< 1/10.000)	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems					
	Hämolyse (s. zusätzliche Informationen[a,c]) Methämoglobin-Bildung (s. zusätzliche Informationen [b,c])	Hämolytische Anämie	Agranulozytose		Thrombozytose
Herzerkrankungen					
		Tachykardie			
Allgemeine Erkrankungen und Überempfindlichkeitsreaktionen					
			Überempfindlichkeit als sog. „Dapson-Syndrom“ (s. zusätzliche Informationen[d])		
Erkrankungen des Nervensystems					
	Kopfschmerzen (s. zusätzliche Informationen[e])		periphere motorische Neuropathie (s. zusätzliche Informationen [g])		
Psychiatrische Erkrankungen					
		Schlaflosigkeit, Psychosen			
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts					
	Magenbeschwerden, Übelkeit (s. zusätzliche Informationen[f])	Anorexie, Erbrechen			akute Pankreatitis
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes					
		Hautausschläge (s. zusätzliche Informationen [h]) Photosensitivität, Pruritus	Makulo-papulöser Ausschlag, Exfoliative Dermatitis, schwere Hautreaktionen einschließlich toxisch-epidermale Nekrolyse und Stevens-Johnson-Syndrom	Fixe Arzneimittelexantheme	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraumes und des Mediastinums					
					eosinophile Pneumonitis
Leber- und Gallenerkrankungen					
		Hepatitis, Ikterus			Erhöhung der Leberenzyme
Stoffwechselstörungen					
		hochgradige Hypalbuminämie			
Untersuchungen					
					kann zu falsch-niedrigen HbA1c-Werten führen

Zusätzliche Informationen

Nach erblich festgelegter Funktion wird Dapson von verschiedenen Individuen schnell oder langsam abgebaut (acetyliert). Ein Einfluss auf Wirkungen oder Nebenwirkungen von Dapson konnte dafür bis jetzt nicht festgestellt werden.

[a] Während der Behandlung mit Dapson kommt es zu einer dosisabhängigen Hämolyse, die bei einer Tagesdosis bis zu 100 mg nur gering ausgeprägt ist (siehe aber den Hinweis auf G6PD-Mangel im Abschnitt 4.4). Der dadurch bedingte Abfall der Blutfarbstoffwerte prägt sich besonders in den ersten 4 Behandlungswochen aus, um sich in den darauf folgenden Wochen wieder dem Ausgangspunkt zu nähern. Eine regelmäßige Kontrolle des roten und des weißen Blutbildes (zu Beginn der Therapie wöchentlich, nach einigen Monaten einmal monatlich) ist erforderlich.

[b] Methämoglobin äußert sich als bläuliche Verfärbung der Haut. Das menschliche Blut enthält normalerweise einen kleinen Anteil von Methämoglobin (1 % des Gesamtblutfarbstoffes bzw. 0,15 g/dL). Blutspiegel von 10 % und mehr machen sich durch Cyanose äußerlich sichtbar. 30 % Methämoglobin und mehr verursachen Atemnot, wenn es zur akut entstandenen Methämoglobinämie kommt. Letale Blutspiegel liegen bei über 75 % des Gesamtblutfarbstoffes.

[c] Die das rote Blutbild betreffenden Nebenwirkungen sind bei Kindern und älteren Patienten oft stärker ausgeprägt.

[d] Eine Überempfindlichkeit kann sich – besonders bei schlecht ernährten Patienten – als sogenanntes „Dapson-Syndrom“ äußern. Es ist nicht dosisabhängig. Die klinische Symptomatologie lässt an eine Infektionskrankheit, insbesondere an infektiöse Mononukleose, denken. Kann nach einer 3- bis 6-wöchigen Therapiedauer auftreten; Symptome sind unter anderem ein stets vorhandener Ausschlag, Fieber, Unwohlsein, Gelbsucht, Lymphdrüsenschwellung, Mononukleose, Eosinophilie, Anämie, verstärkte Methämoglobinbildung, Cholangitis, renale Vasculitis. 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.

[e] Kopfschmerzen treten zu Beginn der Behandlung auf und verschwinden im Allgemeinen im Verlauf der weiteren Dapson-Anwendung.

[f] Gastrointestinale Störungen treten zu Beginn der Behandlung auf und verschwinden im Allgemeinen im Verlauf der weiteren Dapson-Anwendung.

[g] Im Rahmen der Lepra-Erkrankung kann eine periphere Neuropathie auftreten, die allerdings keine Indikation für ein Absetzen von Dapson-Fatol® darstellt.

[h] Der Patient ist darauf aufmerksam zu machen, dass beim Auftreten von Hautausschlägen unter der Therapie mit Dapson-Fatol sofort der Arzt zu informieren ist, da Verlaufsformen bis hin zu den oben genannten schweren Hautreaktionen (u. a. Erythema multiforme oder exfoliative Dermatitis) möglich sind. Das Mittel muss dann sofort abgesetzt werden.

Behandlung der Methämoglobinämie durch intravenöse Gabe von 0,2 mL/kg KG einer 1%-igen Methylenblau-Lösung und/oder Vitamin C (2 g/d). Methylenblau sollte bei Patienten mit Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel nicht angewendet werden, da es bei ihnen nicht wirksam ist.

Frühzeitige Hämodialyse oder Hämoperfusion bei extremen Überdosierungen.

Transfusion von Erythrozytenkonzentraten oder Austauschtransfusion.

Sauerstoff- bzw. Beatmungstherapie unter Kontrolle des pO_2.

Symptomatische Behandlung (z. B. Sedativa).

Grundsätzlich neurologische und ophthalmologische Mitbetreuung.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe:
Mittel zur Behandlung der Lepra, ATC-Code: J04BA02

Dermatikum, ATC-Code: D10AX05

Wirkmechanismus und pharmakodynamische Wirkungen

Dapson ist ein Anilin-Derivat, bei dem die beiden Anilin-Gruppen über eine charakteristische Sulfon-Gruppe miteinander verbunden sind.

Dapson besitzt antibakterielle und, davon unabhängig, antientzündliche Eigenschaften.
Es wirkt gegen Bakterien und Protozoen in derselben Weise wie die Sulfonamide, indem es die Synthese von Dihydrofolsäure hemmt, durch kompetitive Verdrängung der Para-Aminobenzoesäure aus der Bindungsstelle der Dihydropteroat-Synthetase.

Gegen *Mycobacterium leprae* ist Dapson hoch wirksam, die minimale Hemmkonzentration wird im Nanogramm-Bereich vermutet.

Dapson ist auch wirksam gegen Tuberkulosebakterien und Streptokokken.

Für die Humanmedizin ist bedeutsam, dass Dapson die Wirkung von Isoniazid und Protionamid deutlich verstärkt, was u. a. eine Dosisherabsetzung vor allem von Protionamid ermöglicht.

Dapson ist auch wirksam gegen *Pneumocystis carinii* und gegen die Malaria-Erreger. Es wird angenommen, dass es bei den genannten Parasiten mindestens zwei Angriffsziele von Dapson gibt: Einmal kommt es zur Bildung eines Analogons der Dihydropterinsäure (Dapson wird statt p-Aminobenzoesäure eingebaut) und zum anderen wird das Enzym Dihydropteroat-Synthetase gehemmt. Durch diese Vorgänge kann es auch zur Störung anderer Systeme kommen, wie z. B. der Dihydrofolat-Reduktase, deren Aufgabe es ist, die Umwandlung der für die Mikroorganismen unbrauchbaren Dihydrofolsäure zur Tetrahydrofolsäure zu katalysieren.

Der darauf folgende Wegfall der Tetrahydrofolsäure führt schließlich zur Hemmung der RNA- und DNA-Synthese.

Charakteristisch für die Dermatitis herpetiformis und für manche Krankheiten des sogenannten rheumatischen Formenkreises ist die lokale Anhäufung polymorphonukleärer Leukozyten. Die Rolle dieser Zellen bei der Entstehung der Entzündung, besonders durch die Freilassung („respiratory burst") hochtoxischer Sauerstoffverbindungen ist bekannt. Diese Wirkstoffe des Organismus – z. B. gegen Bakterien – können beträchtliche Schäden in verschiedenen Geweben anrichten, so z. B. bei der Dermatitis herpetiformis an der Haut, bei rheumatoider Arthritis an Gelenken usw.

Dapson hemmt die zytotoxisch äußerst aktive Kette Myeloperoxidase-Wasserstoffsuperoxid-Halogenverbindung und den „respiratory burst". Weiter sind eine Hemmung der Arthus-Reaktion, die Herabsetzung der Reaktion von Lymphozyten auf das Phytohämagglutinin, Hemmung der Komplementbindung durch den alternativen Weg seiner Aktivierung, Hemmung mehrerer lysosomaler Enzymsysteme und Hemmung der Bindung von Leukotrien B4 mit seinen spezifischen Rezeptoren durch Dapson beschrieben worden. Dapson kann außerdem reaktive Sauerstoff-Intermediärprodukte abfangen.

Einzelfälle von Therapieerfolgen bei Akne, Morbus Crohn, Morbus Behcet und Kaposi-Sarkom sind belegt und deuten auf die Herstellung eines immunologischen Gleichgewichts als wichtige Eigenschaft des Dapsons hin.

An Entzündungsmodellen bei Versuchstieren zeigte Dapson auch analgetische und antipyretische Eigenschaften.

Resistenzmechanismus

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

Resistenzsituation

Es liegen keine umfassenden neuen Daten zur aktuellen weltweiten Resistenzsituation von *Mycobacterium leprae* vor. Grundsätzlich ist *M. leprae* heute sensitiv gegen Dapson. Es werden jedoch in Regionen mit hoher Prävalenz Resistenzen gegen Dapson beobachtet. Resistenzraten von bis zu 80 % bei Rezidiven (sekundäre Resistenz) und bis zu 40 % bei unbehandelten Stämmen (primäre Resistenz) wurden berichtet.
Dapson-Resistenzen aufgrund einer Dapson-Monotherapie sind verbreitet, weswegen Dapson immer mit anderen, gegen den Lepra-Erreger wirkenden Arzneimitteln kombiniert werden sollte. Die Weltgesundheitsorganisation WHO empfiehlt die Kombination von Dapson mit Clofazimin und Rifampicin. Trotzdem werden Dapson-Resistenzen beobachtet, deren Prävalenz jedoch nicht bekannt ist, da es nur wenige Studien hierzu gibt.
Darüber hinaus sollte für die Therapie der Lepra immer eine Beratung durch Experten angestrebt werden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption
Nach Studien bei Lepra und Dermatitis herpetiformis wird Dapson fast vollständig (70 – 80 %) nach oraler Gabe resorbiert. Plasma-Spitzenwerte werden nach 2 – 6 Stunden erreicht. Sie betragen nach 100 mg Dapson oral im Mittel 1,7 mg pro Liter nach Einzelgabe, 3,3 mg pro Liter im „steady state" und fallen nach 24 Stunden auf 0,7 bis 1,8 mg pro Liter ab.

Beim Affen wurde für Dapson ein enterohepatischer Kreislauf nachgewiesen. Dies erklärt, warum auch bei Menschen die orale Gabe von Aktivkohle bei Dapson-Intoxikation wirksam sein kann.

Die Bioverfügbarkeit von Dapson-Fatol® wurde an menschlichen Probanden untersucht. Dabei wurden Werte gefunden, die den in der Literatur angegebenen Werten entsprechen. Die weiblichen Probanden zeigten durchschnittlich etwas höhere Dapson-Serumspiegel.

Verteilung
Dapson wird zu 70 – 90 % an Plasmaproteine gebunden. Seine Diffusion in verschiedene Organe und Gewebe ist gut und die erreichten Werte entsprechen in etwa der Serumkonzentration. Dapson kann auch ins Zellinnere der Phagozyten eindringen.

Biotransformation
Dapson wird in der Leber acetyliert, wobei es – wie bei Isoniazid und den Sulfonamiden – genetisch fixierte Langsam- und Schnellacetylierer gibt. Der Hauptmetabolit ist Monoacetyl-Dapson. Die klinische Bedeutung der Acetylierungsrate bzw. -geschwindigkeit ist vermutlich gering.
Der andere wichtige Stoffwechselweg von Dapson ist seine Hydroxylierung. Er ist insofern von Bedeutung, da angenommen wird, dass Dapson-Monohydroxylamin für die hämatologischen Nebenwirkungen von Dapson verantwortlich ist.

Elimination
Die biologische Halbwertszeit von Dapson ist verhältnismäßig lang, im Mittel um 20 Stunden mit einer Streuung von 14 bis 83 Stunden. Allgemein werden etwa 90 % einer oralen Dosis von 100 mg vollkommen nach ca. 9 Tagen ausgeschieden, nach Langzeitbehandlung mit Dapson kann der Wirkstoff jedoch bis zu 35 Tage nach der letzten Gabe nachgewiesen werden. Als Erklärungen für diese lange Halbwerts- und Ausscheidungszeit werden die hohe Plasmaproteinbindung und der enterohepatische Kreislauf (siehe oben) angesehen. Zu relevanter Kumulation kommt es aber nicht.

Dapson wird etwa zu 90 % über die Niere mit beträchtlichen Anteilen in Form von Metaboliten und zu etwa 10 % mit dem Stuhl ausgeschieden.

Dapson ist in der Muttermilch nachgewiesen worden.

Linearität/Nicht-Linearität
Die maximalen Blutspiegel scheinen im Bereich von 50 – 300 mg proportional zur Dapson-Dosis zu sein.

Pharmakokinetik bei speziellen Patientengruppen

Eingeschränkte Nieren- und/oder Leberfunktion
Es gibt keine Untersuchungen über die Pharmakokinetik von Dapson in Patienten mit eingeschränkter Nieren- und/oder Leberfunktion.

Kinder
Die Pharmakokinetik von Dapson wurde bei Kindern mit erkranktem Immunsystem bis zum Alter von 12 Jahren untersucht. Orale Dosen von 1 mg/kg Dapson führen bei Kindern nach 1 bis 4 Stunden zu maximalen Serumkonzentrationen wie sie bei Erwachsenen nach einer Dosis von 50 mg erreicht werden. Die Elimination folgt einer Kinetik 1. Ordnung und die Eliminationshalbwertszeit entspricht in etwa den bei Erwachsenen gemessenen Werten. Die orale Clearance von Dapson ist bei Kindern unter 2 Jahren im Vergleich zu älteren Kindern erhöht.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Aus den Untersuchungen zur chronischen Toxizität liegen keine Erkenntnisse vor, die zu dem Verdacht führen, dass beim Menschen bisher unbekannte Nebenwirkungen auftreten könnten.

In einem bakteriellen Testsystem (Ames-Test) erwies sich Dapson nicht als genotoxisch. In in-vitro-Studien an humanen Lymphozyten wurden in hohen Konzentrationen vermehrt Chromosomenaberrationen beobachtet. Bei sehr hoher Dosierung, die deutlich über der humantherapeutischen Dosis lag, war Dapson im Mikronukleus-Test in der Maus klastogen.
In Untersuchungen an Mäusen wurde kein karzinogener Effekt gefunden. Bei Ratten führte Dapson in hohen Dosen zu einer vermehrten Tumorbildung (Milz, Peritoneum, Schilddrüse). Da die positiven Befunde zur Genotoxizität und zum karzinogenen Potential nur bei sehr hohen Konzentrationen bzw. Dosierungen gesehen wurden, ist eine Relevanz für die therapeutische Anwendung nicht sehr wahrscheinlich, kann aber auch nicht gänzlich ausgeschlossen werden.

Experimentelle Untersuchungen zum Einfluss von Dapson auf die embryo-fötale sowie postnatale Entwicklung wurden nicht durchgeführt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Copovidon, Crospovidon (Typ A, Ph.Eur.), Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich], Lactose-Monohydrat, Mikrokristalline Cellulose, Hochdisperses Siliciumdioxid, Calciumhydrogenphosphat-Dihydrat

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Dapson-Fatol® Tabletten sollen nach Ablauf des auf der Verpackung angegebenen Verfalldatums nicht mehr angewendet werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/Aluminium-Blisterpackungen

25 Tabletten
50 Tabletten
100 Tabletten
Klinikpackung mit 500 Tabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Esteve Pharmaceuticals GmbH
Hohenzollerndamm 150 – 151
14199 Berlin
Deutschland
Tel.: +49 30 338427-0
E-Mail: info.germany@esteve.com

8. ZULASSUNGSNUMMER

5829.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 01.07.1985
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 28.02.2013

10. STAND DER INFORMATION

12.2023

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Rote Liste Service GmbH
www.fachinfo.de
Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt