

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

DISULONE 100 au protoxalate de fer
tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá tableta obsahuje 100 mg dapsónu a 200 mg dihydrátu šťaveľanu železnatého.

Pomocná látka so známym účinkom: pšeničný škrob (197,5 mg/tableta).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta.

Žltkavé tablety v tvare štvorlístka, s deliteľnou ryhou v tvare krížika na oboch stranách.
Tableta sa môže rozdeliť na dve alebo štyri rovnaké dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

DISULONE je indikovaný u dospelých a detí na liečbu lepry (Hansenovej choroby), liečbu určitých typov neutrofilnej dermatózy, liečbu atrofickej polychondritídy, liečbu autoimúnnych bulózných dermatóz (dermatitis herpetiformis, lineárna IgA-bulózná dermatóza, pemphigoid mucosae), liečbu bulózneho lupusu a na primárnu a sekundárnu profylaxiu pneumónie *Pneumocystis jirovecii* u pacientov s neznášanlivosťou kotrimoxazolu.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie závisí od závažnosti ochorenia, veku a individuálnej citlivosti. U detí sa nesmie prekročiť dávka 2 mg/kg/deň. Vzhľadom na riziko, vyplývajúce z liekovej formy a spôsobu podávania, sa u detí do 6 rokov odporúča zamiešať dôkladne rozdrvené tablety v tekutine alebo jogurte.

Lepra (Hansenova choroba)

Pri liečbe Hansenovej choroby sa dapsón nikdy nesmie predpisovať samostatne, ale len v spojení s inými antileprotikami, ako napríklad s rifampicínom a klofazimínom.

Dospelí

Dapsón sa zvyčajne podáva v dávke 100 mg (1 tableta) denne.

Pediatrická populácia

Deťom mladším ako 10 rokov alebo s telesnou hmotnosťou <40 kg sa dapsón podáva v dávke 2 mg/kg/deň.

Deťom vo veku 10 až 14 rokov sa podáva dávka 50 mg/deň.

Pre deti staršie ako 14 rokov, pozri dávkovanie pre dospelých.

Kombinácie antileprotík sú rovnaké ako u dospelých, s dávkovaním prispôbeným deťom.

Trvanie liečby má byť 6 mesiacov pre paucibacilárnu lepru a 12 mesiacov pre multibacilárnu lepru.

Primárna a sekundárna profylaxia pneumónie *Pneumocystis jirovecii* u pacientov s neznášanlivosťou kotrimoxazolu

Krížová intolerancia sa vyskytuje u 30 až 40 % pacientov s neznášanlivosťou kotrimoxazolu. Dapsón sa tiež môže užívať v dávke 50 mg/deň v kombinácii s pyrimetamínom (50 mg/týždeň) a s kyselinou listovou.

Dospelí

50 až 100 mg denne.

Deti staršie ako jeden mesiac

2 mg/kg/deň, maximálne 100 mg denne

Rozhodnutie o ukončení liečby závisí od obnovenia imunitného stavu pacienta.

Autoimúnne bulózne dermatózy (*dermatitis herpetiformis*, lineárna IgA-bulózna dermatóza, pemfigoid mucosae), dermatózy sprostredkované neutrofilmi, bulózny lupus

Liečba sa zvyčajne začína na nízkej dávke približne 50 mg/deň a postupne sa zvyšuje. Má sa predpísať najnižšia účinná dávka, dávka 200 mg/deň sa nemá prekročiť.

Nie je možné odporučiť trvanie liečby, pretože závisí od klinického vývoja pacienta.

Pediatrická populácia

V súčasnosti dostupné údaje sú opísané v časti 5.1, ale neumožňujú uviesť odporúčania na dávkovanie.

Atrofická polychondritída

100 až 200 mg denne, podáva sa dlhodobo.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť dapsónu u pediatickej populácie nebola stanovená. V súčasnosti dostupné údaje sú opísané v časti 5.1, ale neumožňujú uviesť odporúčania na dávkovanie.

Osobitné skupiny pacientov

Pacienti s poruchou funkcie pečene alebo obličiek

Dapsón je kontraindikovaný u pacientov so zlyhaním pečene alebo obličiek (pozri časť 4.3).

4.3 Kontraindikácie

Liek je kontraindikovaný v nasledujúcich prípadoch:

- pacienti s precitlivosťou na liečivo alebo ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1
- pacienti s anémiou (hladina Hb nižšia než 9 g/100 ml)
- pacienti s methemoglobinémiou
- pacienti so zlyhaním pečene alebo obličiek.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Je nutné predpísať najmenšiu možnú účinnú dávku.

Pri začatí liečby a pri zmene dávky je nutné dôkladne sledovať klinické a laboratórne ukazovatele

(pozri časť 4.8):

- kompletný krvný obraz (so stanovením počtu retikulocytov) každý týždeň v priebehu prvého mesiaca, potom každý mesiac nasledujúcich 5 mesiacov a následne každé tri mesiace. V prípade významného poklesu erytrocytov, leukocytov alebo krvných doštičiek sa musí liečba zastaviť a pacienta treba sledovať.
- v priebehu prvého mesiaca je nutné raz za týždeň vyhodnotiť methemoglobín. Pri zvýšení methemoglobínémie (nad 7 %) alebo pri klinickej manifestácii (cyanóza) sa musí znížiť dávka.
- po prvom mesiaci liečby a potom každé 3 mesiace sa má skontrolovať funkcia pečene a obličiek a vykonať klinické, neurologické a kožné vyšetrenie. V prípade kožných vyrážok alebo pri zvýšených transaminázach sa má zvážiť prerušenie liečby.
- v prípade imunoalergických reakcií sa musí liečba ukončiť (pozri časť 4.8).

V nasledujúcich prípadoch je potrebná opatrnosť:

- každé zvýšenie dávky si vyžaduje časté monitorovanie.
- v prípade deficitu glukóza-6-fosfátdehydrogenázy alebo ak sa nemohlo vykonať vyšetrenie tohto deficitu, sa má dávka zvyšovať postupne.
- u pacientov s poruchou funkcie pečene alebo obličiek.
- u diabetických pacientov liečených dapsónom hrozí, že hladina glykovaného hemoglobínu bude pod hranicou vyhodnotiteľnosti, čo môže byť buď v dôsledku hemolýzy a/alebo methemoglobínémie vyvolanej dapsónom. V prípade rozdielov medzi hodnotou sérovej glukózy a glykovaného hemoglobínu sa v rámci sledovania diabetu odporúča vyhodnotiť hladiny fruktozamínu.
- u pacientov s nadbytkom železa v súvislosti s prítomnosťou dihydrátu šťaveľanu železnatého v lieku a/alebo s možnou hemolýzou indukovanou dapsónom (pozri časť 4.8) sa majú klinicky monitorovať hladina železa v krvi a funkcia pečene. Vyšetrenia sa majú vykonávať mesiac po začatí liečby a potom v pravidelných intervaloch.
- u pacientov s latentnou porfýriou môže užívanie dapsónu viesť k prepuknutiu symptómov porfýrie. V prípade, že sa symptómy porfýrie objavia, je nutné zvážiť ukončenie liečby (pozri časť 4.8).
- u pacientov s intoleranciou na kotrimoxazol pri začatí liečby, pre riziko skrížených reakcií.
- pri súbežnom používaní dapsónu a rifampicínu je zvýšené riziko methemoglobínémie (pozri časť 4.5). Pri zvýšení dávky dapsónu je potrebné sledovať, či nedochádza k prejavom methemoglobínémie.
- pri súbežnom používaní dapsónu a trimetoprimu je zvýšené riziko hemolytickej anémie, methemoglobínémie a periférnej neuropatie a toxicity trimetoprimu (pozri časť 4.5).
- súbežné používanie s liekmi vyvolávajúcimi agranulocytózu (napr. klozapín) môže zvýšiť riziko agranulocytózy, aj keď rozsah rizika je neznámy (pozri časť 4.5).

DISULONE obsahuje pšeničný škrob. Pšeničný škrob môže obsahovať glutén, ale iba v stopových množstvách. Je veľmi nepravdepodobné, že užívanie tabliet DISULONE môže spôsobiť problémy u ľudí s celiakiou. Pacienti s alergiou na pšenicu nemajú užívať tento liek.

4.5 Liekové a iné interakcie

- Zidovudín: zvýšenie hematologickej toxicity (potenciácia dreňovej toxicity). Je potrebné častejšie kontrolovať krvný obraz.
- Prilokaín: zvýšené riziko methemoglobínémie, najmä u novorodencov. V prípade podávania prilokaínu pacientovi liečenému dapsónom sa má pacient starostlivo sledovať kvôli klinickým prejavom methemoglobínémie, a ak sa vyskytnú príznaky, majú sa prijať príslušné opatrenia.
- Rifampicín: zvýšenie metabolizmu dapsónu vedie k zvýšenému riziku methemoglobínémie (pozri

časť 4.4).

- Trimetoprim: zvýšené riziko toxicity dapsónu (hemolytická anémia, methemoglobinémia, periférna neuropatia) a toxicity trimetoprimu (pozri časť 4.4).
- Iné lieky vyvolávajúce agranulocytózu (napr. klozapín): súbežné používanie môže zvýšiť riziko agranulocytózy, aj keď rozsah rizika je neznámy (pozri časť 4.4).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie je dostatok údajov o teratogénnych účinkoch na zvieratá.

V súčasnosti neexistuje dostatočné množstvo klinických údajov pre odhadnutie možného vzniku malformácií alebo toxického poškodenia plodu dapsónom v prípade, ak sa užíva v priebehu tehotenstva.

Pre nedostatok experimentálnych a klinických údajov sa neodporúča užívanie lieku v priebehu tehotenstva. V nevyhnutnom prípade a po dôkladnom zvážení indikácií je napriek tomu možné pristúpiť k liečbe.

Dojčenie

Dapsón preniká do materského mlieka v nezanedbateľnom množstve. Ak je to možné, ženy užívajúce tento liek sa majú vyhnúť dojčeniu.

Fertilita

K dispozícii nie sú žiadne údaje o účinkoch dapsónu na fertilitu u ľudí a predklinické údaje sú obmedzené (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Nie je známe.

4.8 Nežiaduce účinky

Nežiaduce účinky sú zoradené podľa orgánových systémov a frekvencie výskytu: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$), neznáme (z dostupných údajov).

Poruchy krvi a lymfatického systému:

Časté nežiaduce účinky, ktoré sú závislé od dávky:

U pacientov užívajúcich DISULONE bez ohľadu na dávku sa takmer pravidelne vyskytuje hemolýza, čo dokazujú hladiny haptoglobínu. Hemolytická anémia je menej častá a vyskytuje sa pri dávkach najmenej 200 mg/deň a u osôb s deficitom G6PD už pri dávkach najmenej 50 mg/deň.

Methemoglobinémia sa musí pravidelne vyšetriť na 8. deň liečby.

Neznáme:

Iné hematologické komplikácie: agranulocytóza objavujúca sa predovšetkým počas prvých troch mesiacov liečby, makrocytóza s anémiou alebo bez nej, sulfhemoglobinémia.

Hypoalbuminémia, veľmi zriedkavo postihujúca obličky.

Poruchy imunitného systému:

Zriedkavé nežiaduce účinky, ktoré nie sú závislé od dávky:

DRESS syndróm (vyrážka z liekov s eozinofiliou a systémovými príznakmi) alebo syndróm precitlivenosti: klasický obraz precitlivenosti sa vo väčšine prípadov objavuje počas prvých dvoch mesiacov liečby.

V závažných prípadoch sa objavujú príznaky: hypertermia s tachykardiou, asténia, erytematózne, makulopapulárne, často generalizované kožné erupcie s pruritom, epidermálna ablácia, polyadenopatia, poruchy pečene (potenciálne závažná cytolytická alebo zmiešaná cholestatická hepatitída), granulomatózna hepatitída s neskorým nástupom (napr. hepatický granulóm), hematologické poruchy (leukocytóza, hypereozinofília, hemolytická anémia, horúčkový syndróm), ďalšie viscerálne poruchy: pľúc (intersticiálna pneumopatia), srdca, renálne (vrátane renálnej papilárnej nekrózy), gastrointestinálne (abdominálna bolesť), osteoartikulárne (artralgia, myalgia). Vo veľmi zriedkavých prípadoch sa tieto symptómy pozorovali bez súvislosti s DRESS syndrómom (z precitlivenosti). Vývoj sa zvyčajne zlepšil po prerušení liečby.
Pri postihnutí viscerálnych orgánov však boli opísané aj smrteľné prípady.

Poruchy kože a podkožného tkaniva

Neznáme: pruritus, žihľavka, erythrodermia a fotosenzibilita.

Poruchy metabolizmu a výživy

Neznáme: nadbytok železa, ktorý môže viesť k hepatosideróze a rozvoju porfýrie (pozri časť 4.4)

Poruchy nervového systému

Zriedkavé: prípady axonálnej neuropatie (motorické a/alebo senzorické poruchy) postihujúcej všetky štyri končatiny. Táto neuropatia je vo všeobecnosti po ukončení liečby pomaly reverzibilná ale niekedy definitívna.

Neznáme: bolesť hlavy, podráždenie, manický stav.

Poruchy gastrointestinálneho traktu

Neznáme: hnačka, čierna stolica, nauzea, vracanie.

Poruchy pečene a žľových ciest

Zriedkavé: poškodenie pečene (cholestatická hepatitída, zvýšenie transamináz).

Laboratórne a funkčné vyšetrenia

Neznáme: zvýšený sérový feritín (pozri časť 4.4)

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Klinické príznaky predávkovania značne súvisia s methemoglobinémiou (cyanóza, dyspnoe, atď.) s rizikom kómy pri masívnom užití.

Možno pozorovať aj ďalšie hematologické abnormality ako je hemolytická anémia a sulfhemoglobinémiu.

Liečba musí prebiehať v nemocnici na špecializovaných jednotkách a pozostáva prevažne z ventilácie, vyprázdnenia obsahu žalúdka a/alebo podania aktívneho živočíšneho uhlia.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antituberkulotiká a antileprotiká, liečivá na terapiu lepry
ATC kód: J04BA02

Sulfónový derivát účinkujúci baktericídne a bakteriostaticky na infekciu *Mycobacterium leprae* (Hansenov bacil) s vyhovujúcou bezpečnosťou. Kombinácia so šťaveľanom železa má znížiť riziko hypochrómnej anémie, spojené s dlhodobým užívaním dapsónu.

Pôsobenie na funkciu neutrofilov: inhibícia cytotoxických funkcií polynukleárných buniek a inhibícia aktivity lyzozómov.

Pediatrická populácia

- Atrofická polychondritída: Literatúra uvádza dva prípady recidívy polychondritídy u detí vo veku 11 a 12 rokov liečených dennou dávkou 100 mg dapsónu v kombinácii so systémovými steroidmi. Jeden prípad bol úspešne liečený a v druhom bolo dosiahnuté čiastočné zlepšenie. Avšak, údaje nie sú dostatočné na uvedenie odporúčania na dávkovanie, pozri časť 4.2.
- Autoimúnne bulózne dermatózy (dermatitis herpetiformis, lineárna IgA-bulózna dermatóza, pemphigoid mucosae), dermatózy sprostredkované neutrofilmi, bulózny lupus: Údaje z niekoľkých hlásení z literatúry, popísané nižšie, poskytujú informácie o použití v pediatrii v dermatologických indikáciách, avšak údaje nie sú dostatočné na uvedenie odporúčania na dávkovanie, pozri časť 4.2.
- Bulózny lupus: Literatúra uvádza 14 prípadov pediatrických pacientov vo veku 5 až 17 rokov. Dávky dapsónu boli väčšinou 50 až 100 mg/deň (v rozmedzí 25-200 mg/deň) alebo 1 až 2 mg/kg/deň u pacientov do 12 rokov. Dapsón bol kombinovaný s kortikoidmi a imunosupresívami. Dĺžka liečby buď nebola explicitne uvedená alebo trvala niekoľko mesiacov. V 11 prípadoch viedla liečba k zlepšeniu. Pozorované boli dva neúspechy. V zostávajúcom prípade 17-ročného pacienta sa vyskytla precitlivosť na dapsón.
- Ostatné bulózne ochorenia: Literatúra uvádza 19 pediatrických prípadov, ktoré zahŕňajú najmä lineárnu IgA-bulóznou dermatózu (n=5), bulózny pemphigoid (n=7), *pemphigus vulgaris* (n=4). Pediatrickí pacienti boli vo vekovej skupine od 3 mesiacov do 11 rokov, konkrétne 7 starších detí (7 - 11 rokov), 5 mladších detí (2 - 6 rokov) a 7 dojčiat/batoľiat (3 – 23 mesiacov). Boli použité nasledujúce dávky dapsónu: staršie deti: 25 - 200 mg/deň alebo 1 – 1,5 mg/kg/deň; mladšie deti: 0,5 – 2,5 mg/kg/deň alebo 2-krát 50 mg týždenne; dojčatá/batoľatá: 0,5 – 4 mg/kg/deň alebo 50 mg denne. V 15 z 19 prípadov bolo pozorované zlepšenie. Trvanie liečby bolo od 1 mesiaca až niekoľko rokov. V mnohých prípadoch bol dapsón kombinovaný s kortikoidmi a niekedy s imunosupresívami. U 11-ročného pacienta sa vyskytla precitlivosť na dapsón.
- Dermatózy sprostredkované neutrofilmi: Literatúra uvádza 3 prípady pediatrických pacientov vo veku 4 až 11 rokov. V jednom prípade bol dapsón použitý v dávke 0,5 mg/kg/deň zvýšený počas 4 mesiacov na 2 mg/kg/deň úspešný. V ostatných dvoch prípadoch dávka špecifikovaná nebola, pričom jeden z nich zaznamenal zlepšenie. Dapsón bol kombinovaný s kortikoidmi a imunosupresívami.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Liek sa skoro úplne absorbuje v tráviacom systéme so 70 % až 80 % biodostupnosťou v kyslom prostredí. Maximálne plazmatické koncentrácie nastávajú 1 až 3 hodiny po perorálnom podaní: po požití 100 mg je vrcholová koncentrácia 2 µg/ml krvi (dapsón vo voľnej forme). Dapsón vykazuje lineárnu farmakokinetiku v rámci terapeutického rozsahu.

Distribúcia

Dapsón sa 70 – 90 % viaže na plazmatické proteíny. Dapsón preniká do všetkých biologických tekutín a všetkých tkanív, vrátane placenty. Bol zaznamenaný distribučný objem $0,98 \pm 0,12$ l/kg a $1,53 \pm$

0,52 l/kg. Po užití dennej dávky 100 mg sa dosahuje hladina 2 µg/ml. Vyššie koncentrácie boli zaznamenané v koži a svaloch, ale najmä v pečeni a obličkách.

Biotransformácia

Liek sa metabolizuje acetyláciou v pečeni a prechádza enterohepatálnym cyklom. Dapsón je acetylovaný na MADDS pomocou N-acetyltransferázy v pečeni. Druhý hlavný metabolit je N-hydroxylovaný na dapsón hydroxylamín v pečeni pomocou zmiešaného systému oxidáz za prítomnosti kyslíka a NADPH. Ani jeden neprispieva k terapeutickému účinku lieku. Dapsón nie je prekursor, hoci MADDS môže byť tiež acetylovaný na dapsón a niekoľko hodín po podaní možno dosiahnuť rovnováhu. Uplatňuje sa tiež enterohepatálna cirkulácia nasledujúca po vylúčení voľného lieku žľou, zohľadňujúc predĺžené pretrvávanie v plazme po prerušení podávania lieku.

Eliminácia

Priemerný polčas je 28 hodín (rozsah: 10 až 50 hodín). Liek sa vylučuje predovšetkým močom (70 - 80 %) v rôznych formách (nezmenený dapsón a metabolity). Predpokladá sa, že aktívny tubulárny transport zohráva úlohu, avšak špecifické transportéry neboli identifikované.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Nie sú dostupné žiadne predklinické údaje, ktoré by mohli byť relevantné pre lekára na spoznanie bezpečnostného profilu dapsónu pre schválenú indikáciu, ktoré by neboli zahrnuté v ďalších častiach aktuálneho SPC.

Dostupné sú obmedzené predklinické údaje týkajúce sa reprodukčnej toxicity (US FDA, 2005). Účinky dapsónu na fertilitu a všeobecnú reprodukčnú výkonnosť boli hodnotené na samcoch a samicami potkanov po perorálnych dávkach. Dapsón znížil pohyblivosť spermií pri dávkach 3 mg/kg/deň alebo vyšších. Priemerný počet implantácií embryí a životaschopných embryí bol signifikantne znížený u neliečených samíc spárených so samcami, ktorým bola podaná dávka 12 mg/kg/deň alebo vyšších, pravdepodobne kvôli zníženému počtu alebo účinnosti spermií, čo naznačuje zhoršenie plodnosti. Dapsón nemá účinok na fertilitu samcov pri dávkach 2 mg/kg/deň alebo nižších. Pri podávaní samicam potkanov pri dávkovaní 75 mg/kg/deň 15 dní pred párením a 17 dní po, dapsón znížil priemerný počet implantácií, zvýšil priemernú rýchlosť skorej resorpcie a znížil priemernú veľkosť vrhu. Tieto účinky boli pravdepodobne sekundárnym dôsledkom materskej toxicity.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

pšeničný škrob
stearát horečnatý

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote do 25°C.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

PVC/Al blister

Obsah balenia: 100 alebo 1000 tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francúzsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

42/0233/89-CS

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 31. októbra 1989

Dátum posledného predĺženia registrácie: 28. apríla 2006

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

06/2023