

FACHINFORMATION

(Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

DIPENTUM
250 mg Kapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Wirkstoff: Olsalazin-Natrium

1 Hartkapsel enthält 250 mg Olsalazin-Natrium.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel

Beigefarbene, opake Hartkapsel mit dem schwarzen Aufdruck „DIPENTUM 250 mg“

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Leichte und mittelschwere Schübe der akuten Colitis ulcerosa.

Rezidivprophylaxe der Colitis ulcerosa.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Dosierung mit Einzel- und Tagesgaben

Akute Colitis ulcerosa

In der Regel beträgt die Tagesdosis 6–12 Kapseln (1,5–3 g), verteilt auf 3 Einzelgaben, wobei die Einzelgabe von 1 g nicht überschritten werden soll.

Die Therapie sollte einschleichend mit 2 Kapseln pro Tag begonnen und individuell gesteigert werden. Die Dosierungssteigerung sollte vom behandelnden Arzt festgelegt werden und beträgt im Allgemeinen 2 Kapseln pro Tag.

Wegen der großen Anzahl von Kapseln (250 mg), die täglich genommen werden müssen, empfiehlt es sich, bevorzugt DIPENTUM 500 mg Tabletten einzusetzen.

Rezidivprophylaxe

Morgens und abends je 2 Kapseln zusammen mit der Mahlzeit und ausreichend Flüssigkeit einnehmen. Bei Auftreten einer wässrigen Diarrhöe sollte die Tagesdosis für 3–4 Tage in kleinere Einzeldosen (4 x 1 Kapsel DIPENTUM) aufgeteilt werden.

Für ältere Patienten gelten die gleichen Dosierungsempfehlungen.

DIPENTUM soll nicht bei Kindern angewendet werden, da in dieser Altersgruppe keine ausreichenden Erfahrungen vorliegen.

Art und Dauer der Anwendung

Die Medikation sollte immer zusammen mit einer Mahlzeit und ausreichend Flüssigkeit genommen werden, um so weichen Stühlen bzw. Durchfällen vorzubeugen.

Wenn diese Maßnahme nicht ausreicht, kann für einige Tage zusätzlich Loperamid gegeben oder ein weiterer Therapieversuch mit einem anderen 5-ASA-Präparat vorgenommen werden.

Sollten bei Patienten während der Dosiserhöhung weiche Stühle bzw. Diarrhöen auftreten, kann 2 Tage lang auf die zuletzt tolerierte Dosishöhe reduziert und die Dosis dann wieder gesteigert werden.

Die Langzeitbehandlung muss unter konsequenter Einhaltung der verordneten Dosierung durchgeführt werden. Über die Dauer der Langzeiteinnahme entscheidet der behandelnde Arzt.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen Olsalazin oder andere Salicylate oder einen der sonstigen Bestandteile.

Bestehendes Ulcus ventriculi und Ulcus duodeni.

Schwere Leber- und Nierenfunktionsstörungen, erhöhte Blutungsneigung.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Bei Kindern liegen keine ausreichenden Erfahrungen vor.

Die Überwachung von Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörungen wird empfohlen.

Patienten, die an einer schweren Allergie oder Asthma leiden, sind auf Anzeichen für eine Verschlechterung dieser Erkrankungen zu beobachten.

DIPENTUM sollte unter ärztlicher Kontrolle verabreicht werden. Ein Blut- und Urinstatus sollte vor und während der Therapie nach Ermessen des behandelnden Arztes erhoben werden.

Bei Patienten, die Olsalazin erhalten, wird eine Überwachung der Nierenfunktion durch Bestimmung des Serum-Kreatinins vor der Behandlung, alle 3 Monate im ersten Jahr, alle 6 Monate für die nächsten 4 Jahre und nach 5 Jahren der Behandlung einmal im Jahr empfohlen.

Zur Nierenfunktionsüberprüfung sind die Harnstoff (BUN)- und Kreatinin-Bestimmung im Serum und eine Urin-Sediments-Untersuchung zu empfehlen.

Patienten und ihre Betreuer sollten dazu angeleitet werden, die Symptome einer hämatotoxischen Reaktion erkennen zu können und ihren Arzt unverzüglich zu kontaktieren, wenn Symptome wie Fieber, Halsentzündung, Geschwüre im Mundbereich, blaue Flecken oder Blutungen auftreten.

Beim Auftreten von Durchfällen während der Behandlung muss in jedem Fall der behandelnde Arzt befragt werden. Die vorübergehende Gabe von Loperamid kann hilfreich sein. Zum Ausgleich von großen Flüssigkeitsverlusten sind dem Patienten geeignete Maßnahmen zu empfehlen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die blutzuckersenkende Wirkung der Sulfonylharnstoffe kann verstärkt werden.

DIPENTUM verstärkt möglicherweise die Wirkung von gerinnungshemmenden Mitteln (Cumarinen). Bei gleichzeitiger Verabreichung von Warfarin wurde ein erhöhter Quick-Wert beobachtet.

Die gleichzeitige Gabe von Salicylaten und niedermolekularen Heparinen oder Heparinoiden kann zu einem erhöhten Blutungsrisiko führen, insbesondere zu Hämatomen nach neuroaxialer Anästhesie. Vor Beginn einer Behandlung mit einem niedermolekularen Heparin oder Heparinoid sollten Salicylate abgesetzt werden. Wenn das nicht möglich ist, wird eine engmaschige Überwachung der Patienten auf Blutungen empfohlen.

DIPENTUM verstärkt möglicherweise die Wirkung und Nebenwirkungen von Methotrexat.

Die natriuretische Wirkung von Spironolacton und Furosemid und die urikosurische Wirkung von Probenecid und Sulfinpyrazon kann vermindert werden.

Die tuberkulostatische Wirkung von Rifampicin kann vermindert werden.

Es kann eine Verstärkung von unerwünschten Wirkungen von Glucocorticoiden am Magen möglich sein.

Die gleichzeitige Gabe von Olsalazin und 6-Mercaptopurin oder Thioguanin kann zu einem erhöhten Risiko von Knochenmarksdepression führen. Bei gleichzeitiger Einnahme mit 6-Mercaptopurin wird empfohlen, von beiden Arzneimitteln die niedrigstmögliche Dosis anzuwenden und den Patienten zu überwachen, vor allem auf Leukopenie. Bei gleichzeitiger Einnahme von Thioguanin wird eine sorgfältige Überwachung des Blutbilds empfohlen. In einem Fall ist unter Anwendung von 5-ASA in Kombination mit Azathioprin bzw. Mercaptopurin eine Panzytopenie aufgetreten.

In den ersten sechs Wochen nach einer Windpockenimpfung sollten Salicylate nicht gegeben werden, um eine mögliche Erhöhung des Risikos für die Entwicklung des Reye-Syndroms zu vermeiden.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine ausreichenden und gut kontrollierten Studien bei Schwangeren vor. Tierstudien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit). Olsalazin sollte daher während der Schwangerschaft nur dann verabreicht werden, wenn der mögliche Nutzen für die Mutter das potenzielle Risiko für den Fötus

rechtfertigt. Wenn es das individuelle Krankheitsgeschehen erlaubt, sollte im ersten Drittel und in den letzten 2 – 4 Wochen der Schwangerschaft die Behandlung ausgesetzt werden.

Stillzeit

Geringe Mengen des aktiven Metaboliten von Olsalazin (5-ASA) können in die Muttermilch übergehen. Gesundheitsschädigende Wirkungen (Diarrhöe) wurden bei Säuglingen beobachtet, wenn 5-ASA in der Stillzeit verabreicht wurde. Olsalazin sollte nur dann von stillenden Frauen eingenommen werden, wenn der Nutzen der Behandlung die Risiken überwiegt, oder den Patientinnen sollte geraten werden abzustillen, wenn sie Olsalazin nehmen.

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

Auf Grundlage des pharmakodynamischen Profils und der beobachteten unerwünschten Ereignisse scheint Olsalazin keinen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen zu haben.

4.8 Nebenwirkungen

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig ($\geq 1/10$);

Häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$);

Gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$);

Selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$);

Sehr selten ($< 1/10.000$);

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Die häufigste Nebenwirkung ist Diarrhöe, die meistens von vorübergehender Dauer ist.

Außerdem wurden die folgenden Nebenwirkungen beobachtet:

Herzerkrankungen

Gelegentlich: Tachykardie

Nicht bekannt: Myokarditis, Perikarditis, Herzklopfen

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Gelegentlich: Methämoglobinämie, Granulozytopenie, Thrombozytopenie

Nicht bekannt: aplastische Anämie, hämolytische Anämie, Leukopenie, Eosinophilie, Neutropenie, Panzytopenie

Erkrankungen des Nervensystems

Gelegentlich: Schwindel, Parästhesie

Nicht bekannt: Periphere Neuropathie

Augenerkrankungen

Nicht bekannt: Verschwommenes Sehen

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Gelegentlich: Bronchospasmus, Dyspnoe

Nicht bekannt: interstitielle Lungenerkrankung

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

<i>Häufig:</i>	Diarrhöe, Übelkeit
<i>Gelegentlich:</i>	Erbrechen, Dyspepsie
<i>Sehr selten:</i>	Ausbreitung der Entzündung auf den gesamten Dickdarm (Pancolitis)
<i>Nicht bekannt:</i>	Bauchschmerzen (einschließlich Schmerzen im Oberbauch), Pankreatitis

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

<i>Häufig:</i>	Niereninsuffizienz
<i>Nicht bekannt:</i>	interstitielle Nephritis

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

<i>Häufig:</i>	Ausschlag
<i>Gelegentlich:</i>	allergische Hautreaktionen, Juckreiz, Alopezie, Photosensibilität, Urtikaria
<i>Sehr selten:</i>	LE (Lupus erythematoses) ähnliches Syndrom
<i>Nicht bekannt:</i>	Angioödem

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

<i>Häufig:</i>	Arthralgie
<i>Gelegentlich:</i>	Myalgie

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

<i>Häufig:</i>	Kopfschmerzen
<i>Gelegentlich:</i>	Überempfindlichkeitsreaktionen, Fieber

Leber- und Gallenerkrankungen

<i>Gelegentlich:</i>	erhöhte Leberenzyme
<i>Nicht bekannt:</i>	Hepatitis (einschließlich cholestatischer Hepatitis), erhöhte Bilirubinwerte

Psychiatrische Erkrankungen

<i>Gelegentlich:</i>	Depression
----------------------	------------

4.9 Überdosierung

Der aktuelle Kenntnisstand in Bezug auf Überdosierungen ist eingeschränkt. Zu den möglichen Symptomen einer Überdosierung zählen Übelkeit, Erbrechen und Diarrhöe. Es wird empfohlen, Blutbild, Säure-Basen-Gleichgewicht, Elektrolythaushalt sowie Leber- und Nierenstatus zu überwachen und unterstützende Behandlungen einzuleiten. Es gibt kein spezifisches Antidot für DIPENTUM.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Intestinale Antiphlogistika, Aminosalicylsäure und ähnliche Stoffe, Olsalazin; ATC-Code: A07EC03

Der Wirkmechanismus von Olsalazin-Natrium ist bei unbekannter Ätiologie der Colitis ulcerosa noch nicht völlig geklärt. Weitgehend gesichert ist, dass keine systemische Wirkung vorliegt, sondern eine lokale, d. h. topische Wirkung durch 5-Aminosalicylsäure vom Darmlumen her.

Olsalazin hat eine sekretagoge Wirkung, d. h. es regt dosisabhängig die Darmschleimhaut zur Sekretion von Elektrolyten und Wasser an. Dieser Vorgang beruht auf einer Stimulation der physiologischen Sekretion in der Kryptenregion. Die Epithelzelle selbst wird dabei morphologisch nicht verändert oder geschädigt, der Vorgang ist schnell reversibel.

Die sekretorische Wirkung ist eine Eigenschaft des Olsalazins, das Spaltprodukt, die 5-Aminosalicylsäure, besitzt diese Eigenschaft nicht. Die sekretagoge Nebenwirkung endet mit der bakteriellen Spaltung des Olsalazins im Zökum. In Fällen mit ausgeprägtem Colonbefall/totaler Colitis oder in Fällen schneller Colonpassage kann die Spaltung aber so weit beeinträchtigt sein, dass der sekretagoge Effekt auch im Colon wirksam wird und zusammen mit dem erhöhten Flüssigkeitsvolumen aus dem Dünndarm zur Diarrhöe führt.

Im Tierversuch tritt eine Adaption ein, so dass bei fortgesetzter Gabe die Diarrhöen wieder verschwinden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Im Olsalazin sind zwei Moleküle 5-Aminosalicylsäure über eine Azobrücke verknüpft; im Colon wird es durch bakterielle Azoreduktasen (Bakterienenzyme) in 2 Moleküle der lokal wirksamen 5-Aminosalicylsäure gespalten.

Weniger als 1 % Olsalazin wird beim Menschen resorbiert. Der Rest wird ins Colon transportiert und dort vollständig und schnell biotransformiert.

Der kleine Anteil resorbierten Gesamtmoleküls wird teilweise durch die Niere und Galle ausgeschieden, teilweise zu Olsalazinsulfat konjugiert. Dieser Metabolit wird langsamer durch die Nieren ausgeschieden. Die Halbwertszeit von Olsalazin beträgt 56 Minuten, die des Sulfats 6–10 Tage.

Olsalazin penetriert nicht in rote Blutkörperchen und passiert nicht die Bluthirnschranke oder die Plazenta.

Die 5-Aminosalicylsäure, die durch Spaltung im Colon freigesetzt wird, wird teilweise bereits von den Darmbakterien acetyliert. Bei der Resorption durch die Colonmukosa-Zellen bildet sich weiteres Ac-5-ASA (der Hauptmetabolit). Der geringe Anteil von freiem 5-ASA, der ins Blut gelangt, wird von der Leber acetyliert.

Die Gabe von 2 x 500 mg Olsalazin/Tag führte bei gesunden Probanden im Steady State zu Plasmaspiegeln von 0,8 bis 2,9 µg/ml nach 6 – 9 Tagen. 22 – 33 % der gegebenen Olsalazindosis (1 g resp. 2 g) werden — fast ausschließlich als Acetyl-5-ASA — im Urin, der nicht resorbierte Anteil mit dem Stuhl ausgeschieden.

Bioverfügbarkeit

DIPENTUM wird mit dem Ziel eingenommen, hohe lokale Konzentrationen von 5-Aminosalicylsäure im Lumen des Colons zu erreichen (Wiederauffindungsrate des Gesamtmoleküls im Ileostomaausfluss = 100 %).

Die Bioverfügbarkeit von 5-ASA im Plasma spielt nach heutigem Wissen bei der Colitis ulcerosa keine Rolle, sondern ist unerwünscht.

Wichtig für eine Wirkung bei der Colitis ist die hohe lokale Konzentration am Ort der Entzündung.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Reproduktionstoxikologie

Fertilitätsstudien an der Ratte mit Dosen bis 400 mg/kg KG zeigten keine toxischen Reaktionen und lieferten keine Hinweise auf Fertilitätsstörungen.

Untersuchungen zur Embryotoxizität ergaben keine Anzeichen für ein teratogenes Potential.

Olsalazin zeigte bei Gabe während der Organogenese bei Dosen, die dem 5- bis 20-Fachen der Humandosis entsprachen (100 bis 400 mg/kg), bei schwangeren Ratten fetale Entwicklungstoxizität in Form von reduziertem Gewicht des Fetus, verzögerter Ossifikation und Unreife der fetalen Eingeweide.

Bei trächtigen Kaninchen führten Dosierungen von 50 mg/kg/Tag zu letalen Effekten durch gastrointestinale Blutungen. Bei den überlebenden Muttertieren war die Zahl der lebenden Feten gegenüber der Kontrolle vermindert.

Mutagenität

Ergebnisse aus *in-vitro*- und *in-vivo*-Tests zur Mutagenität lassen kein für den Menschen relevantes mutagenes Potential erkennen.

Kanzerogenität

Kanzerogenitätsstudien an Ratten und Mäusen waren negativ.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kapselinhalt

Magnesiumstearat

Kapselhülle

Gelatine

Titandioxid (E 171)

Zuckercouleur (E 150)

Schwarze Drucktinte

Schellack

Eisenoxide und -hydroxide (E 172)

Propylenglycol

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Weißer Plastikflasche

Packungen mit 100 [N 2] und 300 [N 3] Kapseln

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Atrahs Pharma Netherlands B.V.
Copenhagen Towers,
Ørestads Boulevard 108, 5.tv
DK-2300 København S
Dänemark
Telefon: +44 1268-535200
Telefax: +44 1268-535299

8. ZULASSUNGSNUMMER

7466.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

13.06.1989 / 25.09.2008

10. STAND DER INFORMATION

29.09.2020

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig