

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Dipentum 250 mg kapseli, kova

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kapseli sisältää olsalatsiiminatriumia 250 mg.  
Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Kapseli, kova

*Valmisteen kuvaus:* Vaaleanruskea läpikuultamaton kova liivatekapseli, joka sisältää keltaista jauhetta. Kapselissa on merkintä "Dipentum 250 mg".

### 4. KLIINISET TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Haavainen paksusuolitulehdus.

#### 4.2 Annostus ja antotapa

Kapselit on otettava säännöllisesti heti aterian jälkeen, ja ne on nieltävä kokonaisina. Aloitusannos on 250 mg (1 kapseli) ensimmäisenä hoitopäivänä. Annosta suurennetaan 250 mg:lla (1 kapseli) päivittäin kunnes saavutetaan suositusannos 2 kapselia kahdesti vuorokaudessa (yhteensä 1 g). Jos potilaan tila huononee, annos voidaan suurentaa määrään 2-3 g, joka otetaan 3-4 annoksena vuorokaudessa.

Jos hoidosta johtuvaa ohimenevää vesiripulaa esiintyy, annos pienennetään lähimpään siedettyyn annokseen. Pienennettyä annosta voidaan käyttää muutaman päivän ajan, minkä jälkeen annosta voidaan jälleen suurentaa. Myös annoksen jakamista useampaan antokertaan voidaan kokeilla.

#### 4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys olsalatsiinille tai muille salisylaateille tai apuaineille.

#### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Potilaita, joilla on munuaisten tai maksan toiminnan häiriö, tulee seurata olsalatsiinihoidon aikana.

Potilaita, joilla on vaikea allergia tai astma, tulee seurata näiden sairauksien pahenemisen varalta.

Olsalatsiinia saavien potilaiden munuaisten toimintaa tulee seurata määrittämällä seerumin kreatiniinipitoisuus ennen hoitoa ja hoidon aikana seuraavasti: 3 kuukauden välein ensimmäisen vuoden aikana, 6 kuukauden välein seuraavien 4 vuoden aikana ja kerran vuodessa 5 vuoden hoidon jälkeen.

Potilaita tai heidän hoitajiaan tulee ohjeistaa tunnistamaan hematotoksisiteetin oireet ja neuvoa heitä ottamaan välittömästi yhteyttä hoitavaan lääkäriin, jos ilmenee oireita kuten kuumetta, kurkkukipua, suun haavaumia, mustelmia tai verenvuotoa.

#### 4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Salisylaattien ja pienimolekyylisten hepariinien tai heparinoidien samanaikainen antaminen voi johtaa lisääntyneeseen vuotoriskiin, erityisesti hematoomiin neuroaksiaalisen anestesian jälkeen.

Salisylaattien käyttö tulee lopettaa ennen pienimolekyylisten hepariinien tai heparinoidien käytön aloittamista. Jos tämä ei ole mahdollista, suositellaan potilaiden tarkkaa seuranta vuotoriskin vuoksi.

Varfariinin samanaikaisen käytön yhteydessä on raportoitu pidentynyttä protrombiiniaikaa.

Olsalatsiinin ja 6-merkaptopuriinin tai tioguaaniinin samanaikainen antaminen voi johtaa lisääntyneeseen luuytimen suppression riskiin. Samanaikaisessa käytössä 6-merkaptopuriinin kanssa suositellaan, että käytetään pienintä mahdollista annosta kummastakin lääkkeestä ja potilasta seurataan, erityisesti leukopenian varalta. Samanaikaisessa käytössä tioguaaniinin kanssa suositellaan veriarvojen huolellista seuranta.

Salisylaattien antamista ei suositella 6 viikkoon vesirokko-rokotteen antamisen jälkeen, jotta Reyen oireyhtymän riski ei kasvaisi.

#### 4.6 Raskaus ja imetys

Raskaus:

Olsalatsiinin on osoitettu vaikuttavan haitallisesti sikiön kehitykseen. Sikiöiden painon laskua, luutumisen hidastumista ja sikiöiden sisäelinten kehittymättömyyttä havaittiin, kun tiineille rotille annettiin organogeneesin aikana olsalatsiinia 5–20-kertainen ihmiselle suositeltu annos (100–400 mg/kg).

Valmisteen käytöstä raskaana olevilla naisilla ei ole riittäviä, kontrolloituja tutkimuksia. Olsalatsiinia tulee käyttää raskauden aikana vain, jos mahdolliset hyödyt ylittävät sikiölle mahdollisesti aiheutuvat haitat.

Imetys:

Pieniä määriä olsalatsiinin aktiivista metaboliittia (5-ASA) voi kulkeutua äidinmaitoon. Haitallisia vaikutuksia (ripulia) imeväiselle on raportoitu, kun 5-ASA:a käytettiin imetyksen aikana.

Jollei hoidon hyöty ylitä riskejä, imettävien naisten ei tule käyttää olsalatsiinia tai heitä tulee neuvoa lopettamaan imetys, jos he käyttävät olsalatsiinia.

#### 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Olsalatsiinin farmakodynaamisen profiilin ja raportoitujen haittavaikutusten perusteella olsalatsiini ei näytä vaikuttavan ajokykyyn tai kykyyn käyttää koneita.

#### 4.8 Haittavaikutukset

Esiintymisarvio: hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ); yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); melko harvinainen ( $\geq 1/1\,000$ ,  $< 1/100$ ); harvinainen ( $\geq 1/10\,000$ ,  $< 1/1\,000$ ); hyvin harvinainen ( $< 1/10\,000$ ), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Yleisin haittavaikutus on ripuli, joka on yleensä ohimenevää.

Lisäksi seuraavia haittavaikutuksia on raportoitu.

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat:

*Yleinen:* päänsärky

*Melko harvinainen:* kuume.

Veri ja imukudos:

*Melko harvinainen:* trombosytopenia

*Tuntematon:* aplastinen anemia, eosinofilia, hemolyyttinen anemia, leukopenia, neutropenia, pansytopenia.

#### Ruoansulatuselimistö:

*Yleinen:* ripuli, pahoinvointi

*Melko harvinainen:* oksentelu, ruoansulatushäiriöt

*Tuntematon:* ylävatsakipu, haimatulehdus.

#### Maksa ja sappi:

*Melko harvinainen:* suurentuneet maksaentsyymiarvot

*Tuntematon:* maksatulehdus, bilirubiinin kohoaminen.

#### Iho ja ihonalainen kudος:

*Yleinen:* ihottuma

*Melko harvinainen:* kutina, hiustenlähtö, valoherkkyysreaktio, nokkosihottuma

*Tuntematon:* angioneuroottinen edeema.

#### Sydän:

*Melko harvinainen:* sydämen tiheälyöntisyys

*Tuntematon:* sydänlihastulehdus, sydämentykytys, sydänpussitulehdus.

#### Munuaiset ja virtsatie:

*Tuntematon:* interstitiaalinen nefriitti.

#### Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina:

*Melko harvinainen:* hengenahdistus

*Tuntematon:* interstitiaalinen keuhkosairaus.

#### Luusto, lihakset ja sidekudos:

*Yleinen:* nivelsärky

*Melko harvinainen:* lihassärky.

#### Hermosto:

*Melko harvinainen:* huimaus, tuntoharhat

*Tuntematon:* perifeerinen neuropatia.

#### Psyykkiset häiriöt:

*Melko harvinainen:* masennus.

#### Silmät:

*Tuntematon:* näön hämärtyminen.

## **4.9 Yliannostus**

Yliannostustapauksista on vähän tietoa. Yliannostuksesta mahdollisesti johtuvia oireita ovat pahoinvointi, oksentelu ja ripuli. Verenkuva, happo-emästasapaino, elektrolyytit, maksan ja munuaisten toiminta on syytä tarkistaa ja antaa oireenmukaista hoitoa. Dipentumille ei ole erityistä vastalääkettä.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Suolistotulehdusten lääkkeet, aminosalisyylihappo ja sitä muistuttavat lääkkeet. ATC-koodi: A07EC03.

Olsalatsiini muodostuu kahdesta atsoosidoksella toisiinsa liittyneestä mesalatsiinimolekyylistä. Tämä atsoosidos pilkkoutuu paksusuolen bakteerien vaikutuksesta, jolloin vapautuu kaksi aktiivista

mesalatsiinimolekyyliä. Atsosiidoksen pilkkoutuminen ei riipu pH-arvosta eikä ajasta. Mesalatsiini vaikuttaa suolen limakalvoon paikallisesti, mutta sen vaikutusmekanismia ei ole selvitetty. Mesalatsiinin pääasiallinen vaikutus on luonteeltaan anti-inflammatorinen, sillä se neutraloi vapaita radikaaleja ja vaikuttaa arakidonihapon aineenvaihduntaan.

## 5.2 Farmakokineetiikka

Olsalatsiini kulkeutuu ohutsuolen läpi muuttumattomana. Se ei juuri imeydy. Annoksesta 1-2 % kulkeutuu virtsaan muuttumattomana olsalatsiinina ja suurin piirtein yhtä paljon kulkeutuu sappeen. Olsalatsiiniannoksesta 98 % joutuu paksusuoleen, jossa se hajoaa kahdeksi mesalatsiinimolekyyliksi. Mesalatsiini asetyloituu suolistobakteerien vaikutuksesta suolen limakalvossa sekä maksassa. Mesalatsiinin biologinen hyötyosuus on noin 20 %. Ruoan kera nautittu 1 g:n kerta-annos tuotti seuraavat huippupitoisuudet seerumissa: olsalatsiini 2,3 mikromol/l, mesalatsiini 1,6 mikromol/l ja asetyloitunut mesalatsiini 3,2 mikromol/l. Ei tiedetä, onko asetyloituneella mesalatsiinilla terapeuttista tehoa. Laskimonsisäisen annon jälkeen olsalatsiinin puoliintumisaika verenkierrossa on 0,9 tuntia ja suun kautta annon jälkeen sen keskimääräinen elimistösaoloaika (MRT, mean residence time) on 6,3 tuntia. Asetyloituneen mesalatsiinin MRT on ruoan kera nautitun 1 g olsalatsiinkerta-annoksen jälkeen 30 tuntia. Imeytynyt mesalatsiini ja asetyloitunut mesalatsiini eliminoiduvat pääasiassa munuaisten kautta.

## 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Kun tiineille rotille annettiin organogeneesin aikana olsalatsiinia 100-400 mg/kg (5-20-kertainen ihmiselle suositeltu annos), havaittiin sikiöiden painon laskua, luutumisen hidastumista ja sikiöiden sisäelinten kehittymättömyyttä. Muuta prekliinistä tietoa ei ole.

## 6. FARMASEUTTISET TIEDOT

### 6.1 Apuaineet

*Kapseliydin*  
Magnesiumstearaatti

*Kapselikuori*  
Liivate  
Sokerikulööri (väriaine E150)  
Titaanioksidi (väriaine E171)  
Painomuste (sellakka, musta rautaoksidi E172)

### 6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

### 6.3 Kesto aika

5 vuotta

### 6.4 Säilytys

Säilytettävä huoneenlämmössä (15-25 °C).

### 6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko

Valkoinen, neliskulmainen HDPE-muovipurkki, jossa on kierrekansi (polypropyleenikopolymeeriä).  
Pakkaus koko: 100 kapselia

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

Ei erityisvaatimuksia.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Atnahs Pharma Netherlands B.V.  
Copenhagen Towers,  
Ørestads Boulevard 108, 5.tv  
DK-2300 København S  
Tanska

### **Edustaja**

Atnahs Pharma Nordics A/S  
Copenhagen Towers,  
Ørestads Boulevard 108, 5.tv  
DK-2300 København S  
Tanska

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO**

10654

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

12.2.1992 / 18.4.2007

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

23.08.2022

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Dipentum 250 mg kapsel, hård

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En kapsel innehåller olsalazinnatrium 250 mg.  
För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELSFORM

Kapsel, hård

*Läkemedlets utseende:* Ljusbrun ogenomskinlig hård gelatinkapsel som innehåller gult pulver. Kapseln är märkt ”Dipentum 250 mg”.

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

Ulcerös kolit.

#### 4.2 Dosering och administreringsätt

Kapslarna ska tas regelbundet direkt efter måltid och sväljas hela. Den initiala dosen är 250 mg (1 kapsel) första behandlingsdagen. Dosen ökas med 250 mg (1 kapsel) dagligen upp till rekommenderad dos 2 kapslar två gånger dagligen (totalt 1 g). Vid försämring kan dosen höjas till 2–3 g fördelat på 3–4 doseringstillfällen per dag.

Vid tillfälliga vattniga diarréer orsakade av behandlingen, reduceras doseringen till närmast lägre tolererade dos. Denna lägre dos bör då behållas i några dagar, varefter dosen kan ökas igen. Uppdelning av dosen på flera doseringstillfällen kan också prövas.

#### 4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot olsalazin eller andra salicylater eller mot något hjälpämne.

#### 4.4 Varningar och försiktighet

Patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion ska övervakas under behandlingen med olsalazin.

Patienter med svår allergi eller astma bör följas angående tecken på försämring av dessa tillstånd.

Njurfunktionen hos patienter som får olsalazin ska övervakas genom mätning av serumkreatinin före och under behandlingen enligt följande: var 3:e månad under det första året, var 6:e månad under de följande 4 åren och årligen efter 5 års behandling.

Patienter eller deras vårdare bör lära sig känna igen tecken på hematotoxicitet och bör rådats att kontakta läkare omedelbart om symtom som feber, halsont, sår i munnen, blåmärken eller blödning uppstår.

#### 4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Samtidig administrering av salicylater och lågmolekylära hepariner eller heparinoider kan resultera i en ökad blödningsrisk, i synnerhet hematom efter ryggmärgsbedövning. Salicylater bör sättas ut innan behandling med lågmolekylärt heparin eller heparinoid påbörjas. Om detta inte är möjligt, rekommenderas noggrann uppföljning av patienter avseende blödning.

Ökad protrombintid har rapporterats hos patienter som samtidigt tar warfarin.

Samtidig administrering av olsalazin och 6-merkaptopurin eller tioguanin kan resultera i en ökad risk för myelosuppression. Om 6-merkaptopurin administreras samtidigt, rekommenderas lägsta möjliga dos av vardera läkemedlet samt uppföljning av patienten, särskilt med avseende på leukopeni. Om tioguanin administreras samtidigt, rekommenderas noggrann kontroll av blodstatus.

Salicylater bör inte ges under de första sex veckorna efter vaccinering mot varicella, för att undvika en möjligen ökad risk för utveckling av Reyes syndrom.

#### **4.6 Graviditet och amning**

Graviditet:

Olsalazin har visat sig ha skadlig effekt på fostrets utveckling. Minskad fostervikt, försenad benbildning och omogenhet av fetala visceral organ observerades när olsalazin gavs till dräktiga råttor under organogenesen i doser 5 till 20 gånger högre än dosen rekommenderad till människa (100–400 mg/kg).

Det finns inga adekvata och välkontrollerade studier om användning av läkemedlet hos gravida kvinnor. Olsalazin bör endast användas under graviditet då de potentiella fördelarna uppväger möjliga risker för fostret.

Amning:

Små mängder av olsalazins aktiva metabolit (5-ASA) kan passera över i bröstmjolk. Skadliga effekter (diarré) hos spädbarn har rapporterats när 5-ASA används under amning.

Såvida inte nyttan med behandlingen överväger riskerna bör olsalazin inte tas av ammande kvinnor eller, om olsalazin används, bör patienten rådas till att avbryta amning.

#### **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Baserat på den farmakodynamiska profilen och rapporterade biverkningar verkar olsalazin inte medföra några effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

#### **4.8 Biverkningar**

Frekvensindelning: mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ), vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1000$ ), mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Den vanligaste förekommande biverkningen är diarré, som dock oftast är av övergående natur.

Dessutom har följande biverkningar rapporterats:

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället:

*Vanliga:* huvudvärk

*Mindre vanliga:* feber.

Blodet och lymfsystemet:

*Mindre vanliga:* trombocytopeni

*Ingen känd frekvens:* aplastisk anemi, eosinofili, hemolytisk anemi, leukopeni, neutropeni, pancytopeni.

Magtarmkanalen:

*Vanliga:* diarré, illamående

*Mindre vanliga:* kräkningar, dyspepsi  
*Ingen känd frekvens:* övre buksmärtan, pankreatit.

Lever och gallvägar:

*Mindre vanliga:* förhöjda leverenzymvärden  
*Ingen känd frekvens:* hepatit, förhöjt bilirubin.

Hud och subkutan vävnad:

*Vanliga:* hudutslag  
*Mindre vanliga:* klåda, håravfall, fotosensibilitetsreaktion, urtikaria  
*Ingen känd frekvens:* angioödem.

Hjärtat:

*Mindre vanliga:* takykardi  
*Ingen känd frekvens:* myokardit, hjärtklappning, perikardit.

Njurar och urinvägar:

*Ingen känd frekvens:* interstitiell nefrit.

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum: *Mindre vanliga:* dyspné  
*Ingen känd frekvens:* interstitiell lungsjukdom.

Muskuloskeletala systemet och bindväv:

*Vanliga:* artralgi  
*Mindre vanliga:* myalgi.

Centrala och perifera nervsystemet:

*Mindre vanliga:* yrsel, parestesi  
*Ingen känd frekvens:* perifer neuropati.

Psykiska störningar:

*Mindre vanliga:* depression.

Ögon:

*Ingen känd frekvens:* dimsyn.

## 4.9 Överdoser

Kunskapen om överdosering är begränsad. Möjliga symtom är illamående, kräkningar och diarré. Blodstatus, syra-basbalans, elektrolyter, lever- och njurstatus bör kontrolleras och behandlas symtomatiskt. Det finns ingen specifik antidot mot Dipentum.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel vid intestinala inflammationer, aminosalicylsyra och liknande medel. ATC-kod: A07EC03.

Olsalazin är uppbyggd av två mesalazinmolekyler kopplade med en azo-bindning. Denna azo-bindning spjälkas bakteriellt i kolon varvid två aktiva mesalazinmolekyler frigörs. Denna spjälkning är varken pH- eller tidsberoende. Mesalazin verkar lokalt på tarmmukosan, dock är ej verkningsmekanismen klarlagd.

Den huvudsakliga verkan av mesalazin anses vara av anti-inflammatorisk natur genom neutralisation av fria radikaler och inverkan på metabolismen av arakidonsyra.

### 5.2 Farmakokinetiska egenskaper



Olsalazin passerar tunntarmen oförändrat. Olsalazin absorberas obetydligt, 1–2 % utsöndras i urinen som oförändrat olsalazin, ungefär lika mycket återförs till tarmen via gallan. 98 % av olsalazindosen levereras till kolon där spjälkning till två mesalazinmolekyler sker. Mesalazin acetyleras av tarmbakterier i tarmmukosan samt i levern.

Biotillgängligheten för mesalazin är cirka 20 %. Maximala serumkoncentrationer efter 1 g engångsdos med föda är för olsalazin 2,3 µmol/l, för mesalazin 1,6 µmol/l och för acetylerat mesalazin 3,2 µmol/l. Det är ej känt om acetylerat mesalazin utövar någon terapeutisk effekt. Halveringstid i blod för olsalazin efter intravenös dos är 0,9 timmar och genomsnittlig medelresidenstid (MRT, mean residence time) i kroppen efter oral dos är 6,3 timmar. MRT för acetylerat mesalazin är 30 timmar efter 1 g engångsdos olsalazin med föda. Utsöndringen av absorberad mesalazin och acetylerat mesalazin sker huvudsakligen genom njurarna.

### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Olsalazin givet till dräktiga råttor under organogenesen i doser 5 till 20 gånger högre än dosen given till människa (100 till 400 mg/kg) har visats medföra minskad fostervikt, försenad benbildning och omogenhet av fetala visceral organ. Det finns inga andra prekliniska data.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

*Kapselkärna*

Magnesiumstearat

*Kapselskal*

Gelatin

Sockerkulör (färgämne E150)

Titanoxid (färgämne E171)

Trycksvärta (shellack svart järnoxid E172)

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

5 år

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras i rumstemperatur (15–25 °C).

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

En vit, fyrkantig HDPE-plastburk med skruvlock (polypropylensampolymer). Förpackningsstorlek: 100 kapslar

### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

Inga särskilda anvisningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Atnahs Pharma Netherlands B.V.

Copenhagen Towers,  
Ørestads Boulevard 108, 5.tv  
DK-2300 København S  
Danmark

**Lokal företrädare**

Atnahs Pharma Nordics A/S  
Copenhagen Towers,  
Ørestads Boulevard 108, 5.tv  
DK-2300 København S  
Danmark

**8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**  
10654

**9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

12 februari 1992 / 18 april 2007

**10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

23.08.2022