



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores

DISPOSICIÓN Nº **8415**

BUENOS AIRES 15 DIC 2011

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-017796-10-1 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones QUIMICA ARISTON S.A.I.C. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será elaborada en la República Argentina.

Que de la misma existe por lo menos un producto similar autorizado para su consumo público en el mercado interno de , país integrante del Anexo I del Decreto 150/92.

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16463 y los Decretos 9763/64, 1890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 3º del Decreto 150/92 (T.O. Decreto 177/93).

Que consta la evaluación técnica producida por el Departamento de Registro.

Handwritten signature



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

"2011-Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

DISPOSICIÓN N° 8415

Que consta la evaluación técnica producida por el Instituto Nacional de Medicamentos, en la que informa que el producto estudiado reúne los requisitos técnicos que contempla la norma legal vigente, y que los establecimientos declarados demuestran aptitud para la elaboración y el control de calidad del producto cuya inscripción en el Registro se solicita.

Que consta la evaluación técnica producida por la Dirección de Evaluación de Medicamentos, en la que informa que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos y de prospectos se consideran aceptables y reúnen los requisitos que contempla la norma legal vigente.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcritos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas precedentemente citadas.

Que la Dirección de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, dictamina que se ha dado cumplimiento a los requisitos legales y formales que contempla la normativa vigente en la materia.

Que corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal objeto de la solicitud.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto 1490/92 y del Decreto 425/10.

Por ello;

5,



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

"2011-Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

DISPOSICIÓN Nº **8415**

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º- Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial ARI 115 y nombre/s genérico/s DAPSONE, la que será elaborada en la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite Nº 1.2.1, por QUIMICA ARISTON S.A.I.C., con los Datos Identificatorios Característicos que figuran como Anexo I de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 2º - Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s figurando como Anexo II de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

5. ARTICULO 3º - Extiéndese, sobre la base de lo dispuesto en los Artículos precedentes, el Certificado de Inscripción en el REM, figurando como Anexo III de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 4º - En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO Nº, con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTICULO 5º- Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o

8



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

~~2011~~ Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores

DISPOSICIÓN N° 8415

importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

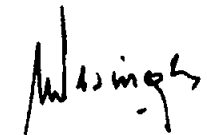
ARTICULO 6° - La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 3° será por cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 7° - Regístrese. Inscríbese en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales al nuevo producto. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente Disposición, conjuntamente con sus Anexos I, II, y III . Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N°:1-0047-0000-017796-10-1

DISPOSICIÓN N°: **8415**

Handwritten signature and arrow pointing to the disposition number.


Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS DE LA ESPECIALIDAD

MEDICINAL INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE

DISPOSICIÓN ANMAT Nº: **8 4 1 5**

Nombre comercial: ARI 115

Nombre/s genérico/s: DAPSONE

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: CORONEL MENDEZ 438/40, WILDE, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

§

Forma farmacéutica: GEL DERMICO.

Nombre Comercial: ARI 115.

Clasificación ATC: D10A.

Indicación/es autorizada/s: está indicado para el tratamiento tópico del acné común o acné vulgaris.

Concentración/es: 5.00 g / 100 g de DAPSONE.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: DAPSONE 5.00 g / 100 g.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

Excipientes: AGUA PURIFICADA C.S.P. 100.00 g, HIDROXIDO DE SODIO 0.40 g,
METILPARABENO 0.20 g, CARBOPOL 940 1.00 g, DIETILENGLICOL
MONOETILETER 25.00 g.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: TOPICA.

Envase/s Primario/s: POMO DE AL CON RECUBRIMIENTO INTERIOR EPOXI
TRANSPARENTE

Presentación: POMOS CON 15 g Y 30 g DE GEL. ENVASES CON 50 Y 100
POMOS.

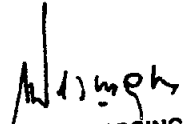
Contenido por unidad de venta: POMOS CON 15 g Y 30 g DE GEL. ENVASES
CON 50 Y 100 POMOS.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: CONSERVAR EN LUGAR SECO; desde: 15°C. hasta:
30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

DISPOSICIÓN N°: **8 4 1 5**


Dr. OTTO A. ORSINGHER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.





Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

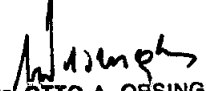
"2011-Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

ANEXO II

TEXTO DEL/LOS RÓTULO/S Y PROSPECTO/S AUTORIZADO/S
DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE

DISPOSICIÓN ANMAT N°

8 4 1 5


Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



"2011-Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente Nº: 1-0047-0000-017796-10-1

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición Nº **8415**, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite Nº 1.2.1. , por QUIMICA ARISTON S.A.I.C., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: ARI 115

Nombre/s genérico/s: DAPSONE

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: CORONEL MENDEZ 438/40, WILDE, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: GEL DERMICO.

Nombre Comercial: ARI 115.

Clasificación ATC: D10A.

Indicación/es autorizada/s: está indicado para el tratamiento tópico del acné común o acné vulgaris.



"2011-Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

Concentración/es: 5.00 g / 100 g de DAPSONE.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: DAPSONE 5.00 g / 100 g.

Excipientes: AGUA PURIFICADA C.S.P. 100.00 g, HIDROXIDO DE SODIO 0.40 g,
METILPARABENO 0.20 g, CARBOPOL 940 1.00 g, DIETILENGLICOL
MONOETILETER 25.00 g.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: TOPICA.

Envase/s Primario/s: POMO DE AL CON RECUBRIMIENTO INTERIOR EPOXI
TRANSPARENTE

Presentación: POMOS CON 15 g Y 30 g DE GEL. ENVASES CON 50 Y 100
POMOS.

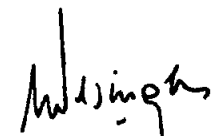
Contenido por unidad de venta: POMOS CON 15 g Y 30 g DE GEL. ENVASES
CON 50 Y 100 POMOS.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: CONSERVAR EN LUGAR SECO; desde: 15°C. hasta:
30°C.

Se extiende a QUIMICA ARISTON S.A.I.C. el Certificado N° **56535**,
en la Ciudad de Buenos Aires, a los _____ días del mes de **15 DIC 2011** de
_____, siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa en el
mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) N°: **8415**


Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

9. Proyecto de rótulos:



**ARI 115
DAPSONE
Gel 5 %**

SOLO PARA USO DERMATOLOGICO
NO APTO PARA USO ORAL, OFTALMICO NI INTRAVAGINAL

Venta Bajo Receta
Industria Argentina

Contenido: 1 pomo conteniendo 15 g

FÓRMULA

Cada 100 g de gel contienen:

Dapsone USP	5,00 g
Excipientes:	
Carbopol 940	1,00 g
Dietilenglicol monoetil eter (NF)	25,00 g
Metilparabeno	0,20 g
Hidróxido de sodio	0,40 g
Agua purificada c.s.p.	100.0 g

ACCIÓN TERAPÉUTICA: Ver prospecto adjunto.

POSOLOGIA: ver prospecto adjunto.

EVITAR EL CONTACTO CON OJOS Y MUCOSAS

Vencimiento:

Nº de lote:

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Forma de conservación: Conservar a temperatura ambiente, entre 15° C y 30° C. No congelar.

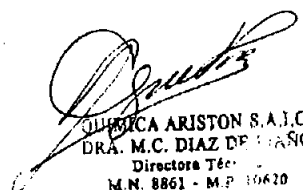
Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado Nº

QUIMICA ARISTON S.A.I.C.

O'Connor 555/59 (1706) Villa Sarmiento. Pdo de Morón, Pcia de Buenos Aires.

Dirección Técnica: María Cristina Díaz de Liaño - Farmacéutica.

El mismo rótulo se utiliza para las presentaciones de 30 g y para envases de 50 y 100 pomos, siendo estos dos últimos de Uso Exclusivo Hospitalario.


QUIMICA ARISTON S.A.I.C.
DRA. M.C. DIAZ DE LIAÑO
Directora Técnica
M.N. 8861 - M.P. 30620

QUIMICA ARISTON S.A.I.C.

8. Proyecto de prospectos y/o información para el paciente.

**ARI 115
DAPSONE
Gel 5 %**

8415

SOLO PARA USO DERMATOLOGICO
NO APTO PARA USO ORAL, OFTALMICO NI INTRAVAGINAL

Venta Bajo Receta

Industria Argentina

Cada 100 g de ARI 115 Gel 5% contiene:

Dapsone USP	5,00 g
Exclipientes:	
Carbopol 940	1,00 g
Dietilenglicol monoetil eter (NF)	25,00 g
Metilparabeno	0,20 g
Hidróxido de sodio	0,40 g
Agua purificada c.s.p.	100.0 g

INDICACIONES Y USO.

ARI 115 GEL 5 % está indicado para el tratamiento tópico del acné común, o acné vulgaris.

POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION

Únicamente para su uso tópico. No debe utilizarse para uso oral, oftálmico o intravaginal. Luego de haber lavado suavemente la epidermis y haberla secado mediante toques con una toalla seca, aplique dos veces al día una capa fina de ARI 115 Gel 5%, a partir de una pequeña cantidad del tamaño de una arveja, en las áreas afectadas por el acné. Debe proceder suave pero completamente. De no haberse producido mejoría después de 12 semanas, el tratamiento deberá ser reevaluado.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a los componentes de la formula.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- Efectos hematológicos.

El tratamiento con dapsone oral ha producido hemólisis y anemia hemolítica, relacionadas con la dosis.

Las personas con deficiencia de G6PD son más propensas a hacer hemólisis cuando utilizan determinados fármacos. La deficiencia de G6PD prevalece mucho más en personas de ascendencia africana, sudasiática, de Oriente Medio y mediterránea.

No se encontró evidencia de hemólisis o de anemia clínicamente importante en pacientes tratados con ARI 115 Gel 5%, incluidos pacientes con deficiencia de G6PD. Algunas personas con deficiencia de G6PD, que usaban ARI 115 Gel 5%, han evidenciado cambios, chequeados en laboratorio, que sugieren la presencia de hemólisis leve.

De aparecer signos y síntomas que sugieran la aparición de anemia hemolítica, debe suspenderse el uso de ARI 115 Gel 5%. Tampoco deben usar ARI 115 Gel 5%, los pacientes medicados con dapsone oral o algunos medicamentos para la malaria, por el potencial que tienen de causar reacciones hemolíticas. Combinar ARI 115 Gel 5%, con TMP/SMX puede incrementar la posibilidad de hemólisis en pacientes con deficiencia de G6PD.

- Neuropatía periférica.

Se han comunicado casos de neuropatía periférica (pérdida motora y debilidad muscular) entre personas tratadas con dapsone oral. En los estudios clínicos realizados con ARI 115 Gel 5%, uso tópico, no se han detectado problemas relacionados con neuropatía periférica.

- Epidermis

Se han comunicado casos de reacciones epidérmicas (necrosis epidérmica tóxica, reacciones eritematosas multiformes, morbilliformes y escarlatiniformes, dermatitis ampollar, eritema nodoso y dermatitis exfoliativa) en casos de tratamiento con dapsone oral. Estas reacciones epidérmicas no se han observado en estudios clínicos dedicados al tratamiento con ARI 115 Gel 5%.

QUIMICA ARISTON S.A.I.C.

OMAR BESSER
PRESIDENTE

QUIMICA ARISTON S.A.I.C.
DRA. M.C. DIAZ DE LIANO
Directora Técnica
M.N. 8861 - M.P. 10620

QUIMICA ARISTON S.A.I.C.

REACCIONES ADVERSAS*- Experiencia lograda en estudios clínicos*

Puesto que los estudios clínicos se rigen por condiciones prescriptas, las tasas de reacciones adversas observadas durante el estudio clínico de determinado fármaco no se puede comparar directamente con las tasas observadas en los ensayos clínicos de otros fármacos, de modo que bien pueden no reflejar las tasas relevadas en la práctica.

Las reacciones adversas graves, comunicadas respecto de pacientes tratados con ARI 115 Gel 5%, (durante estudios clínicos) fueron las siguientes, aunque no se limitaron a las mismas:

- Sistema nervioso / psiquiátricas: Intento de suicidio, movimientos tónico-clónicos.
- Sistema gastrointestinal: Dolor abdominal, vómitos severos, pancreatitis.
- Otras: Faringitis grave

En estudios clínicos, se comunicó que 12 pacientes, sobre un total de 4032 sufrían de depresión (3 de 1660 pacientes tratados con placebo y 9 de 2372 tratados con ARI 115 Gel 5%). Se comunicó psicosis en 2 de 2372 pacientes tratados con ARI 115 Gel 5%, y en 0 de 1660 pacientes tratados con placebo.

En estudios sobre ARI 115 Gel 5%, y sensibilización / irritación combinadas, por lo menos 3 pacientes, sobre 253 sujetos sanos, presentaron eritema moderado. ARI 115 Gel 5%, no indujo fototoxicidad ni fotoalergia, en estudios sobre seguridad dérmica humana.

Durante 12 semanas, se evaluó ARI 115 Gel 5%, en cuatro estudios (que contaban con grupo control) sobre acontecimientos cutáneos locales en 1819 pacientes. En estos estudios, los acontecimientos más comunes comprendieron: grasitud / descamación, sequedad y eritema. En la tabla 1 exponemos estos datos:

Tabla 1. Reacciones adversas, por escala de gravedad, observadas en el lugar de aplicación.

Acontecimiento en el lugar de la aplicación	ARI 115 Gel 5%, (N = 1819)			PLACEBO (N = 1660)		
	Leve	Moderada	Grave	Leve	Moderada	Grave
Eritema	9%	5%	<1%	9%	6%	<1%
Sequedad	14%	3%	<1%	14%	4%	<1%
Grasitud/Descamación	13%	6%	<1%	15%	6%	<1%

Las reacciones adversas que ocurrieron en, por lo menos, el 1% de los pacientes, en cada parte de los cuatro estudios (que contaban con grupo placebo control) se presentan en la Tabla 2.

Tabla 2. Reacciones adversas observadas en, por lo menos, el 1% de los pacientes

	ARI 115 Gel 5% (N=1819)	Placebo (N = 1660)
Reacción en el sitio de aplicación	18	20
Sequedad en el sitio de aplicación	16	17
Eritema en el sitio de aplicación	13	14
Ardor en el sitio de aplicación	1	2
Prurito en el sitio de aplicación	1	1
Pirexia	1	1
Nasofaringitis	5	6
Tracto respiratorio superior (sin mayores especificaciones)	2	3
Sinusitis (sin mayores especificaciones)	2	1
Gripe	1	1
Faringitis	2	2
Tos	2	2
Esguince de articulación	1	1
Cefalea (sin mayores especificaciones)	4	4

En los estudios clínicos, un sólo paciente, tratado con ARI 115 Gel 5%, hizo tumefacción facial, lo que causó que se terminara la aplicación del medicamento. En otro ensayo clínico de 12 meses de duración, además, se evaluaron a 446 pacientes: el perfil de reacciones

QUIMICA ARISTON S.A.I.C.

OMAR BESSER
PRESIDENTE

QUIMICA ARISTON S.A.I.C.
FRANCISCO DIAZ DE LLANO
Directora Técnica
M.N. 8861 - M.P. 10620

QUIMICA ARISTON S.A.I.C.

adversas fue muy similar al de las observadas en los estudios que contaban con grupo placebo-control.

- Experiencia lograda con el uso oral de dapsona

Aún cuando no se observaron en los estudios clínicos en los cuales se utilizó ARI 115 Gel 5% (dapsona para uso tópico), se ha comunicado la presencia de reacciones adversas graves cuando se usó oralmente dapsona (las que incluyeron: agranulocitosis, anemia hemolítica, neuropatía periférica -pérdida motora y debilidad muscular- así como reacciones epidérmicas: necrosis epidérmica tóxica, eritema multiforme, morbiliforme y escarlatiniforme, dermatitis ampollar y exfoliativa, eritema nodoso y urticaria)

8415

INTERACCIONES CON OTROS FÁRMACOS

- Trimetoprima / sulfametoxazol (TMP/SMX).

Un estudio clínico sobre la interacción entre fármacos ha evaluado el uso de ARI 115 Gel 5%, en combinación con TMP/SMX en dos concentraciones (160mg/800mg). Durante la administración, esencialmente, los niveles sistémicos de TMP y de SMX no evidenciaron cambios. Ahora bien, los niveles de dapsona y sus metabolitos se incrementaron en presencia de TMP/SMX. Tanto la exposición sistémica (ABC₀₋₁₂) a dapsona como a N-acetil-dapsona se incrementaron en, aproximadamente, un 40 % y un 20 % respectivamente, en presencia de TMP/SMX. Notablemente, la exposición sistémica (ABC₀₋₁₂) a la hidroxilamina de dapsona resultó más que duplicada en presencia de TMP/SMX. La exposición, a partir de la dosis propuesta representa, aproximadamente, el 1 % de la dosis de 100 mg, aun, inclusive, cuando se la coadministra con TMP/SMX.

- Peróxido de benzoflora para uso tópico.

La aplicación tópica de ARI 115 Gel 5%, seguida por la de peróxido de benzoflora en sujetos con acné común causó una decoloración temporaria, y local, amarillenta o de color naranja, localizada en la epidermis de la cara y sus partes pilosas (el problema fue comunicado por 7 de 95 sujetos, participantes de un ensayo clínico). Ese problema tomó de 40 a 50 días para solucionarse.

- Interacción entre fármacos con dapsona oral.

Ciertas medicaciones de uso concomitante (como ser la rifampicina, anticonvulsivos, el hipérico o hierba de San Juan) pueden incrementar la formación de hidroxilamina de dapsona, un metabolito de dapsona asociado con hemólisis. En el tratamiento con dapsona oral se ha notado que los antagonistas del ácido fólico (como la pirimetamina) son susceptibles de incrementar la posibilidad de reacciones hematológicas.

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

- Embarazo

Efectos teratogénicos: Embarazo categoría C.

No existen estudios adecuados ni bien controlados realizados con embarazadas. Se ha observado que dapsona tiene efecto embriocida en ratas hembras y conejas cuando se administra oralmente en dosis por 75 mg/kg/día y 150 mg/kg/día (aproximadamente 800 y 500 veces la exposición sistémica que se observa en la mujer, como resultado de usar la dosis máxima recomendada; ello sobre la base de comparaciones según el Área Bajo la Curva). Tales efectos fueron probablemente secundarios a la toxicidad materna. Deberá usarse el ARI 115 Gel 5% durante el embarazo solamente si el beneficio justifica el riesgo potencial que amenaza al feto.

- Lactancia.

Aún cuando la absorción sistémica de dapsona, luego de una aplicación tópica, es mínima (comparada con la administración oral del fármaco), se sabe que dapsona se excreta en la leche materna. Sabiendo que la administración de dapsona oral tiene el potencial de causarle reacciones adversas al lactante, debe decidirse si se continúa con la aplicación de ARI 115 Gel 5% o si se interrumpe, evaluándose cuan importante puede ser el fármaco para la madre.

- Uso pediátrico.

La seguridad y eficacia de este fármaco ha sido evaluada en estudios clínicos realizados con 1169 niños/adolescentes de 12 a 17 años, tratados con ARI 115 Gel 5%. La tasa de reacciones adversas, respecto del ARI 115 Gel 5%, era similar a la observada en el grupo control. No se ha estudiado la seguridad y eficacia de este fármaco en pacientes pediátricos menores de 12 años, por lo tanto no se recomienda utilizar ARI 115 Gel 5% en esa franja etaria.

QUIMICA ARISTON S.A.I.C.

OMAR BESSER
PRESIDENTE

QUIMICA ARISTON S.A.I.C.
DRA. M.C. DIAZ DE LIANO
Directora Técnica
M.N. 8861 - M.P. 10620

QUIMICA ARISTON S.A.I.C.

- Uso geriátrico.

Los estudios clínicos realizados con ARI 115 Gel 5% no han comprendido el número suficiente de pacientes geriátricos mayores de 65 años, para poder determinar si responden diferente a pacientes más jóvenes.

8415

- Deficiencia de G6PD

En un estudio clínico randomizado, a doble ciego, de entrecruzamiento, se evaluaron ARI 115 Gel 5% y un placebo. El estudio contaba con 64 pacientes con acné común y deficiencia de G6PD. Los sujetos eran:

- 1) de raza negra (88%)
- 2) asiáticos (6%)
- 3) latinoamericanos (2%)
- 4) otros orígenes étnicos (5%)

Se tomaron muestras de sangre:

- a) el día anterior al inicio del estudio
- b) en la segunda semana
- c) en la duodécima semana durante ambos tratamientos (con ARI 115 Gel 5% y con placebo)

De los 64 pacientes, a 56 (quienes, por lo menos, se habían aplicado el 50% del fármaco) se le practicó extracción de sangre, en la segunda semana. En la tabla 3 se presentan los resultados del testeo de parámetros correspondientes a hematología, para ambos periodos de tratamiento. Se vinculó el ARI 115 Gel 5% con una caída de 0,32 g/dl de hemoglobina luego de dos semanas de tratamiento, aunque generalmente, los niveles de hemoglobina habían vuelto a su nivel basal al llegar a la duodécima semana.

Tabla 3. Niveles promedio de hemoglobina, bilirrubina y reticulocitos en sujetos, con acné y deficiencia de G6PD, participantes de un estudio de entrecruzamiento ACZONE Gel-placebo

		ACZONE		PLACEBO	
		N	promedio	N	promedio
Hemoglobina (g/dl)	Pre-tratamiento	53	13,44	56	13,36
	2 semanas	53	13,12	55	13,34
	12 semanas	50	13,42	50	13,37
Bilirrubina (mg/dl)	Pre-tratamiento	54	0,58	56	0,55
	2 semanas	53	0,65	55	0,56
	12 semanas	50	0,61	50	0,62
Reticulocitos (5%)	Pre-tratamiento	53	1,30	55	1,34
	2 semanas	53	1,51	55	1,34
	12 semanas	50	1,48	50	1,41

No hubo cambios en los niveles basales de la haptoglobina ni en la lactato deshidrogenada durante el tratamiento con ARI 115 Gel 5% ni con placebo, tanto en la segunda semana como en la duodécima semana. La proporción de sujetos que experimentaron disminución de hemoglobina ≥ 1 g/dl fue similar en pacientes tratados con ARI 115 Gel 5% o con placebo. 8 pacientes de 58 tuvieron tal disminución durante el tratamiento con ARI 115 Gel 5%, comparados con 7 pacientes de 56 durante la administración de placebo; esto en sujetos a quienes se les había practicado por lo menos un chequeo de hemoglobina durante el tratamiento. Los subgrupos, basados sobre sexo, raza o actividad enzimática de la G6PD, no evidenciaron diferencias en los resultados de laboratorio, respecto del grupo en su conjunto. En este estudio, no hubo evidencia de anemia hemolítica clínicamente significativa, aunque algunos sujetos evidenciaron cambios, verificados en laboratorio, que sugerían hemólisis leve.

SOBREDOSIS

ARI 115 Gel 5% no es para uso oral. Al aplicar ARI 115 Gel 5%, manténgalo alejado de la boca y los ojos. No trague el gel. De ocurrir su ingesta oral, debe consultar inmediatamente a su médico. Diríjase inmediatamente al hospital más cercano o comuníquese con los centros de toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez (011) 4962-6666/2247
Hospital A. Posadas (011) 4654-6648 / 4658-7777

QUIMICA ARISTON S.A.I.C.

OMAR BESSER
PRESIDENTE

QUIMICA ARISTON S.A.I.C.
DRA. M.C. DIAZ DE LIANO
Directora Técnica
M.N. 8861 - M.P. 10620

FARMACOLOGÍA CLÍNICA

8415

- Mecanismo de acción

No se conoce cual es el mecanismo de acción del gel dapsona al tratar el acné común.

- Farmacocinética.

Un estudio abierto ha comparado la farmacocinética de dapsona, después de aplicarse ARI 115 Gel 5 % (110±60 mg/día) dos veces por día durante 14 días (N=18); y la toma de una sola dosis de 100 mg de dapsona oral, administrada a un subgrupo de pacientes (N=10) según la modalidad de entrecruzamiento. Al día 14, el promedio del Área Bajo la Curva 0-24 era de 415±224 ng/h/ml, respecto de ARI 115 Gel 5 %, y luego de una sola dosis oral de dapsona por 100 mg, el Área Bajo la Curva 0-infinito era de 52,641±36,223 ng/h/ml. La exposición, luego de la dosis oral de 100 mg de dapsona resultó ser, aproximadamente, 100 veces mayor que después de la dosis tópica de ARI 115 Gel 5 %, dos veces al día. En un estudio a largo plazo sobre seguridad del tratamiento con ARI 115 Gel 5 %, se tomaron periódicamente muestras de sangre (durante un lapso de 12 meses) para determinar la exposición sistémica a dapsona y sus metabolitos en, aproximadamente, 500 pacientes. Sobre la base de concentraciones medibles de dapsona tomadas al tercer mes en 408 pacientes (H=192, M=216) la farmacocinética de dapsona no pareció verse afectada por el sexo ni la raza de los pacientes. Del mismo modo, las exposiciones a dapsona fueron aproximadamente las mismas entre la franja de 12 a 15 años (N=155) y las franjas etarias ≥ a 16 años (N=253). No hubo evidencia de una exposición sistémica, incrementada, a dapsona en aquellos pacientes durante el año de estudio.

*- Microbiología*Actividad "in vivo".

No se han llevado a cabo estudios de microbiología ni de inmunología durante los estudios clínicos sobre dapsona.

Resistencia farmacológica

No se han llevado a cabo estudios sobre resistencia a dapsona durante los estudios clínicos sobre dapsona gel. Puesto que no se hicieron estudios microbiológicos, faltan datos respecto de si el tratamiento con dapsona pudiera haber causado una disminución de la susceptibilidad del *Propionibacterium acnes* (organismo vinculado con el acné) a otros antimicrobianos que pudieran haber sido utilizados para tratar el acné. Se ha comunicado resistencia terapéutica a dapsona, respecto del *Mycobacterium leprae*, cuando se hablan tratado pacientes con dapsona oral.

TOXICOLOGIA NO CLINICA

- Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

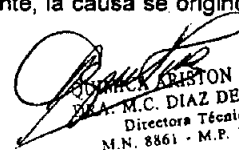
Dapsona no resultó mutagénica en un ensayo sobre mutación bacterial revertida (Test de Ames) en el que se usó el *S. Typhimurium* y *E. Coli*, con o sin activación metabólica, y resultado negativa en un ensayo de micronúcleo realizado en ratones. Dapsona incrementó las irregularidades tanto numéricas como estructurales, en un ensayo sobre irregularidad cromosómica llevado a cabo con células ováricas de hámster chino. Dapsona no resultó carcinogénica en a) ratas hembra a las que se les había administrado oralmente dapsona durante 92 semanas, y tampoco en: b) ratas macho, durante 100 semanas; siendo las dosis de hasta 15 mg/kilo/día (aproximadamente 160 veces la exposición sistémica observada en el hombre y 300 veces la misma observada en la mujer, como resultado de utilizar dosis tópica máxima recomendada; ello, basado sobre comparaciones del Área Bajo la Curva).

Tampoco se encontraron evidencias de potencial inductor de carcinogénesis en un estudio dérmico en el cual se aplicó dapsona en gel a ratones transgénicos durante, aproximadamente 26 semanas. Se evaluaron concentraciones de dapsona al 3%, 5 % y 10 %; se determinó que el 3 % constituía la dosificación máxima tolerable.

ARI 115 Gel 5% no incrementó la tasa de formación de tumores epiteliales inducidos por la luz ultravioleta, cuando se aplicó tópicamente a ratones sin pelo; dato obtenido de un estudio sobre fotocarcinogénesis, de 12 meses de duración.

Los efectos de dapsona sobre fertilidad y desempeño reproductor general se evaluaron en ratas, tanto macho como hembra, luego de posología oral (gavaje). Dapsona redujo la motilidad espermática a dosis de 3 mg/kilo/día o mayor (aproximadamente 17 veces la exposición sistémica observada en hombres, como resultado de utilizar la dosis tópica máxima recomendada, basado en comparaciones con el Área Bajo la Curva). El número promedio, en cuanto a implantaciones de embriones y embriones viables se vio significativamente reducido en hembras sin tratar, apareadas con machos que habían recibido 12 mg/kilo/día, o mayor (aproximadamente 70 veces la exposición sistémica observada en hombres, como resultado de utilizar la dosis tópica máxima recomendada; basado en comparaciones con el Área Bajo la Curva). Presumiblemente, la causa se originó

QUIMICA ARISTON S.A.I.C.

OMAR BESSER
PRESIDENTE


QUIMICA ARISTON S.A.I.C.
M.C. DIAZ DE LIANO
Directora Técnica
M.N. 8861 - M.P. 10620

QUIMICA ARISTON S.A.I.C.

en un número reducido de espermatozoides, o disminución de su efectividad, lo cual indicaría deterioro de la fertilidad. Dapsone no tuvo efecto sobre la fertilidad de los machos a dosis de 2 mg/kilo/día o menos (aproximadamente 13 veces la exposición sistémica observada en hombres, como resultado de utilizar la dosis tópica máxima recomendada; basado sobre comparaciones con el Área Bajo la Curva). Cuando se administró a ratas hembras dosis de 75 mg/kilo/día (aproximadamente 800 veces la exposición sistémica observada en mujeres, como resultado de utilizar la dosis tópica máxima recomendada; basado sobre comparaciones con el Área Bajo la Curva) durante 15 días antes del apareamiento y durante 17 días después, dapsone redujo el número promedio de implantaciones, incrementó la tasa promedio de resorción temprana y redujo el tamaño de las crías. Probablemente, tales efectos fueron secundarios a la toxicidad materna.

Se evaluaron los efectos de dapsone sobre el desarrollo perinatal / postnatal de las crías, así como la conducta y la función maternal postnatal, en un estudio en donde se había administrado dapsone oral y diariamente, a ratas hembra, comenzando en el séptimo día de gestación y continuando hasta el vigésimo séptimo día postparto. Se observaron toxicidad materna (perdida del peso corporal, disminución del consumo alimentario) así como efectos en el desarrollo (aumento del número de mortinatos, disminución del peso de las crías) a dosis de 30 mg/kg/día de dapsone (aproximadamente 500 veces la exposición sistémica observada en mujeres, como resultado de utilizar la dosis tópica máxima recomendada; basado sobre comparaciones con el Área Bajo la Curva). No se observaron efectos sobre la viabilidad, el desarrollo físico, la conducta, la capacidad de aprender o la función reproductiva de las crías sobrevivientes.

ESTUDIOS CLÍNICOS.

Se han realizado dos estudios clínicos (randomizados, a doble ciego, con grupo placebo-control) a los efectos de evaluar ARI 115 Gel 5% en el tratamiento de pacientes con acné común (N=1475 y 1525). Los estudios habían sido diseñados para reclutar a pacientes de 12 años de edad y más, teniendo de 20 a 50 lesiones inflamatorias, y de 20 a 100 lesiones no inflamatorias; en ambos casos, en un nivel basal. Durante estos estudios, los pacientes tratados se aplicaron ARI 115 Gel 5%, frente a otro grupo que se aplicó placebo (grupo control), dos veces al día, durante 12 semanas. La eficacia fue evaluada en términos de éxito obtenido:

- puntaje de evaluación global para acné (incluidos sujetos sin acné o con acné mínimo)
- el porcentaje de reducción en acné inflamatorio, no inflamatorio y total de lesiones.

Este puntaje comprende una escala de 5 puntos, a saber:

0 Ninguno: no hay evidencia de acné común facial.

1 Mínimo: hay pocas lesiones no inflamatorias (comedones). Pueden encontrarse unas pocas lesiones inflamatorias (pápulas / pústulas)

2 Leve: se encuentran varias a muchas lesiones no inflamatorias (comedones). Pueden encontrarse unas pocas lesiones inflamatorias (pápulas/pústulas)

3 Moderado: hay muchas lesiones no inflamatorias (comedones) y lesiones inflamatorias (pápulas/pústulas), no se admiten lesiones nódulo-císticas.

4 Grave: grado importante de enfermedad inflamatoria: predominan pápulas y pústulas; pueden encontrarse unas pocas lesiones nódulo-císticas. Puede haber comedones.

En la tabla 4, se presentan las tasas de éxito obtenidas, sin acné o con acné mínimo, con este puntaje a las 12 semanas de tratamiento.

Tabla 4. Puntaje, respecto de pacientes sin acné o con acné mínimo, en la duodécima semana.

	Estudio 1 (*)		Estudio 2 (*)	
	ARI 115 Gel 5% (N = 699)	Placebo (N = 687)	ARI 115 Gel 5% (N = 729)	Placebo (N = 738)
Sujetos sin acné o con acné mínimo	291 (42 %)	223 (32%)	253 (35%)	206 (28 %)

(*) Este análisis excluye aquellos pacientes que presentaban acné mínimo antes de comenzar el tratamiento.

La tabla 5 presenta el porcentaje promedio de lesiones inflamatorias, no inflamatorias y totales, desde niveles basales hasta la duodécima semana.

QUIMICA ARISTON S.A.I.C.

OMARI BESSEF
PRESIDENTE

QUIMICA ARISTON S.A.I.C.
DRA. M. P. 10629
M.N. 8861 - M.P. 10629

QUIMICA ARISTON S.A.I.C.

8415

	Estudio 1		Estudio 2	
	ARI 115 Gel 5% (N = 745)	Placebo (N = 740)	ARI 115 Gel 5% (N= 761)	Placebo (N = 764)
Inflamatorias	45 %	42 %	48 %	40 %
No inflamatorias	31 %	24 %	30 %	21 %
Total	38 %	32 %	37 %	29 %

En los estudios clínicos se reclutaron prácticamente la misma proporción de sujetos masculinos y femeninos. Las pacientes de sexo femenino tendieron a evidenciar un mayor porcentaje de disminución en sus lesiones y un mayor éxito en el puntaje global que los pacientes de sexo masculino. La división de etnias fue de, aproximadamente 73 % raza blanca, 14 % raza negra, 9 % hispanos y 2 % asiáticos. Los resultados respecto de la eficacia resultaron similares entre los subgrupos raciales.

PRESENTACIONES

Envase conteniendo un pomo de 15 g

Envase conteniendo un pomo de 30 g

CONSERVACION

Conservar a temperatura ambiente, entre 15° C y 30° C. No congelar.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Fecha última revisión:/...../.....

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

Dirección Técnica: María Cristina Díaz de Liaño - Farmacéutica.

QUIMICA ARISTON S.A.I.C.

O'Connor 555/559 (1706) Villa Sarmiento. Pdo. Morón

Pcia. de Buenos Aires.

QUIMICA ARISTON S.A.I.C.

OMAR BESSER
PRESIDENTE

QUIMICA ARISTON S.A.I.C.
DRA. M.C. DIAZ DE LIAÑO
Directora Técnica
M.N. 8861 - M.P. 10620