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

DISPOSICIÓN Nº 0794

BUENOS AIRES, 01 FEB 2011

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-010381-10-0 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones LABORATORIO SCHAFER DE FEDERICO HÖGNER, solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (en adelante REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será importada a la República Argentina.

Que el producto a registrar se encuentra autorizado para su consumo público en el mercado interno de por lo menos uno de los países que integran el ANEXO I del Decreto 150/92 (Corresponde al Art.4º de dicho Decreto).

Que las actividades de importación 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. 4º del Decreto 150/92 (T.O. Decreto 177/93).

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

Que se demuestra que el Establecimiento está habilitado, contando con laboratorio de control de calidad propio.

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 transcriptos 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.

01

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;

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

DISPOSICIÓN Nº 0794

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 DAPSON y nombre/s genérico/s DAPSONA, la que será importada a la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite Nº 1.2.3., por LABORATORIO SCHAFER DE FEDERICO HÖGNER 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.

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

ARTICULO 7º - Regístrese. Inscríbase 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 Nº:1-0047-0000-010381-10-0

DISPOSICIÓN Nº: 0794

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.

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS De la ESPECIALIDAD MEDICINAL inscripta en el REM mediante DISPOSICIÓN ANMAT Nº: 0794

Nombre comercial: DAPSON

Nombre/s genérico/s: DAPSONA

País de origen de elaboración, integrante del Anexo I del Decreto 150/92: ALEMANIA.

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: Riemser Arzneimittel AG

Domicilio de los establecimientos elaboradores: An de Wiek 7, Insel Rimes, Alemania

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: 25 DE MAYO 259, GUALEGUAY, PROVINCIA DE ENTRE RIOS.

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

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS.

Nombre Comercial: DAPSON.

Clasificación ATC: J04BA02.

Indicación/es autorizada/s: En dermatología, angiología e inmunología: En

dermatosis ampollares como pénfigo vulgar, pénfigo herpetiforme, pénfigo crónico familiar, pénfigoide de las mucosas, síndrome de Dühring-Brock. Se indica probar la terapia con Dapsona en las siguientes enfermedades de la piel en ausencia de posibilidad de tratamiento de menor riesgo: Para penfigoide ampollar (sola o en combinación con otros corticoides o agentes inmunosupresores). En enfermedades raras como dermatosis pustulosas subcorneana, eritema elevatum diutinum, granuloma anular, granuloma facial, prurigo pigmentoso, policondritis recurrente. También en psoriasis pustulosa, exacerbaciones ampollladas, urticantes o ulcerosas o eritematoide. Existen hallazgos individuales de resultados positivos en terapia para vasculitis y arteritis temporal, si la terapia sólo con corticoides no es suficientemente efectiva. En reumatología: Se sugiere Dapsona para el tratamiento del reumatismo crónico de las articulaciones como una alternativa a otros agentes terapéuticos básicos como compuestos del oro, penicilamina o sulfato de cloroquina. En el tratamiento de la lepra: Dapsona es efectiva en contra el agente patogeno de la lepra, Mycobactewrium leprae y debería ser combinado generalmente, al mismo tiempo, con otras drogas que actúen contra este agente patógeno.

Concentración/es: 50 MG de DAPSONA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: DAPSONA 50 MG.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 1 MG, CELULOSA (MICROCRISTALINA) 11 MG, LACTOSA MONOHIDRATO 21 MG, COPOVIDONA 3 MG, FOSFATO ACIDO

DE CALCIO DIHIDRATO 10 MG, DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL ANHIDRO 1 MG, CROSPOVIDONA 3 MG.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER DE ALUMINIO Y PVC.

Presentación: envases con 25, 50, 100 y 500 comprimidos, siendo la última de uso hospitalario.

Contenido por unidad de venta: envases con 25, 50, 100 y 500 comprimidos, siendo la última de uso hospitalario.

Período de vida Útil: 36 meses

Forma de conservación: Conservar a temperatura no mayor a 25ºC, en su envase original, en lugar fresco, al resguardo de la luz directa del sol.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

DISPOSICIÓN Nº: 0794

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.

ANEXO II

TEXTO DEL/LOS RÓTULO/S Y PROSPECTO/S AUTORIZADO/S

De la ESPECIALIDAD MEDICINAL inscripta en el REM mediante

DISPOSICIÓN ANMAT Nº: 0794

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

0794

A.N.M.A.T. FOLIO 60 MESA DE ENTRADAS

PROYECTO DE RÓTULO

DAPSON

DAPSONA 50 mg / comprimido

Comprimidos

Venta bajo receta archivada

Industria Alemana

FORMULA CUALI-CUANTITATIVA: Cada comprimido recubierto de DAPSON contiene:

Dapsona	50,00 mg
Fosfato ácido de calcio dihidrato	10,00 mg
Celulosa microcristalina	11,00 mg
Lactosa monohidrato	21,00 mg
Copovidona	3,00 mg
Crospovidona	3,00 mg
Dióxido de silicio coloidal anhidro	1,00 mg
Estearato de magnesio (vegetal)	1,00 mg

Contenido: 25 comprimidos.

Posología: Ver prospecto adjunto.

Importado de Alemania

Fabricado por: RIEMSER Arzneimittel AG, An der Wiek 7, D-17493 Greifswald – Insel Riems, Germany

Importado y Acondicionado en Argentina por Laboratorio Schäfer.

25 de mayo 259 – CP 2840 - Gualeguay – Pcia. de Entre Ríos.

Director Técnico: Federico Högner – Bioquímico y Farmacéutico.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado Nº:

MANTENER ÉSTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

CONSERVAR A TEMPERATURA NO MAYOR A 25ºC, EN SU ENVASE ORIGINAL, EN LUGAR FRESCO, AL RESGUARDO DE LA LUZ DIRECTA DEL SOL.

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.

NOTA: Rótulos similares serán utilizados para los envases de venta de 50, y 100 comprimidos, y hospitalarios de 500 comprimidos.

Federico Högner
Titular y Director Técnico
M.N. 13.309
Laboratorio SCHÄFER
de Federico Högner

A.N.M.A.T. FOLIO 94 MESA DE ENTRADAS

PROYECTO DE PROSPECTO

DAPSON

DAPSONA 50 mg / comprimido

Comprimidos

Venta bajo receta archivada

Industria Alemana

FORMULA CUALI-CUANTITATIVA:

Cada comprimido recubierto de DAPSON contiene:

Dapsona	50,00 mg
Fosfato ácido de calcio dihidrato	10,00 mg
Celulosa microcristalina	11,00 mg
Lactosa monohidrato	21,00 mg
Copovidona	3,00 mg
Crospovidona	3,00 mg
Dióxido de silicio coloidal anhidro	1,00 mg
Estearato de magnesio (vegetal)	1,00 mg

ACCION TERAPEUTICA

Dapsona es un agente antibacteriano (sulfonamida) utilizado en el tratamiento de la lepra así como en el tratamiento de algunas dermatitis (como la dermatitis herpetiforme) y del reumatismo articular crónico.

INDICACIONES

En dermatología, angiología e inmunología:

En dermatosis ampollares como pénfigo vulgar, pénfigo herpetiforme, pénfigo crónico familiar, penfigoide de las mucosas, Síndrome de Dühring-Brock.

Se indica probar la terapia con dapsona en las siguientes enfermedades de la piel en ausencia de posibilidad de tratamiento de menor riesgo:

- para penfigoide ampollar (sola o en combinación con otros corticoides o agentes inmunosupresores).
- en enfermedades raras como dermatosis pustulosa subcorneana, eritema elevatum diutinum, granuloma anular, granuloma facial, prurigo pigmentosa, policondritis recurrente.

Federico Högner
Titular y Director Técnico
M.N. 13.309
Laboratorio SCHÄFER
de Federico Högner

A.N.M.A.T. FOLIO 65 MESA DE ENTRADAS

También en psoriasis pustulosa, exacerbaciones ampolladas, urticantes o ulcerosas del eritematoide.

Existen hallazgos individuales de resultados positivos en terapia para vasculitis y arteritis temporal, si la terapia sólo con corticoides no es suficientemente efectiva.

En reumatología:

Se sugiere dapsona para el tratamiento del reumatismo crónico de las articulaciones como una alternativa a otros agentes terapéuticos básicos como compuestos del oro, penicilamina o sulfato de cloroquina.

En el tratamiento de la lepra:

Dapsona es efectiva en contra el agente patógeno de la lepra, *Mycobacterium leprae*, y debería ser combinado generalmente, al mismo tiempo, con otras drogas que actúen contra este agente patógeno.

PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

Acción farmacológica

Es un antibiótico derivado de las sulfonamidas, con acción bactericida y bacteriostática contra el *Mycobacterium leprae*. Su mecanismo de acción en la dermatitis herpetiforme aún no se conoce.

Propiedades Farmacodinámicas

Dapsona, una sulfona, tiene efectos antibacterianos. Por ejemplo, es más efectiva que sulfonamida contra estreptococos en pruebas en animales, si bien es más tóxica que la dosis correspondiente de sulfonamida. Por lo tanto no puede ser utilizada en medicina humana contra enfermedades causadas por estreptococos. Dapsona ha sido utilizada con éxito en medicina veterinaria para tratar la mastitis del ganado vacuno causada por estreptococos. Dapsona es más efectiva contra la bacteria de la tuberculosis en un medio ambiente alcalino. Por lo tanto, en ensayos en animales (cobayos), consigue aproximadamente los mismos efectos que estreptomicina, mientras que no ha demostrado prácticamente ningún efecto en ensayos terapéuticos en ratones (en los ratones, la bacteria de la tuberculosis se sitúa principalmente en el ambiente ácido intrafagocitario). Es significante para la medicina humana que dapsona claramente intensifica el efecto de isoniacida, protionamida y rifampicina, lo que permite reducir las dosis de estos fármacos, especialmente la de protionamida.

Dapsona es altamente efectiva contra *Mycobacterium leprae*, asumiéndose que la concentración inhibitoria mínima se encuentra en el rango de los nanogramos. El efecto en contra de la lepra puede ser alcanzado con una dosis tan pequeña como 25 mg diarios.

Dapsona es también efectiva contra *Pneumocystis carinii* y contra el patógeno de la malaria.

Federico Högner
Titular y Director Técnico
M.N. 13.309
Laboratorio SCHÄFER
de Federico Högner

A.N.M.A.T. FOLIO 06 FECHA DE ENTRADA

Se asume que con estos dos parásitos existen por lo menos dos blancos de ataque la dapsona: Por un lado, se forma un análogo del ácido dihidropterínico (se absorbe dapsona en vez de ácido p-aminobenzoico) y, por otro lado, se inhibe la enzima dihidropteroato sintetasa. Otros sistemas pueden ser alcanzado por estos procesos, como por ejemplo la dihidrofolato reductasa, cuya tarea es catalizar la conversión de ácido dihidrofólico (que no es utilizable por los microorganismos) en ácido tetrahidrofólico.

La dosis efectiva extremadamente baja de dapsona en casos de lepra y el hecho que sólo la terapia continua (en el pasado, como terapia monodroga de por vida) haya sido capaz de evitar recaídas, llevó a la conclusión que otros factores están en juego más allá de sus efectos antibacterianos. Esta conclusión ha sido confirmada por el éxito terapéutico de dapsona en el Síndrome de Dühring-Brocq no inducido por microorganismos.

La acumulación local de leucocitos polimorofonucleares es característica en el Síndrome de Dühring-Brocq y para otras enfermedades reumáticas. Es conocido el rol de estas células en la génesis de la inflamación, especialmente por la secreción de compuestos del oxígeno altamente tóxicos. Estos agentes activos del organismo pueden causar daños considerables en diferentes tejidos, por ejemplo, en la piel en el caso del Síndrome de Dühring-Brocq, en las articulaciones en la artritis reumatoide, etc.

Ha sido confirmado en varias ocasiones (R. Anderson et al.; Am. Rev. Resp. Dis. 135:1987, 1027 – 1032) que dapsona es capaz de inhibir la cadena citotóxica extremadamente activa de mieloperoxidasa – superóxido de hidrógeno – compuestos halogenados. Se han descripto varios efectos diferentes de dapsona, como por ejemplo: inhibición de la Reacción de Arthus, reducción de la reacción de linfocitos a la fitohemaglutinina o inhibición de la fijación del complemento por el método alternativo de activación, inhibición de varios sistemas de enzimas liposomales y, por último, inhibición de la fijación de leucotrieno B_4 a sus receptores específicos.

El establecimiento de un equilibrio inmunológico es, aparentemente, una importante propiedad de dapsona, si bien no han sido clarificadas sus causas y es apreciado solamente en forma empírica. Este equilibrio está también documentado por éxitos terapéuticos en casos de acné, Enfermedad de Crohn, Enfermedad de Behcet y sarcoma de Kaposi, para nombrar algunos ejemplos.

Dapsona ha mostrado tener, asimismo, propiedades analgésicas y antipiréticas en modelos inflamatorios de ensayos con animales.

Propiedades Farmacocinéticas

La biodisponibilidad de DAPSON fue estudiada en humanos, encontrándose parámetros que coincidieron con los informados en bibliografía internaciones.

Federico Högner
Titular y Director Técnico
M.N. 13.309
Laboratorio SCHÄFER
de Federico Högner

A.N.M.A.T. FOLIO 07 MESA DE ENTRADAS

Entre el 70 y el 90% de dapsona se une a proteínas plasmáticas. Su difusión en diferentes tejidos es buena y los niveles alcanzados corresponden aproximadamente a las concentraciones séricas. Dapsona puede también penetrar en el interior de los fagocitos.

La vida media biológica de dapsona es relativamente larga, con un promedio de 20 horas y un rango que va de 14 a 83 horas. Generalmente, alrededor del 90% de la dosis oral de 100 mg es secretada completamente después de 9 días, pero después de un tratamiento prolongado con dapsona, el principio activo puede ser detectado hasta 35 días posteriores a la última dosis. La alta fijación a proteínas plasmáticas y el circuito enterohepático son consideradas las causas para explicar estos largos tiempos de vida media y secreción. De todas maneras, no ocurre una acumulación relevante.

La última revisión de la farmacocinética clínica de dapsona se encuentra en el artículo de J. Zuidema et al., Clin. Pharmacokin. 11, 1986, p. 299-315.

De acuerdo a estudios realizados en casos de lepra y de Síndrome de Dühring-Brocq, dapsona es absorbida en forma casi completa (70-80%) después de una administración oral. Los valores picos en plasma son alcanzados después de 2 a 6 horas, alcanzando concentraciones de 1,7 mg / litro posteriores a una administración única de 100 mg; 3,3 mg / litro en el estado estacionario y cae a valores entre 0,7 mg / litro y 1,8 mg / litro después de 24 horas.

Dapsona es acetilada en el hígado, en el cual –como sucede también con isoniacida y las sulfonamidas- hay acetiladores lentos y rápidos. La significación clínica de la velocidad de acetilación es, presumiblemente, baja. Se debe tener especial cuidado en el dosaje en paciente que se sabe que son acetiladores lentos.

La otra ruta metabólica importante de dapsona es la hidroxilación. Esta vía es de importancia, ya que se asume que dapsona monohidroxilamina es responsable de los efectos hematológicos colaterales de dapsona.

Existe, también, un circuito enterohepático para dapsona, por lo menos en simios, que ayuda a explicar por qué la administración oral de carbón activado puede ser tan efectiva en la desintoxicación en humanos.

Aproximadamente el 90% de dapsona es excretada a través de los riñones, mayormente en la forma de metabolitos; siendo excretado el 10% restante por las heces.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Ruta de administración: Oral.

La dosis promedio es de 50-100 mg diarios de dapsona (que equivale a 1-2 comprimidos) en 6 días de la semana. El dosaje puede ser, de todas maneras, adaptado según el área de aplicación según las siguientes indicaciones:

Federico Högner
Titular y Director Técnico
M.N. 13.309
Laboratorio SCHÄFER
de Federico Högner

A.N.M.A.T. FOLIO 68 MESA DE ENTRADA

Síndrome de Dühring-Brocq (dermatitis herpetiforme) y otras enfermedades de la piel

Se comienza con 2 comprimidos diarios (100 mg de dapsona) por una semana. La dosis puede ser incrementada a 4 comprimidos (200 mg de dapsona) hasta lograr el éxito en la terapia. De todas maneras, la dosis más baja posible debe ser determinada en cada caso. En casos extremos pueden llegar a ser necesarios 300 mg de dapsona diarios (equivalente a 6 comprimidos) por cortos períodos de tiempo, si bien se debe tender a una dosis de mantenimiento de 50 mg de dapsona diarios (equivalente a un comprimido). Esto también puede ser logrado a través de una combinación con corticosteroides.

Si el cuadro clínico está acompañado con síntomas en la región intestinal, una dieta libre de gluten puede contribuir al éxito de la terapia y ayudar a que la dosis sea menor.

En el caso del Síndrome de Dühring-Brocq y otras enfermedades de la piel antes mencionadas, podría llegar a ser necesario continuar el tratamiento por varios años en la mayoría de los casos. Se debería aspirar a interrupciones del tratamiento lo más largas posibles, lo que es posible en muchos casos. Las interrupciones del tratamiento se pueden extender a varios días y, con suministro de corticosteroides en los días intermedios, de varias semanas a varios meses. El tratamiento del reumatismo requiere períodos de varios (hasta seis) meses. La necesidad de repetir tal tratamiento depende de cada caso individual.

En niños deberá ser utilizada una dosis menor y titular de acuerdo a la clínica.

Terapia básica para reumatismo crónico de las articulaciones

Se comienza con un comprimido (50 mg de dapsona) por día por una semana y se continúa con 2 comprimidos (100 mg de dapsona) por día.

Lepra

La dosis puede ir de 50 a 100 mg de dapsona diarios (1 a 2 comprimidos).

La terapia contra la lepra sólo con dapsona puede ser llevada adelante por años, aún de por vida. El tiempo de tratamiento puede ser acortado significativamente a través de su combinación con otros agentes contra la lepra. Actualmente, la aplicación de dapsona puede ser finalizada en la mayoría de los casos después de 6-12 meses dependiendo de la severidad del caso y del éxito bacteriológico de la terapia. En niños deberá ser utilizada una dosis menor.

Es aconsejable que los comprimidos sean consumidos en forma previa a una comida, acompañados con abundante líquido. De los siete días de la semana, en uno de ellos (por ejemplo, el domingo) el medicamento no debe ser consumido.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a dapsona. Nota: Los pacientes con hipersensibilidad a las sulfonamidas son, como regla general, también sensibles a dapsona.

Federico Högner
Titular y Director Técnico
M.N. 13.309
Laboratorio SCHÄFER
de Federico Högner

A.N.M.A.T. FOLIO FECHA DE ENTRADA

El riesgo de efectos secundarios no deseados está significativamente aumentado en pacientes con una deficiencia considerable de la enzima glucosa-6-fosfato deshidrogenada (G6PD), por lo que el uso de dapsona debe ser evitado en esos casos. En casos en que sea necesario utilizar dapsona en individuos con deficiencia de la G6PD, se debe intentar obtener resultados con la mitad de la dosis recomendada para la afección que está siendo tratada.

No se debería administrar dapsona a pacientes anémicos (hemoglobina menor a 10 g%). De todas formas, en casos de extrema necesidad (por ejemplo, para el Síndrome de Dühring-Brocq) puede ser inevitable intentar un tratamiento con dapsona bajo estricto control con conteo de los glóbulos rojos en sangre. Si existen otras posibilidades terapéuticas (por ejemplo, en reumatismo crónico de las articulaciones), no se debería administrar dapsona si el contenido de hemoglobina fuese menor a 11 g%.

En caso de enfermedad severa del hígado no debería ser administrada dapsona, ya que el daño hepático está también involucrado en el extremadamente poco frecuente síndrome sulfónico, alérgicamente inducido.

Dapsona no debería ser administrada durante el embarazo.

Ya que dapsona aparece en la leche materna, las madres tratadas con dapsona no deben amamantar.

ADVERTENCIAS

Reacciones fatales secundarias a agranulocitosis, anemia aplásica y otras discrasias sanguíneas han sido reportadas. Por este motivo se recomienda análisis hematológicos frecuentes para el monitoreo. La co-administración con antagonistas del ácido fólico aumenta la probabilidad de reacciones adversas hematológicas. La hemólisis y metahemoglobinemia pueden ser mal toleradas en pacientes con patología cardio-respiratoria. Las reacciones cutáneas (dermatitis exfoliativa, etc.) son uno de los efectos raros pero serios asociados a la dapsona. Ante la eventualidad de una reacción cutánea nueva se recomienda suspender el tratamiento e iniciar la terapia correspondiente.

Los estados de reacción secundaria al tratamiento (recrudescencia de las lesiones cutáneas/nerviosas y eritema nodoso; reacciones tipo 1 y tipo 2) en pacientes con lepra no deben ser considerados efectos adversos relacionados con la medicación. En estos casos se debe mantener la medicación e instaurar el tratamiento de las reacciones secundarias.

Federico Högner
Titular y Director Técnico
M.N. 13.309
Laboratorio SCHÄFER
de Federico Högner

A.N.M.A.T. FOLIO 10 SALA DE ENTRADAS

PRECAUCIONES

Las reacciones hemolíticas pueden ser mayores en pacientes con déficit de glucosa-6PD o déficit de la enzima metahemoglobino reductasa o en pacientes con hemoglobina M. Se ha descripto hepatitis tóxica y colestásica.

Embarazo: Se recomienda no utilizar (debido a la falta de información) durante el embarazo salvo que los beneficios superen los potenciales riesgos. En las pacientes con lepra se recomienda una dosis de mantenimiento durante el embarazo.

Lactancia: No se recomienda su uso durante la lactancia.

Pediatría: se ha utilizado dapsona en dosis menores en tratamientos pediátricos. En general se considera que la dapsona no afecta el crecimiento y desarrollo ulterior. La administración en niños sólo se debe utilizar cuando los beneficios superen los potenciales riesgos.

Carcinogénesis y mutagénesis: se ha observado en modelos animales potencial carcinogénico. Esto no se ha reportado en humanos.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

La excreción de dapsona puede ser inhibida por la administración simultánea con probenecid.

Rifampicina puede reducir la vida media de dapsona, pero no hay indicaciones que esto tenga consecuencias terapéuticas.

Pirimetamina puede cambiar algunos de los parámetros farmacocinéticas de dapsona (volumen de distribución, niveles plasmáticos, concentración en saliva). Su significación no es conocida. De todas formas, la co-administración con pirimetamina (un antagonista del ácido fólico) puede aumentar la posibilidad de reacciones hematológicas.

La ingesta moderada de alcohol o la administración de cimetidina no parecen influir en la absorción de dapsona.

La co-administración con trimetoprima puede aumentar los niveles plasmáticos de ésta y de la dapsona.

REACCIONES ADVERSAS

Durante el tratamiento con dapsona se verifica una hemólisis dosis-dependiente, que es evidente en dosis diarias de 100 mg (referida a la deficiencia de G6PD). La reducción en los valores de hemoglobina debidos a esta causa es especialmente pronunciada en las primeras 4 semanas de tratamiento, pero los valores iniciales se recuperan en las siguientes semanas. Es aconsejable un control regular del conteo de glóbulos rojos y blancos (semanal, al inicio del tratamiento, y mensual después de varios meses de tratamiento).

Federico Högner
Titular y Director Técnico
M.N. 13.309
Laboratorio SCHÄFER
de Federico Högner

A.N.M.A.T. FOLIO FECHA DE ENTRADA

En casos raros, la reducción del contenido de hemoglobina puede ser más pronunciada. Si los valores de hemoglobina cayesen por debajo de 10 g%, el control deberá efectuarse con una frecuencia mayor (si fuese necesario, en forma diaria). Si los valores de hemoglobina fuesen menor a 9 g%, se debe considerar el discontinuar el tratamiento. En estos casos, la decisión del médico dependerá del grado de necesidad de la administración de dapsona al paciente y deberán tenerse en cuenta los valores iniciales de hemoglobina. Una disminución rápida a partir de altos valores iniciales del contenido de hemoglobina en sangre tiene mayor peso en la decisión que una disminución porcentual menor a partir de valores iniciales de hemoglobina bajos. Ya que se puede producir una fluctuación de los resultados de los valores de hemoglobina debido a la metodología analítica, se aconseja repetir el análisis en un corto plazo en caso en que surgiesen dudas.

En casos raros, se verifica la formación de metahemoglobina, que se evidencia por una coloración azulada de la piel.

La sangre humana contiene, normalmente, una pequeña proporción de metahemoglobina (1% del total de hemoglobina, ó 0,15 g%). En ciertos casos en que se cambia la forma de vida (por ejemplo, internación en un hospital), la metahemoglobina puede llegar a aumentar hasta un 3% (ó 0,5 g%), sin que esto sea influenciado por la administración de algún principio activo. Algunos principios activos muy diferentes entre sí puede aumentar el porcentaje de metahemoglobina. Niveles de 10% de metahemoglobina (respecto a la hemoglobina total) y mayores se manifiestan como cianosis.

Si se produce un aumento agudo de la metahemoglobina a un 30% o más, se evidencian problemas respiratorios. Los niveles letales se alcanzan con contenidos de metahemoglobina mayores a 75% respecto al total de hemoglobina (de Guide to Clinical Laboratory Diagnosis, John A. Koepke, New Cork, 1969).

Dado que la cianosis es evidente desde el valor del 10% de metahemoglobina, que no es dañino, es posible detectar el problema en fases tempranas. El paciente debe ser instruido para informar inmediatamente al médico sobre cualquier coloración azulada en labios y uñas.

Al inicio del tratamiento pueden darse, ocasionalmente, dolores de cabeza, dolores de estómago o nauseas. Estos síntomas desaparecen, generalmente, en el curso del tratamiento con dapsona.

En casos muy raros, se ha informado la aparición de agranulocitosis, neuropatía motora periférica o hipoalbuminemia severa durante tratamientos con administración de dapsona. El mecanismo es desconocido. La mayor parte de los informes de agranulocitosis posteriores a administración de dapsona sucedieron en soldados estadounidenses en Vietnam, a los que se había administrado, concomitantemente, pirimetamina para la profilaxis contra la malaria, por lo que la asignación de las causas no es segura.

Federico Högner
Titular y Director Técnico
M.N. 13.309
Laboratorio SCHÄFER
de Federico Högner

A.N.M.A.T. FOLIO 72 LIBRO DE ENTRADAS

La hipersensibilidad a la droga puede manifestarse –especialmente en pacientes desnutridos- como el síndrome por dapsona, que es extremadamente raro y no es dependiente de la dosis. La sintomatología clínica la hace parecer a una enfermedad infecciosa, especialmente a la mononucleosis infecciosa. Los síntomas incluyen: fiebre, indisposición, rash cutáneo, ictericia, inflamación de los nódulos linfáticos, mononucleosis, eosinofilia, anemia y aumento de la formación de metahemoglobina.

Las reacciones de hipersensibilidad pueden evidenciarse también como rashes cutáneos, y han sido observados casos con síntomas severos (eritema multiforme o dermatitis exfoliativa).

De acuerdo a funciones metabólicas determinadas por la herencia, los individuos pueden tener diferente capacidad de degradar (acetilar) la dapsona (acetiladores rápidos o lentos). No ha podido ser determinada, hasta hora y en forma confiable, la influencia de esta particularidad en los efectos o efectos adverso de la dapsona. De todas formas, un posible aumento en el riesgo de efectos secundarios debe ser tenido en cuenta en personas que son conocidas como acetiladores lentos.

Nota: si los rashes cutáneos ocurren en pacientes que están en terapia con dapsona, esto debe ser informado inmediatamente al médico. En ese caso, la administración de la droga debería ser discontinuada.

SOBREDOSIFICACION

Síntomas de intoxicación

Los síntomas de intoxicación inducida por dapsona son bien conocidos. Han sido analizados 97 casos de pacientes con intenciones suicidas, mayormente mujeres. Se observaron: disnea, nauseas con vómitos, dolor de cabeza, cianosis, taquicardia, metahemoglobinemia, hemólisis, hematuria, fallo renal, desórdenes neurológicos y psiquiátricos, pérdida de visión y coma. No hay datos exactos sobre dosis letales. En un caso, 1,4 gramos produjeron la muerte; en otro caso, el paciente sobrevivió a una dosis de 15 gramos.

Terapia ante la intoxicación

- Interrupción de la absorción de la sulfona a través del vómito o lavado gástrico. Posteriormente, se debe administrar carbón activado por varios días y, si es posible, un laxante (40 ml de una solución de sorbitol 20-40%).
- Aceleración de la eliminación de la sulfona y profilaxis para el fallo renal por medio de un tratamiento de infusión (provisión de una cantidad suficiente de fluido con agentes diuréticos e hidrógeno carbonato de sodio para causar alcalinización de la orina).
- Tratamiento de la metahemoglobinemia con administración de azul de metileno 1% 0,2 ml/Kg en forma endovenosa, y/o Vitamina C (2 gramos por día).

Federico Högner
Titular y Director Técnico
M.N. 13.309
Laboratorio SCHÄFER
de Federico Högner

A.N.M.A.T. FOLIO MESA DE ENTRADAS

- Hemodiálisis o hemoperfusión temprana en el caso de sobredosis extremas.
- Transfusión de concentrado de eritrocitos o transfusión de intercambio.
- Terapia de oxigeno o respiratoria, bajo control de la pO_2.
- Tratamiento sintomático (por ejemplo, sedantes).
- Cuidados neurológicos y oftalmológicos.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los centros de Toxicología de:

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

PRESENTACIÓN

Envases que contienen 25, 50, 100 comprimidos.

Envases hospitalarios que contienen 500 comprimidos.

Este medicamento debe ser usado bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica.

Importado de Alemania.

Fabricado por: RIEMSER Arzneimittel AG, An der Wiek 7, D-17493 Greifswald, Insel Riems, Germany.

Acondicionado en Argentina por Laboratorio Schäfer.

25 de mayo 259 – CP 2840 - Gualeguay – Provincia de Entre Ríos

Director Técnico: Federico Högner – Bioquímico y Farmacéutico

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°:

MANTENER ÉSTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

CONSERVAR A TEMPERATURA NO MAYOR A 25°C, EN SU ENVASE ORIGINAL, EN LUGAR FRESCO, AL RESGUARDO DE LA LUZ DIRECTA DEL SOL.

Fecha de última revisión:

Federico Högner
Titular y Director Técnico
M.N. 13.309
Laboratorio SCHÄFER
de Federico Högner

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

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente Nº: 1-0047-0000-010381-10-0

El Interventor de la Administración Nacional de, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición Nº 0794, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite Nº 1.2.3 , por LABORATORIO SCHAFER DE FEDERICO HOGNER, se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto importado con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: DAPSON

Nombre/s genérico/s: DAPSONA

País de origen de elaboración, integrante del Anexo I del Decreto 150/92: ALEMANIA.

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: Riemser Arzneimittel AG

Domicilio de los establecimientos elaboradores: An de Wiek 7, Insel Rimes, Alemania

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: 25 DE MAYO 259, GUALEGUAY, PROVINCIA DE ENTRE RIOS.

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

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

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS.

Nombre Comercial: DAPSON.

Clasificación ATC: J04BA02.

Indicación/es autorizada/s: En dermatología, angiología e inmunología: En dermatosis ampollares como pénfigo vulgar, pénfigo herpetiforme, pénfigo crónico familiar, pénfigoide de las mucosas, síndrome de Dühring-Brock. Se indica probar la terapia con Dapsona en las siguientes enfermedades de la piel en ausencia de posibilidad de tratamiento de menor riesgo: Para penfigoide ampollar (sola o en combinación con otros corticoides o agentes inmunosupresores). En enfermedades raras como dermatosis pustulosas subcorneana, eritema elevatum diutinum, granuloma anular, granuloma facial, prurigo pigmentoso, policondritis recurrente. También en psoriasis pustulosa, exacerbaciones ampollladas, urticantes o ulcerosas o eritematoide. Existen hallazgos individuales de resultados positivos en terapia para vasculitis y arteritis temporal, si la terapia sólo con corticoides no es suficientemente efectiva. En reumatología: Se sugiere Dapsona para el tratamiento del reumatismo crónico de las articulaciones como una alternativa a otros agentes terapéuticos básicos como compuestos del oro, penicilamina o sulfato de cloroquina. En el tratamiento de la lepra: Dapsona es efectiva en contra el agente patogeno de la lepra, Mycobactewrium leprae y debería ser combinado generalmente, al mismo tiempo, con otras drogas que actúen contra este agente patógeno.

Concentración/es: 50 MG de DAPSONA.

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

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: DAPSONA 50 MG.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 1 MG, CELULOSA (MICROCRISTALINA) 11 MG, LACTOSA MONOHIDRATO 21 MG, COPOVIDONA 3 MG, FOSFATO ACIDO DE CALCIO DIHIDRATO 10 MG, DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL ANHIDRO 1 MG, CROSPOVIDONA 3 MG.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER DE ALUMINIO Y PVC.

Presentación: envases con 25, 50, 100 y 500 comprimidos, siendo la última de uso hospitalario.

Contenido por unidad de venta: envases con 25, 50, 100 y 500 comprimidos, siendo la última de uso hospitalario.

Período de vida Útil: 36 meses

Forma de conservación: Conservar a temperatura no mayor a 25ºC, en su envase original, en lugar fresco, al resguardo de la luz directa del sol.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Se extiende a LABORATORIO SCHAFER DE FEDERICO HÖGNER el Certificado Nº 56075, en la Ciudad de Buenos Aires, a los _____ días del mes de 01 FEB 2011 de _____, siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) Nº: 0794

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