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

DISPOSICIÓN Nº 0 9 6 0

BUENOS AIRES, 08 FEB 2011

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-011689-08-4 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones PANALAB S.A. ARGENTINA 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 registrado y comercializado en la República Argentina.

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16.463 y los Decretos 9.763/64, 1.890/92, 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.

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

DISPOSICIÓN Nº 0960

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 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.

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.

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

DISPOSICIÓN Nº 0960

Por ello;

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 ALAPAN y nombre/s genérico/s ACIDO AMINOLEVULINICO, la que será elaborada en la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite Nº 1.2.1 , por PANALAB S.A. ARGENTINA, 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

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

DISPOSICIÓN Nº 0 9 6 0

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:1-0047-0000-011689-08-4

DISPOSICIÓN Nº: 0 9 6 0

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.

0960

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE DISPOSICIÓN ANMAT Nº:

Nombre comercial: ALAPAN

Nombre/s genérico/s: ACIDO AMINOLEVULINICO.

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: FRAY C. RODRIGUEZ 3520, CIUDADELA, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

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

Forma farmacéutica: POLVO P/SOLUCION EXTEMPORANEA.

Nombre Comercial: ALAPAN.

Clasificación ATC: D11AX.

Indicación/es autorizada/s: Terapia fotodinámica para el tratamiento de queratosis actínicas, de grosor mínimo a moderado (Grado 1-2) de la cara o cuero cabelludo

Concentración/es: 354.0 MG de CLORHIDRATO DE ACIDO AMINOLEVULINICO.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

0960

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

Genérico/s: CLORHIDRATO DE ACIDO AMINOLEVULINICO 354.0 MG.

Excipientes: POLIETILENGLICOL 400 22.8 MG, ALCOHOL ISOPROPILICO 54.3 MG, AGUA PURIFICADA 599.7 MG, ETANOL 612.3 MG, LAURETH-4 90.9 MG.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: TOPICA

Envase/s Primario/s: FRASCO PE 50/50 AD/BD, TAPA CONTENDEDORA SOLIDO, GOTERO, TAPA

Presentación: PRESENTACIONES 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 Y 10 FRASCOS APLICADORES CON 1.5 ML.

Contenido por unidad de venta: PRESENTACIONES 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 Y 10 FRASCOS APLICADORES CON 1.5 ML.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: TEMPERATURA AMBIENTE; desde: 15 °C. hasta: 30 °C.

Condición de expendio: BAJO RECETA(USO EXCLUSIVO PROFESIONAL).

DISPOSICIÓN Nº: 0960

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 0960

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

0960

ANMAT FOLIO 404 MESA DE ENTRADAS

Proyecto de Rótulo

ALAPAN
ÁCIDO AMINO LEVULÍNICO 20%
Polvo para Solución Extemporánea

Industria Argentina

Venta Bajo Receta
(Uso Exclusivo Profesional)

Uso externo
COMPOSICIÓN
Cada frasco aplicador contiene:
Ingrediente activo:

Clorhidrato de ácido aminolevulínico	354.0 mg/1.5ml
Excipientes:	
Alcohol USP (contenido de etanol = 48% v/v)	612.3 mg/1.5ml
Agua purificada	599.7 mg/1.5ml
Laureth-4	90.9 mg/1.5ml
Alcohol isopropílico	54.3 mg/1.5ml
Polietilenglicol 400	22.8 mg /1.5ml

PRESENTACIÓN:
1 frasco aplicador con 1.5 ml (*)

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN:
Ver prospecto adjunto

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO
Conservar el producto a temperatura ambiente entre 15-30°C.
Una vez preparada la solución se mantiene estable por 2 horas, debiendo ser usada durante ese período. El frasco debe ser desechado tras su uso.

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud
Certificado N°
Panalab S.A. Argentina
Famatina 3415, Ciudad Autónoma de Buenos Aires C1437IOK. Tel: 4117-7700
Fraccionado en Fray C. Rodríguez 3520, Ciudadela, Provincia de Buenos Aires
Directora Técnica: María Gabriela Palma – Farmacéutica

Fecha de Última Revisión: ...../...../.....

(*): igual texto para 2/3/4/5/6/7/10 frascos aplicadores con 1.5 ml.

GABRIELA PALMA

Proyecto de Prospecto

ALAPAN
ÁCIDO AMINO LEVULÍNICO 20%
Polvo para Solución Extemporánea

Industria Argentina

Venta Bajo Receta
(Uso Exclusivo Profesional)

Uso externo
COMPOSICIÓN
Cada frasco aplicador contiene:
Ingrediente activo:

Clorhidrato de ácido aminolevulínico	354.0 mg/1.5ml
Excipientes:	
Alcohol USP (contenido de etanol = 48% v/v)	612.3 mg/1.5ml
Agua purificada	599.7 mg/1.5ml
Laureth-4	90.9 mg/1.5ml
Alcohol isopropílico	54.3 mg/1.5ml
Polietilenglicol 400	22.8 mg /1.5ml

ACCIÓN TERAPEUTICA
Fotosensibilizante para terapia fotodinámica.
Código ATC: D11AX

INDICACIONES
Terapia fotodinámica para el tratamiento de queratosis actínicas, de grosor mínimo a moderado (Grado 1 o 2) de la cara o el cuero cabelludo.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/ PROPIEDADES
ACCIÓN FARMACOLÓGICA
El metabolismo del Ácido Amino Levulínico (ALA) es la primera etapa en la vía bioquímica que resulta en la síntesis del hemo. El Ácido Amino Levulínico no es un fotosensibilizante por sí mismo, sino, un precursor metabólico de la protoporfirina IX (PpIX), que es un fotosensibilizante. La síntesis del ALA es normalmente controlada por feedback negativo de la enzima ALA-sintetasa, presumiblemente por los niveles del hemo intracelular. El ALA, cuando es suministrado a la célula, desvía este punto de control y resulta en el acúmulo de PpIX, que es convertida en hemo por la Fe-quelatasa a través de la adición de hierro al núcleo del PpIX.
De acuerdo con el supuesto mecanismo de acción, la fotosensibilización como resultado de la aplicación de Solución Tópica de Ácido Amino Levulínico al 20%, ocurre a través de la conversión metabólica del ALA en PplX, que se acumula en la piel donde se aplicó Solución Tópica de Ácido Amino Levulínico al 20%. Cuando está expuesta a la luz de longitud de anda y energía apropiadas, la PpIX acumulada produce una reacción fotodinámica, un proceso citotóxico dependiente de la presencia simultanea de luz y oxígeno.
La absorción de luz resulta en un estado de excitación de la molécula de porfirina y la subsiguiente transferencia del spin de la PpIX a oxígeno molecular, genera radicales libres de oxígeno, que pueden, posteriormente, reaccionar para formar radicales superóxido e hidroxílo.
La fotosensibilización de lesiones de queratosis aclínicas, a través de la utilización de Solución Tópica de Ácido Amino Levulínico al 20%, asociado a la irradiación con luz azul,

GABRIELA PALMA
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA
M.N. 14.337

es la base de la terapia fotodinámica (TFD) de la Solución Tópica de Ácido Amino Levulínico al 20%.

FARMACOCINÉTICA

El ALA no exhibe fluorescencia, mientras que la PpIX presenta alto rendimiento fluorescente. Las modificaciones tiempo-dependientes en la fluorescencia cutánea fueron usadas para determinar la acumulación y la depuración de PpIX en las lesiones de queratosis actínica y en la piel perilesional tras la aplicación de Solución Tópica de Ácido Amino Levulínico al 20% en 12 pacientes. El pico de la intensidad de la fluorescencia fue alcanzado a las 11 ± 1 hrs en las queratosis actínicas y 12 ± 1 hrs en la piel perilesional. El promedio de la vida media de depuración de la fluorescencia en las lesiones fue de 30 ± 10 hrs y 28 ± 6 hrs en la piel perilesional. La fluorescencia en la piel perilesional fue similar a la de la queratosis actínica. Por lo tanto, la Solución Tópica de Ácido Amino Levulínico al 20% debe ser aplicada solamente en la zona afectada

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

La Solución Tópica de Ácido Amino Levulínico al 20% (200mg/ml) se utiliza para la aplicación directa en lesiones individuales diagnosticadas como queratosis actínica, y no a la piel perilesional, Este producto no se destina para la aplicación por pacientes o por un profesional de salud no calificado. La aplicación debería incluir lesiones en el cuero cabelludo o en la cara, pero no en ambas ubicaciones simultáneamente. La frecuencia recomendada del tratamiento es una aplicación de Solución Tópica de Ácido Amino Levulínico al 20% y una dosis de irradiación por sitio de tratamiento, siendo el intervalo entre las aplicaciones de Solución Tópica de Ácido Amino Levulínico al 20% de 8 semanas, si es necesario más de 1 aplicación.

Cada aplicación de Solución Tópica de Ácido Amino Levulínico al 20% individual debe ser usado únicamente en un paciente. La terapia fotodinámica para queratosis actínica con Solución Tópica de Ácido Amino Levulínico al 20% es un proceso de dos etapas que involucra: a) la aplicación del producto sobre las lesiones de queratosis actínicas con Solución Tópica de Ácido Amino Levulínico al 20%, seguida 14 a 18 horas más tarde, de b) irradiación con luz azul. La segunda consulta, para irradiación, deberá realizarse en el intervalo de 14-18 horas tras la aplicación. Los pacientes en los estudios clínicos usualmente recibieron la aplicación al final de la tarde con irradiación en la mañana siguiente.

Tabla 5- Programa para aplicación de Solución Tópica de Ácido Amino Levulínico al 20% y luz azul

Aplicación de la Solución Tópica de Ácido Amino Levulínico al 20%	Espacio de tiempo para irradiación con luz azul
6 AM	8 PM a la medianoche
7 AM	9 PM a la 1 AM
8 AM	10 PM a las 2 AM
9 AM	11 PM a las 3 AM
10 AM	Medianoche a las 4 AM
11 AM	1 AM a la 5 AM
12 AM	2 AM a la 6 AM
1 PM	3 AM a la 7 AM
2 PM	4 AM a la 8 AM
3 PM	5 AM a la 9 AM
4 PM	6 AM a la 10 AM
5 PM	7 AM a la 11 AM

6 PM	8 AM al mediodía
7 PM	9 AM a la 1 PM
8 PM	10 AM a las 2 PM
9 PM	11 AM a las 3 PM
10 PM	Mediodía a las 4 PM

Las lesiones tratadas que no desaparecieron completamente después de 8 semanas, podrán ser tratadas una segunda vez con Terapia Fotodinámica de Solución Tópica de Ácido Amino Levulínico al 20%. Los pacientes no recibieron seguimiento después de las 12 semanas del tratamiento inicial, por lo tanto, la incidencia de recurrencia de las lesiones tratadas después de 12 semanas y el papel de un tratamiento posterior aún se desconoce.

MODO DE ADMINISTRACIÓN

Preparación:

La Solución Tópica de Ácido Amino Levulínico al 20% debe ser preparada de la siguiente forma:

1 Retirar el precinto de seguridad

2. Sujete el envase de forma que la tapa este colocada hacia arriba.

3. Presione la tapa con fuerza hasta que el espacio ocupado por el precinto de seguridad quede cubierto por ella.

4. Sujetando el envase entre el dedo pulgar y el índice, agite suavemente durante, por lo menos 3 minutos, para disolver completamente el polvo del medicamento en el diluyente.

Aplicación:

Las lesiones de queratosis actínicas seleccionadas para el tratamiento deben estar limpias y secas antes de la aplicación de Las lesiones de queratosis actínicas seleccionadas para el tratamiento deben estar limpias y secas antes de la aplicación de Solución Tópica de Ácido Amino Levulínico al 20%.

Con la punta del frasco aplicador aplique, levemente sobre las lesiones de queratosis actínicas, la Solución Tópica de Ácido Amino Levulínico al 20% directamente a las mismas. Debe ser aplicada una cantidad de solución suficiente para humedecer uniformemente la superficie de la lesión, inclusive el borde, sin exceso que escurra o gotee. El efecto de la Solución Tópica de Ácido Amino Levulínico al 20% sobre tejidos oculares es desconocido. La Solución Tópica de Ácido Amino Levulínico al 20% no debe ser aplicado en la zona periorbitarial y no se debe permitir contacto ocular o con las membranas mucosas. Cuando la solución aplicada se haya secado, hay que reaplicarla de la misma manera. La Solución Tópica de Ácido Amino Levulínico al 20% debe ser usado inmediatamente tras la preparación (disolución) debido a la estabilidad limitada del producto activado. Si la aplicación de la solución no se ha completado dentro de 2 horas de la activación, el frasco aplicador debe ser desechado y se deberá preparar y utilizar un nuevo aplicador de Solución Tópica de Ácido Amino Levulínico al 20%.

La fotosensibilización de las lesiones tratadas, ocurrirá en las siguientes 14-18 horas. Las lesiones de queratosis actínicas no deben ser lavadas durante este período. El paciente debe ser orientado a usar un sombrero de ala ancha u otra protección similar para cubrir las lesiones tratadas de la luz del sol o de otras fuentes de luz intensa

hasta el tratamiento con luz azul. El paciente debe ser orientado a reducir la exposición a la luz si experimenta sensaciones de dolor y/o ardor.

Si, por cualquier razón, el paciente no puede recibir el tratamiento con luz azul en el período prescrito, tras la aplicación de Solución Tópica de Ácido Amino Levulínico al 20%, él podrá,

aún así, experimentar sensaciones de dolor y/o ardor si las lesiones de queratosis actínicas fotosensibilizadas son expuestas a la luz del sol o a la luz prolongada o intensa en este período de tiempo. El paciente debe ser orientado a usar un sombrero de ala ancha u otra protección similar para cubrir las lesiones tratadas de la luz del sol o de otras fuentes de luz intensa hasta, por lo menos, 40 horas tras la aplicación de Solución Tópica de Ácido Amino Levulínico al 20%, El paciente debe ser orientado a reducir la exposición a la luz si experimenta sensaciones de dolor y/o ardor,

Paso B - Irradiación con luz azul a las 14 a 18 horas tras la aplicación de Solución Tópica de Ácido Amino Levulínico al 20%. Durante la consulta para el tratamiento con luz, las lesiones de queratosis actínicas a ser tratadas deben ser lavadas con agua y secadas suavemente. La fotoactivación de las lesiones de queratosis actínicas tratadas con Solución Tópica de Ácido Amino Levulínico al 20%se logra con irradiación de luz azul. Una exposición de 1000 segundos (16 minutos y 40 segundos) es necesaria, para suministrar una dosis de luz de 10 J/cm2. Durante el tratamiento con la luz, tanto el paciente como el equipo del área médica deben usar protección de ojos para luz azul, con la finalidad de minimizar la exposición ocular. Los pacientes deben ser alertados sobre sensaciones transitorias de dolor y/o ardor en las zonas de las lesiones objetivas que pueden ocurrir durante el período de exposición a la luz.

Si el tratamiento con la luz azul es interrumpido o detenido por cualquier razón, éste no debe ser reiniciado y el paciente debe ser orientado a proteger las lesiones tratadas de la luz solar o de luz intensa durante, por lo menos, 40 horas después de la aplicación de Solución Tópica de Ácido Amino Levulínico al 20%.

CONTRAINDICACIONES

La Solución Tópica de Ácido Amino Levulínico al 20% asociada a la irradiación de luz azul está contraindicado en pacientes con fotosensibilidad cutánea, especialmente a la luz de longitud de ondas de 400-450 nm, porfiria o alergia conocida a porfirinas y en pacientes con sensibilidad conocida a cualquiera de los componentes de Solución Tópica de Ácido Amino Levulínico al 20%.

ADVERTENCIAS

La Solución Tópica de Ácido Amino Levulínico al 20% contiene alcohol y se destina solamente al uso tópico. No aplicar en los ojos o en membranas mucosas. Se puede experimentar irritación excesiva si este producto es aplicado bajo oclusión.

PRECAUCIONES

Durante el período de tiempo entre la aplicación de Solución Tópica de Ácido Amino Levulínico al 20% y la exposición a la luz azul, las zonas de tratamiento se tornarán fotosensibles. Tras la aplicación de Solución Tópica de Ácido Amino Levulínico al 20%, antes de la exposición a la luz azul, los pacientes deben evitar la exposición de las zonas de tratamiento fotosensibles a la luz del sol o a luces internas intensas (por ejemplo, lámparas de análisis, lámparas de quirófano, cámaras de bronceado, o a cualquier tipo de luz muy próxima al área tratada). La exposición podrá provocar una sensación de dolor y/o ardor y podrá causar eritema y/o edema en las lesiones. Antes de exponerse a la luz del sol, los pacientes deben, por lo tanto, proteger las lesiones tratadas usando un sombrero de ala ancha o alguna protección de material leve y opaco sobre la cabeza. Los protectores solares no protegerán contra reacciones de fotosensibilidad causadas por luz visible. No se ha establecido si la transpiración puede esparcir la Solución Tópica de Ácido Amino Levulínico al 20% fuera del área de tratamiento en dirección a los ojos o la piel adyacente. Si, por cualquier razón, el paciente no puede regresar para el tratamiento con la luz azul en el

período prescrito tras la aplicación de Solución Tópica de Ácido Amino Levulínico al 20% (14 a 18 horas), el médico deberá ser informado. El paciente debe también continuar evitando la exposición de las lesiones fotosensibilizadas al sol o a la luz prolongada o intensa durante, por lo menos, 40 horas. Si se observa sensación de dolor y/o ardor, se debe reducir la exposición a la luz,

La aplicación de Solución Tópica de Ácido Amino Levulínico al 20% en áreas perilesionales de la cara o del cuero cabelludo puede resultar en fotosensibilización. Tras la exposición a la luz azul, la piel fotosensibilizada podrá producir una sensación de dolor y/o ardor y podrá tornarse eritematosa y/o edematosa, de modo similar a las lesiones de queratosis actínicas tratadas con Solución Tópica de Ácido Amino Levulínico al 20% para terapia fotodinámica. Por su potencial para fotosensibilizar la piel, la Solución Tópica de Ácido Amino Levulínico al 20% debe ser utilizado exclusivamente por profesional de salud calificado para aplicar el medicamento solamente sobre la queratosis actínica y no sobre la piel perilesional.

La Solución Tópica de Ácido Amino Levulínico al 20% no fue estudiado en pacientes con alteraciones de coagulación, genéticas o adquiridas.

USO EN ANCIANOS, NIÑOS Y OTROS GRUPOS DE RIESGO: La Solución Tópica de Ácido Amino Levulínico al 20% está indicado para el uso sólo en adultos, no debiendo ser utilizado en niños. No hay restricciones de uso de Solución Tópica de Ácido Amino Levulínico al 20% en pacientes ancianos.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS: No se han efectuado estudios formales de interacciones de Solución Tópica de Ácido Amino Levulínico al 20% con otros medicamentos y no han sido observadas interacciones medicamentosas específicas durante los estudios clínicos controlados. Sin embargo, es posible que el uso concomitante de otros agentes fotosensibilizantes conocidos, como griseofulvina, diuréticos tiazídicos, sulfonilureas, fenotiazinas, sufonamidas y tetraciclinas puedan aumentar la reacción de fotosensibilidad de las lesiones de queratosis actínicas tratadas con Solución Tópica de Ácido Amino Levulínico al 20%.

Carcinogénesis, Mutagénesis, Disminución de la Fertilidad: No han sido realizados estudios de carcinogenicidad con el ALA. No han sido observados efectos mutagénicos en los cuatro estudios conducidos con el ALA para su potencial mutagénico. En el estudio de mutación reversa Salmonella-Escherichia coli/ microsoma mamífero (Prueba Ames de mutagenicidad), no fueron observados aumentos en el número de reversiones con ninguna de las cepas estudiadas. En el estudio de mutación reversa Salmonella-Escherichia coli/microsoma mamífero en la presencia de radiación de la luz solar (Prueba Ames de mutagenicidad con luz), el ALA no causo aumento en el número de reversiones por placa en cualquiera de las cepas estudiadas, en presencia o ausencia de luz solar simulada. En el estudio de mutación avanzado en el linfoma de ratón L5178Y TK± , el ALA fue evaluado como negativo con y sin activación metabólica bajo las condiciones del estudio. La formación de PpIX no fue demostrada en ninguno de esos estudios *in vitro*. En el estudio *in vivo* del micronúcleo en ratones, el ALA fue considerado negativo bajo las condiciones de exposición del estudio. A diferencia de ello, por lo menos un informe en la literatura observó efectos genotóxicos en cultivos de hepatocitos de ratas tras la exposición al ALA, con formación de PpIX. Otros estudios *in vivo* e *in vitro* documentaron daños oxidativos al DNA como resultado de la exposición al ALA.

No fueron realizadas evaluaciones con el ALA HCI en la fertilidad en animales de laboratorio. Son desconocidos los efectos que la exposición sistémica al ALA HCI podrá tener sobre la fertilidad o la función reproductiva.

Embarazo (Categoría C): No se han realizado estudios con el ALA HCI en la reproducción animal. Se desconoce, también, si la Solución Tópica de Ácido Amino Levulínico al 20% puede causar daños fetales cuando es administrado a mujeres

GABRIELA PALMA

embarazadas o si puede afectar su capacidad reproductiva. La Solución Tópica de Ácido Amino Levulínico al 20% debe ser administrado a mujeres embarazadas solamente si es absolutamente necesario.

Lactancia: No fueron medidos los niveles del ALA o de sus metabolitos en la leche de mujeres tratadas con Solución Tópica de Ácido Amino Levulínico al 20%. Debido a que muchos medicamentos son excretados en la leche materna, se debe tener cuidado cuando se administre Solución Tópica de Ácido Amino Levulínico al 20% a mujeres que estén amamantando.

REACCIONES ADVERSAS

En los estudios de Fase III, no fueron encontrados eventos adversos no cutáneos que pudieran ser consistentemente asociados con la aplicación de Solución Tópica de Ácido Amino Levulínico al 20% seguido de exposición a la luz azul.

Respuesta a la Terapia Fotodinámica: Fue observado un conjunto de síntomas transitorios locales de dolor y/o ardor, prurito, eritema y edema como resultado de la aplicación de Solución Tópica de Ácido Amino Levulínico al 20% asociado al tratamiento con luz azul, en todos los estudios clínicos de la Terapia Fotodinámica con Solución Tópica de Ácido Amino Levulínico al 20% en el tratamiento de lesiones de queratosis actínica. Las sensaciones de dolor y/o ardor cedieron entre 1 minuto y 24 horas tras la irradiación con luz azul y parecieron cualitativamente similares a aquellas percibidas por pacientes con protoporfiria eritropoyética tras exposición al sol. No hubo alteración clara dosis-dependiente o luz-dependiente en la incidencia o en la gravedad de las sensaciones de dolor y/o ardor.

Alteraciones en pruebas de laboratorio: No fueron observadas alteraciones clínicamente significativas en los patrones de laboratorio referentes a los parámetros hematológicos o químicos sanguíneos en ninguno de los estudios clínicos controlados.

SOBREDOSIFICACIÓN:

Sobredosis de Solución Tópica de Ácido Amino Levulínico al 20%: No se han informado casos de sobredosis de Solución Tópica de Ácido Amino Levulínico al 20%. En el improbable caso que ocurra ingestión accidental, se recomienda tratamiento de soporte y monitoreo. El paciente debe ser orientado para evitar la exposición eventual a la luz intensa durante, por lo menos, 40 horas. Las consecuencias de excederse a la dosis tópica recomendada son desconocidas.

Sobredosis de la Luz azul: No hay informaciones sobre sobredosis de la luz azul tras la aplicación de Solución Tópica de Ácido Amino Levulínico al 20%.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con un centro de toxicología, por ejemplo:

Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/ 247
Hospital General de Niños Pedro de Elizalde: (011) 4300-2115
Hospital Nacional Dr. A. Posadas: (011) 4654-6648/ 4658-7777

PRESENTACIONES

Envases conteniendo 1/2/3/4/5/6/7/10 frascos aplicadores de 1,5 ml.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservar el producto a temperatura ambiente entre 15-30°C.

ANMAT FOLIO 411 MESA DE ENTRADAS

Una vez preparada la solución se mantiene estable por 2 horas, debiendo ser usada durante ese período. El frasco debe ser desechado tras su uso.

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud
Certificado N°
Panalab S.A. Argentina
Famatina 3415, Ciudad Autónoma de Buenos Aires C1437IOK. Tel: 4117-7700
Fraccionado en Fray C. Rodríguez 3520, Ciudadela, Provincia de Buenos Aires
Directora Técnica: María Gabriela Palma – Farmacéutica

Fecha de Última Revisión: ……/…../…..

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

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente Nº: 1-0047-0000-011689-08-4

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición Nº 0960, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite Nº 1.2.1. ; por PANALAB S.A. ARGENTINA, se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: ALAPAN

Nombre/s genérico/s: ACIDO AMINOLEVULINICO.

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: FRAY C. RODRIGUEZ 3520, CIUDADELA, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

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: POLVO P/SOLUCION EXTEMPORANEA.

Nombre Comercial: ALAPAN.

Clasificación ATC: D11AX.

Indicación/es autorizada/s: Terapia fotodinámica para el tratamiento de queratosis actínicas, de grosor mínimo a moderado (Grado 1-2) de la cara o cuero cabelludo

Concentración/es: 354.0 MG de CLORHIDRATO DE ACIDO AMINOLEVULINICO.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: CLORHIDRATO DE ACIDO AMINOLEVULINICO 354.0 MG.

Excipientes: POLIETILENGLICOL 400 22.8 MG, ALCOHOL ISOPROPILICO 54.3 MG, AGUA PURIFICADA 599.7 MG, ETANOL 612.3 MG, LAURETH-4 90.9 MG.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: TOPICA

Envase/s Primario/s: FRASCO PE 50/50 AD/BD, TAPA CONTENDEDORA SOLIDO, GOTERO, TAPA

Presentación: PRESENTACIONES 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 Y 10 FRASCOS APLICADORES CON 1.5 ML.

Contenido por unidad de venta: PRESENTACIONES 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 Y 10 FRASCOS APLICADORES CON 1.5 ML.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: TEMPERATURA AMBIENTE; desde: 15 °C. hasta: 30 °C.

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

Condición de expendio: BAJO RECETA(USO EXCLUSIVO PROFESIONAL).

Se extiende a PANALAB S.A. ARGENTINA el Certificado Nº 56085, en la Ciudad de Buenos Aires, a los _____ días del mes de 08 FEB 2011 de _____ , siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) Nº: 0960

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