



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

DISPOSICIÓN Nº 1641

BUENOS AIRES, 02 MAR 2011

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-000800-07-6 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones LABORATORIO LKM S.A. 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.

U
S



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

DISPOSICIÓN Nº

1641

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.

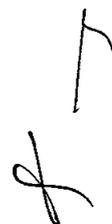
Que los datos identificatorios característicos a ser transcriptos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas precedentemente citadas.

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.

U
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

1641

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 NORMOPILy nombre/s genérico/s DAPSONA 5%,la que será elaborada en la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite Nº 1.2.1 , por LABORATORIO LKM S.A., 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

91

9



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

DISPOSICIÓN Nº **1641**

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. 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 Nº:1-0047-0000-000800-07-6

DISPOSICIÓN Nº: **1641**

Handwritten mark resembling a stylized 'r' or 'g' with a vertical line above it.

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.

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS DE LA ESPECIALIDAD

MEDICINAL INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE

DISPOSICIÓN ANMAT Nº: **1641**

Nombre comercial: NORMOPIL

Nombre/s genérico/s: DAPSONA 5%

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:

U
Forma farmacéutica: GEL.

Nombre Comercial: NORMOPIL.

Clasificación ATC: D10AX.

Indicación/es autorizada/s: Tratamiento topico del acne vulgaris.

Concentración/es: 50 MG de DAPSONA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: DAPSONA 50 MG.
f



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

1 6 4 1

Excipientes: AGUA PURIFICADA C.S.P. 1 G, METILPARABENO 2 MG, HIDROXIDO DE SODIO CSP pH=4.5, CARBOMER 980 10 MG, ETER MONOETILICO DE DIETILENGLICOL 50 MG.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: TOPICA CUTANEA.

Envase/s Primario/s: POMO DE PEAD BLANCO CON TAPA

Presentación: envases con 15, 30 y 60 gramos.

Contenido por unidad de venta: envases con 15, 30 y 60 gramos.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: CONSERVAR EN SU ENVASE ORIGINAL. AL ABRIGO DE LA LUZ. NO CONGELAR; desde: 15°C. hasta: 25°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

DISPOSICIÓN N°: 1 6 4 1

[Handwritten mark]

[Handwritten signature]

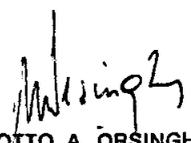
Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



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

ANEXO II

TEXTO DEL/LOS RÓTULO/S Y PROSPECTO/S AUTORIZADO/S
DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE
DISPOSICIÓN ANMAT Nº **1641**


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.

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente Nº: 1-0047-0000-000800-07-6

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición Nº 1641, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite Nº 1.2.1. , por LABORATORIO LKM S.A., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: NORMOPIL

Nombre/s genérico/s: DAPSONA 5%

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.

Nombre Comercial: NORMOPIL.

Clasificación ATC: D10AX.

Indicación/es autorizada/s: Tratamiento topico del acne vulgaris.



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

Concentración/es: 50 MG de DAPSONA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: DAPSONA 50 MG.

Excipientes: AGUA PURIFICADA C.S.P. 1 G, METILPARABENO 2 MG, HIDROXIDO DE SODIO CSP pH=4.5, CARBOMER 980 10 MG, ETER MONOETILICO DE DIETILENGLICOL 50 MG.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: TOPICA CUTANEA.

Envase/s Primario/s: POMO DE PEAD BLANCO CON TAPA

Presentación: envases con 15, 30 y 60 gramos.

Contenido por unidad de venta: envases con 15, 30 y 60 gramos.

Período de vida Útil: 24 meses

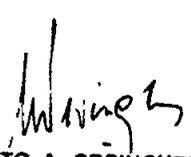
Forma de conservación: CONSERVAR EN SU ENVASE ORIGINAL. AL ABRIGO DE LA LUZ. NO CONGELAR; desde: 15°C. hasta: 25°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

Se extiende a LABORATORIO LKM S.A. el Certificado N° 5613:2, en la Ciudad de Buenos Aires, a los _____ días del mes de 02 MAR 2011 de _____, siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) N°:

1641


Dr. OTTO A. ORSINGER
SUBINTERVENTOR
A.N.M.A.T.

1641



PROYECTO DE PROSPECTO

NORMOPIL

DAPSONA 5,0%

Gel dérmico

Venta Bajo Receta

Industria Argentina

Gel dérmico: Para uso dermatológico solamente. No apto para uso oftálmico

FORMULA CUALICUANTITATIVA

NORMOPIL Gel 5%; composición por gr. de producto:

| | |
|------------------------------------|---------|
| DAPSONA | 50,0 mg |
| CARBOMER 980 | 10,0 mg |
| ETER MONOETÍLICO DE DIETILENGLICOL | 50,0 mg |
| METILPARABENO | 2,0 mg |
| HIDROXIDO DE SODIO c.s.p. | pH 4,5 |
| AGUA PURIFICADA c.s.p. | 1,0 g |

CODIGO ATC

D10AX05

INDICACIONES

NORMOPIL está indicado para el tratamiento tópico del acné vulgaris.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLOGICAS

Mecanismo de acción

Se desconoce el mecanismo de acción de Dapsona gel en el tratamiento de acné vulgaris.

Farmacocinética

En un estudio abierto, según estudios publicados; se comparó la farmacocinética de Dapsona gel al 5% (110 = 60 mg/día), en dos aplicaciones diarias (BSA 22,5%) durante 14 días (n =18) con una dosis única de 100 mg de Dapsona que se administró en forma oral a un subgrupo de pacientes (n =10) en un diseño cruzado. En el día 14, la media de Dapsona AUC_{0-24 h} fue de 415= 224 ng h/mL para el Dapsona gel al 5%, mientras que después de la administración oral de una dosis única de 100 mg de Dapsona, el AUC_{0-Infinito} fue de 52,641 = 36,223 ng h/mL. La exposición después de la dosis oral de 100 mg de Dapsona fue

LABORATORIO L.K.M. S.A.
DRA. PATRICIA ELSA RUTOWICZ
APODERADA
c.d.

1

LABORATORIO L.K.M. S.A.
FARMACEUTICO VEGIERSKI ZIGMUD
CO-DIRECTOR TÉCNICO

1641



aproximadamente 100 veces mayor que después de la dosis tópica de Dapsona gel al 5% dos veces por día.

En un estudio de seguridad a largo plazo de tratamiento de Dapsona gel al 5%, las muestras periódicas de sangre se colectaron durante 12 meses para determinar la exposición sistémica de Dapsona y sus metabolitos en aproximadamente 500 pacientes. En base a las concentraciones medibles de Dapsona de 408 pacientes (m: 192, f: 216), obtenidas en el mes 3, ni el género o la raza parecieron afectar la farmacocinética de Dapsona. De la misma manera, las exposiciones a Dapsona fueron aproximadamente las mismas entre los grupos etario de 12 a 15 años (n: 155) y aquellos mayores e iguales a 16 años (n: 253). No se observó evidencia de aumento de exposición sistémica a Dapsona después de un año de estudiar estos pacientes.

DOSIS Y ADMINISTRACION

Para uso dermatológico solamente. No apto para uso oral, oftálmico ni intravaginal.

Después de lavar y secar cuidadosamente la piel, aplique una delgada capa de NORMOPIL sobre las partes afectadas dos veces por día. Frote el producto suavemente hasta que se absorba por completo.

NORMOPIL tiene pequeñas partículas perfectamente visibles que le dan un aspecto arenoso al producto. Lávese las manos después de cada aplicación de NORMOPIL.

Si no se observa ninguna mejoría después de 12 semanas de aplicación, debería re-evaluarse la conveniencia de seguir o discontinuar el tratamiento con NORMOPIL.

CONTRAINDICACIONES

NORMOPIL está contraindicado en personas con hipersensibilidad a Dapsona o a algún otro componente de la fórmula.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Efectos hematológicos

No se registró evidencia de hemólisis clínicamente relevante o anemia en pacientes tratados con Dapsona gel al 5%, incluyendo pacientes con deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD). Algunos pacientes con deficiencia de G6PD que utilizaron Dapsona gel al 5% desarrollaron cambios que sugerían un cuadro leve de hemólisis.

1641



Si durante el tratamiento con Dapsona gel al 5% se presentan signos y síntomas que una anemia hemolítica, deberá suspenderse el tratamiento con este medicamento.

No deberá emplearse Dapsona gel al 5% en pacientes que estén tomando Dapsona oral o medicamentos contra la malaria, dado su potencial de reacciones hemolíticas. La combinación de Dapsona gel al 5% con trimetoprima/sulfametoxazole (TMP/SMX) puede aumentar la posibilidad de hemólisis en pacientes con deficiencia de G6DP.

Neuropatía periférica

No se observaron eventos de neuropatía periférica en ensayos clínicos con tratamiento tópico de Dapsona gel al 5%.

Piel

Las reacciones dermatológicas no se observaron en ensayos clínicos con tratamiento tópico de Dapsona gel al 5%.

Interacciones farmacológicas

Trimetoprima / Sulfametoxazol (TMP/SMX): En un estudio de interacción, según publicaciones droga-droga se evaluó el efecto de utilizar Dapsona gel al 5% en combinación con Trimetoprima / Sulfametoxazol (TMP/SMX) de doble potencia (160 mg/800 mg). Durante la co-administración, los niveles sistémicos de TMP y SMX no registraron cambios significativos.

Sin embargo, los niveles de Dapsona y de sus metabolitos aumentaron en presencia de TMP/SMX. La exposición sistémica (AUC_{0-12}) de Dapsona y de N-acetilo-Dapsona (NADA) se incrementó en un 40% y un 20%, respectivamente, en presencia de TMP/SMX. Notablemente, la exposición sistémica (AUC_{0-12}) de Dapsona hidroxilamina (DHA) aumentó a más del doble en presencia de TMP/SMX. La exposición de la dosis tópica propuesta es de alrededor del 1% de los 100 mg de dosis oral, aún cuando es co-administrada con TMP/SMX.

Peróxido de benzoílo tópico: la aplicación tópica de Dapsona gel al 5% seguida de peróxido de benzoílo en pacientes con acné vulgaris provocó una decoloración local y temporaria de la piel y del vello facial de tono amarillo a naranja (informada por 7 de 95 pacientes en un estudio clínico) la cual se mejoro de 4 a 57 días.



Embarazo: Categoría C. No se han realizado estudios publicados ni bien controlados en mujeres embarazadas. Según estudios publicados, se ha demostrado que Dapsona tiene un efecto embriocidal en ratas y conejos cuando se administra en dosis de 75 mg/kg/día y de 150 mg/kg/día (aproximadamente 500 veces la exposición sistémica observada en humanos de sexo femenino como resultado de la administración de la dosis tópica máxima recomendada, y basándose en comparaciones AUC), respectivamente. Probablemente, estos efectos fueron secundarios a la toxicidad materna.

Dapsona gel al 5% debería utilizarse durante el embarazo sólo si el beneficio potencial justificase el riesgo potencial del feto.

Mujeres en período de lactancia: Si bien la absorción sistémica de Dapsona luego de la aplicación tópica es mínima en relación con la administración de dicha droga vía oral, se ha comprobado que Dapsona se excreta en la leche materna. Debido al potencial riesgo de que la droga provoque reacciones adversas en los niños durante el período de lactancia, debería decidirse entre discontinuar la lactancia o suspender la aplicación de Dapsona, teniendo en cuenta la importancia que la droga tiene para la madre.

Uso en pediatría: Sobre estudios realizados, se evaluó la seguridad y la eficacia del producto en 1169 niños entre 12 y 17 años de edad tratados con Dapsona gel al 5%. El promedio de reacciones adversas en el caso de Dapsona gel al 5% fue similar al del grupo tratado con un vehículo. No se estudió la seguridad ni la eficacia del producto en pacientes pediátricos menores a los 12 años de edad, por lo tanto no se recomienda el uso de Dapsona gel al 5% en pacientes de esa edad.

Uso en geriatría: Según estudios publicados, los estudios clínicos, con Dapsona gel al 5% no incluyeron un número suficiente de pacientes de 65 años, o de mayor edad, a fin de poder determinar si responden en forma distinta en relación con los pacientes de menos edad.

Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos en la fertilidad: Según estudios publicados, Dapsona no resultó mutagénica, en un ensayo de mutación bacteriana reversa (prueba de Ames) con *S. Tyohimurium* y *E. Coll* con y sin activación metabólica y resultó negativa en un ensayo de

1 6 4 1



miconúcleo, en un ensayo de aberración cromosómica llevado a cabo con células ováricas de hamsters chinos.

Sobre estudios realizados con Dapsona gel al 5% no resultó carcinogénica en ratas, cuando se administró en forma oral a las hembras durante 92 semanas y a los machos durante 100 semanas en dosis de hasta 15 mg/kg/día (aproximadamente 160 veces la exposición sistémica observada en humanos de sexo masculino y 300 veces la exposición sistémica observada en humanos de sexo femenino, como resultado de la administración de la dosis tópica máxima recomendada y basándose en las comparaciones de ABC).

Sobre un estudio dérmico, no hubo evidencia sobre el potencial de carcinogenicidad, en el cual Dapsona gel al 5% se aplicó en forma tópica a ratones transgénicos, durante 26 semanas aproximadamente. Se evaluaron concentraciones de Dapsona gel al 3%, 5% y 10%, se determinó que la dosis máxima tolerada fue la del 3%.

Dapsona gel al 5% no incrementó el índice de formación de tumores de piel inducidos por luz ultravioleta, al ser aplicado en ratones sin pelo durante un estudio de fotocarcinogenicidad de 12 meses de duración.

Se evaluaron los efectos de Dapsona en la fertilidad y en la reproducción en general, en ratas hembras y machos después de suministrarles una dosis oral de dicha droga. Dapsona redujo la motilidad de los espermias en dosis de 3 mg/kg/día o mayores (aproximadamente 17 veces la exposición sistémica observada en humanos de sexo masculino como resultado de la administración de la dosis tópica máxima recomendada en base a comparaciones del ABC).

El número promedio de implantes embrionarios y de embriones viables se redujo de manera significativa en las hembras no tratadas apareadas con machos que habían recibido dosis de 12 mg/kg/día o mayores (aproximadamente 70 veces la exposición sistémica observada en humanos de sexo masculino como resultado de la administración de la dosis tópica máxima recomendada y en base a comparaciones del ABC), posiblemente como consecuencia de la disminución en la efectividad de los espermias; esto indicó un trastorno de la fertilidad. Dapsona no afectó la fertilidad en los machos al aplicarse en dosis de 2 mg/kg/día o menores (aproximadamente 13 veces la exposición sistémica observada en humanos de sexo masculino como resultado de la administración de la dosis tópica máxima recomendada y en base a comparaciones del ABC). Cuando se administro en ratas hembras en dosis de 75 mg/kg/día (aproximadamente 800 veces la exposición sistémica observada en

1641



humanos de sexo femenino como resultado de la administración de la dosis tópica máxima recomendada y en base a comparaciones del ABC) durante 15 días antes del apareamiento, y durante 17 días después del mismo. Dapsona redujo el número promedio de implantes, aumentó el promedio de reabsorción temprana y redujo el tamaño de las crías. Probablemente estos efectos fueron secundarios a la toxicidad materna. Dapsona fue evaluada para estudiar qué efectos tiene en el desarrollo perinatal y posnatal de las crías y para observar el comportamiento materno posnatal, en un estudio en el cual se administró la droga por vía oral a ratas hembras diariamente a partir del séptimo día de gestación y hasta el día 27 luego del parto. Se observó toxicidad materna (disminución en el peso corporal y en el consumo de comida) y trastornos en el desarrollo (aumento de muerte en las crías antes de nacer y reducción en el peso de las crías) al administrar dosis de 30 mg/kg/día (aproximadamente 500 veces la exposición sistemática observada en humanos de sexo femenino como resultados de la administración de la dosis tópica máxima recomendada y en base a comparaciones del ABC). No se observaron trastornos en la viabilidad, en el desarrollo físico, en el comportamiento, en la capacidad de aprendizaje, ni en la función reproductiva de las crías nacidas con vida.

Estudios clínicos

Sobre ensayos que se realizaron en dos estudios clínicos aleatorios a doble ciego, controlados por vehículo para evaluar Dapsona gel al 5%, en el tratamiento de pacientes con acné vulgaris (n:1475 y 1525). En los estudios se inscribieron pacientes de 12 años y mayores con 20 a 50 lesiones inflamatorias y 20 a 100 lesiones no inflamatorias en la línea basal. En estos estudios, los pacientes aplicaron Dapsona gel al 5%, o control con vehículo dos veces por día por 12 semanas de tratamiento. Se evaluó la eficacia en término de éxito de la evaluación de puntaje global de acné (sin acné o con acné mínimo) y en porcentaje de reducción en lesiones inflamatorias, no inflamatorias y totales.

La evaluación de puntaje global de acné sobre una escala de 5 puntos:

- 0- Ninguno: sin evidencia de acné vulgaris facial.
- 1- Mínimo: se observaron pocas lesiones no inflamatorias (comedones); pocas lesiones inflamatorias pueden estar presentes (pápulas/pústulas).

LABORATORIO L.K.M. S.A.
DRA. PATRICIA ELSA RUTOWICZ
APODERADA

c.d

6

LABORATORIO L.K.M. S.A.
FARMACÉUTICO VEGIERSKI ZIGMUD
CO-DIRECTOR TÉCNICO



- 2- Leve: se observan varias manchas a lesiones no inflamatorias (comedones) pocas lesiones inflamatorias están presentes (pápulas/pústulas).
- 3- Moderado: se observan muchas lesiones no inflamatorias (comedones) y lesiones inflamatorias (pápulas/pústulas); no se permiten lesiones nódulo quísticas.
- 4- Grave: grado importante de enfermedad inflamatoria: las pápulas/pústulas son una característica predominante; pueden estar presentes unas pocas lesiones nódulo quísticas; pueden observarse comedones.

Los índices de éxito sobre la evaluación de puntaje global de acné (sin acné o con acné mínimo) en la semana 12, se detallan en la tabla a continuación.

Éxito (sin acné o acné mínimo) en una evaluación global de puntaje de acné en la semana 12

| | Estudio 1* | | Estudio 2* | |
|---------------------------------------|------------------------|-------------------|------------------------|--------------------|
| | Dapsona 5% N:699 | Vehículo N:687 | Dapsona 5% N:729 | Vehículo N: 738 |
| Individuos sin acné o con acné mínimo | 291 (42%) | 223 (32%) | 253 (35%) | 206 (28%) |

* Los análisis excluye a los individuos clasificados con acné mínimo en la línea basal.

Reducción porcentual promedio de lesiones inflamatorias, no inflamatorias y totales en la línea basal en la semana 12

| | Estudio 1 | | Estudio 2 | |
|-----------------|----------------------------|-------------------|----------------------------|--------------------|
| | Dapsona gel 5% N:745 | Vehículo N:740 | Dapsona gel 5% N:761 | Vehículo N: 764 |
| Inflamatorio | 46% | 42% | 48% | 40% |
| No Inflamatorio | 31% | 24% | 30% | 21% |
| Total | 38% | 32% | 37% | 29% |

En los estudios clínicos, se inscribieron proporciones iguales de individuos masculinos y femeninos. Las mujeres tuvieron reducciones de porcentaje mayores en las lesiones y mayor éxito en la evaluación global que los hombres. El análisis por raza en los estudios clínicos fue de aproximadamente: 73% Caucásicos, 14% Negros, 9% Hispánicos y



2% Asiáticos. Los resultados de eficacia fueron similares entre los subgrupos raciales.

Deficiencia de G6PD

Se evaluaron Dapsona gel al 5% y el vehículo en un estudio clínico de diseño cruzado, aleatorio, doble-ciego que involucro a 64 pacientes con deficiencia de G6PD y acné vulgaris. Los sujetos fueron negros (88%), asiáticos (6%), hispanicos (2%) o de otra raza (5%). Las muestras sanguíneas se tomaron en la línea basal en la semana 2 y 12 durante ambos tratamientos con vehículos y Dapsona gel al 5%. A 56 de los 64 pacientes se les sacó sangre en la semana 2 y aplicaron a al menos 50% de las aplicaciones del tratamiento. La tabla que se muestra a continuación contiene resultados de exámenes de parámetros hematológicos relevantes para estos dos tratamientos. Dapsona gel al 5% estuvo asociada con una reducción del 0,32 g/dL del nivel de hemoglobina después de 2 semanas de tratamiento pero, por lo general, los niveles de hemoglobina regresaron a subniveles de línea basal en la semana 12.

No se registraron cambios en la línea basal en haptoglobina o lactato deshidrogenasa durante el tratamiento con Dapsona gel al 5% o con un vehículo en la semana 2 o la 12.

| | | Dapsona gel 5% | | Vehículo | |
|---------------------|-----------------------|----------------|----------|----------|----------|
| | | N | Promedio | N | Promedio |
| Hemoglobina (g/dL) | Antes del 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) | Antes del tratamiento | 54 | 0.58 | 56 | 0.55 |
| | 2 semanas | 53 | 0.65 | 55 | 0.56 |
| | 12 semanas | 50 | 0.61 | 50 | 0.62 |
| Reticulocitos | Antes del | 53 | 1.30 | 55 | 1.34 |

1641



| | | tratamiento | | | |
|-----|------------|-------------|------|----|------|
| (%) | 2 semanas | 53 | 1.51 | 55 | 1.34 |
| | 12 semanas | 50 | 1.48 | 50 | 1.41 |

Niveles medios de hemoglobina, bilirrubina y reticulosis en pacientes con acné con deficiencia de G6PD en un estudio cruzado de Dapsona gel al 5%/ Vehículo.

La proporción de individuos que experimentaron disminuciones en niveles de hemoglobina => 1 gr./dL fue similar entre el tratamiento con Dapsona gel al 5% y vehículo (8 de 58 con 7 de 56 individuos durante el tratamiento con vehículo en sujetos con al menos una evaluación de hemoglobina durante el tratamiento). Los subgrupos basados en género, raza, o actividad en la enzima G6PD no demostraron diferencias en los resultados de laboratorio del grupo de estudio general. No se registro evidencia de anemia hemolítica significativa en términos clínicos en este estudio. Algunos de estos individuos desarrollaron cambios de laboratorio que sugieren cuadros de hemólisis leve.

REACCIONES ADVERSAS

Experiencia de los estudios clínicos

Dado que los ensayos clínicos se realizaron en condiciones recetadas, no pueden compararse directamente los índices de reacción adversa observados en los ensayos clínicos de un medicamento con los índices de los ensayos clínicos de otro medicamento y es posible que no refleje los índices observados en la práctica.

Las reacciones adversas mas graves observadas en pacientes en tratamiento con Dapsona gel al 5% durante los ensayos clínicos incluyeron, pero no se limitaron a:

- Sistema nervioso/ psiquiatría: intento de suicidio, movimientos tónicos clónicos.
- Aparato gastrointestinal: dolor abdominal, vómitos, pancreatitis.
- Otros: faringitis aguda.

En los estudios clínicos 12 pacientes de un total de 4032 se reportaron por padecer depresión (3 de 1660 bajo tratamiento con vehículo y 9 de 2372 bajo tratamiento con Dapsona en gel al 5%). 2 de 2372 de los pacientes tratados con Dapsona gel al 5% reportaron cuadros de psicosis y ninguno de 1660 pacientes tratados con vehículo.



Los estudios combinados de sensibilización / irritación por contacto realizados con Dapsona gel al 5% en 253 individuos que gozaban de buena salud, arrojaron un resultado de al menos 3 individuos con eritema moderado. Dapsona gel al 5% no indujo fototoxicidad ni fotoalergia en los estudios dérmicos realizados en humanos.

Dapsona gel al 5% fue evaluado durante 12 semanas en 4 estudios controlados para detectar los efectos cutáneos en 1819 pacientes. Las reacciones mas comunes observadas fueron gratitud/peeling, sequedad y eritema. Estos datos se detallan, por el nivel de intensidad, en la siguiente tabla.

Reacciones adversas en el sitio de aplicación por nivel de intensidad

| Reacción en el sitio de aplicación | Dapsona (n:1819) | | | Vehiculo (n:1660) | | |
|------------------------------------|------------------|----------|-------|-------------------|----------|-------|
| | leve | moderada | grave | leve | moderada | grave |
| Eritema | 9% | 5% | <1% | 9% | 6% | <1% |
| Sequedad | 14% | 3% | <1% | 14% | 4% | <1% |
| Grasitud/peeling | 13% | 6% | <1% | 15% | 6% | <1% |

Las reacciones adversas ocurridas en por lo menos el 1% de los pacientes en cualquier grupo de los 4 estudios controlados por vehiculo se presentan en la tabla que se detalla a continuación.

Reacciones adversas ocurridas en por lo menos el 1% de los pacientes en cuatro estudios vehículo-controlados

| | <u>Dapsona</u> N: 1819 | <u>Vehiculo</u> N: 1660 |
|---------------------------------------|---------------------------|----------------------------|
| Reacción en sitio de aplicación SED | 18% | 20% |
| Sequedad en sitio de aplicación | 16% | 17% |
| Eritema en sitio de aplicación | 13% | 14% |
| Quemazón en sitio de aplicación | 1% | 2% |
| Purito en sitio de aplicación | 1% | 1% |
| Pirexia | 1% | 1% |
| Nasofaringitis | 5% | 6% |
| Inf. del tracto respiratorio superior | 3% | 3% |
| SED | | |
| Sinusitis SED | 2% | 1% |
| Influenza | 1% | 1% |
| Faringitis | 2% | 2% |

1641



| | | |
|-----------------------------|----|----|
| Tos | 2% | 2% |
| Dolor en las articulaciones | 1% | 1% |
| Dolor de cabeza SED | 4% | 4% |

SED: sin especificación de otro tipo

En un paciente que recibió el tratamiento con Dapsona gel al 5% en los ensayos clínicos observó hinchazón facial que provocó la discontinuación del producto.

Además, se evaluaron 486 pacientes en un estudio de seguridad de 12 meses. El perfil de reacción adversa en este estudio fué consistente con el observado en los estudios controlados por vehículo.

SOBREDOSIS

Dapsona gel al 5% no debe tomarse por vía oral, pero si llegara a suceder buscarse asistencia medica de inmediato.

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

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247.

Hospital Alejandro Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777.

Información para pacientes

LABORATORIO L.K.M. S.A.
DRA. PATRICIA ELSA RUTOWICZ
APODERADA
c.d.

11

LABORATORIO L.K.M. S.A.
FARMACÉUTICO REGIERSKI ZIGMUD
CO-DIRECTOR TÉCNICO



1. Solo utilizar NORMOPIL por indicación del profesional médico. NORMOPIL no es para uso oral, ni oftálmico, ni intravaginal.
2. No se debería utilizar este medicamento para tratar otro tipo de trastorno, fuera de aquel para el cual fue prescrito por el profesional.
3. Los pacientes deberían informar al profesional médico si tienen antecedentes de anemia o si han presentado alguna deficiencia enzimática (como en el caso de la deficiencia de G6PD.)
4. Los pacientes deberían estar informados acerca de la necesidad de realizar una evaluación de laboratorio antes de comenzar el tratamiento con NORMOPIL.
5. Los pacientes deberían informar al profesional médico en caso de presentarse alguna reacción adversa.
6. Mantenga el producto alejado de la luz y no lo exponga a temperaturas extremas. Colóquelo nuevamente dentro de su estuche después de realizada la aplicación, a fin de protegerlo de la luz.

CONSERVACION

En su envase original, a temperatura menor a 30°C. No congelar.

PRESENTACION

NORMIPIL pomos con 15, 30 y 60 gr. de gel.

"Este medicamento debe expendirse bajo receta médica, y no puede repetirse sin nueva receta"

"Este medicamento ha sido prescrito sólo para su problema médico actual.

No se lo recomiende a otras personas."

"Mantener este y cualquier otro medicamento fuera del alcance de los niños."

"Especialidad medicinal autorizada por el ministerio de salud "

Certificado N°

LABORATORIO L.K.M. S.A.
DRA. PATRICIA ELSA RUTOWICZ
APODERADA
c.d.

12

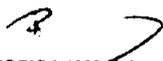
LABORATORIO L.K.M. S.A.
FARMACEUTICO VEGIERSKI ZIGMUD
CO-DIRECTOR TÉCNICO

**Laboratorio LKM S.A.**

Artilleros 2438 (C1428AUN), Ciudad Autónoma de Buenos Aires.
www.lkmsa.com Director Técnico: Mario Malaspina, Farmacéutico.
Elaborado en: Coronel Mendez 440, Wilde, Pcia. de Buenos Aires

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MÉDICO

Fecha de la última revisión: Noviembre de 2010


LABORATORIO L.K.M. S.A.
DRA. PATRICIA ELSA RUTOWICZ
APODERADA
c.d

13


LABORATORIO L.K.M. S.A.
FARMACEUTICO VEGIERSKI ZIGMUD
CO-DIRECTOR TÉCNICO

16



PROYECTO DE ROTULO

**NORMOPIL
DAPSONA 5,0%
Gel dérmico**

Venta Bajo Receta

Industria Argentina

FORMULA CUALICUANTITATIVA

NORMOLIP Gel 5%; composición por gr. de producto:

| | |
|------------------------------------|---------|
| DAPSONA | 50,0 mg |
| CARBOMER 980 | 10,0 mg |
| ETER MONOETÍLICO DE DIETILENGLICOL | 50,0 mg |
| METILPARABENO | 2,0 mg |
| HIDROXIDO DE SODIO c.s.p. | pH 4,5 |
| AGUA PURIFICADA c.s.p. | 1,0 g |

CONSERVACION

En su envase original, a temperatura menor a 30°C. No congelar.

PRESENTACION

* NORMOPIL 1 pomo de 15 gr. de gel.

"Este medicamento debe expendirse bajo receta médica, y no puede repetirse sin nueva receta"

"Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual. No se lo recomienda a otras personas."

"Mantener este y cualquier otro medicamento fuera del alcance de los niños."

"Especialidad medicinal autorizada por el ministerio de salud "

Certificado N°

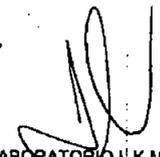
Laboratorio LKM S.A.
 Artilleros 2438 (C1428AUN), Ciudad Autónoma de Buenos Aires. www.lkmsa.com
 Director Técnico: Mario Malaspina, Farmacéutico.
 Elaborado en: Coronel Mendez 440, Wilde, Pcia. de Buenos Aires

~~ESTE PRODUCTO CONTIENE DROGAS DE ALTO RIESGO~~

Fecha de la última revisión: Noviembre de 2010

* Mismo texto para pomos que contienen 30 y 60 gr. de gel.


 LABORATORIO L.K.M. S.A.
 DRA. PATRICIA ELSA RUTOWICZ
 APODERADA
 c.d


 LABORATORIO L.K.M. S.A.
 FARMACEUTICO VEGIERSKI ZIGMUD
 CO-DIRECTOR TECNICO