

PROYECTO DE PROSPECTO

DAPSONA LAZAR
DAPSONA
GEL 5% y 7,5%
Venta bajo receta
Industria Argentina

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

Fórmula cuali-cuantitativa:

Cada 100 g de Dapsona Lazar gel 5% contiene:

Dapsona	5,0 g
Simulgel 600 PHA	10,0 g
Eter monoetílico de dietilenglicol	37,0 g
Metilparabeno	0,2 g
Agua purificada c.s.p.	100,0 g

Cada 100 g de Dapsona Lazar gel 7,5% contiene:

Dapsona	7,5 g
Simulgel 600 PHA	10,0 g
Eter monoetílico de dietilenglicol	37,0 g
Metilparabeno	0,2 g
Agua purificada c.s.p.	100,0 g

Código ATC: D010AX05

Indicaciones:

DAPSONA LAZAR gel está indicado para el tratamiento tópico del acné vulgaris en pacientes mayores de 12 años.

Características farmacológicas:

. Mecanismo de acción

El mecanismo de acción de Dapsona gel en el tratamiento de acné vulgaris no está aun claramente establecido.

. Farmacocinética

En un estudio abierto publicado se comparó la farmacocinética de Dapsona gel al 5% en dos aplicaciones diarias 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 $ABC_{O.24h}$ fue de 415 ± 224 mg h/mL para Dapsona gel al 5%, mientras que después de la administración oral de una dosis única de 100 mg de Dapsona, el ABC_{O-Inf} fue de 52641 ± 36223 ng h/mL. La exposición después de la dosis oral de 100 mg de Dapsona fue aproximadamente 100 veces mayor que después de la dosis tópica de Dapsona gel al 5% dos veces por día o Dapsona gel 7,5% una vez por día, según otro ensayo. En un estudio de seguridad publicado 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 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.

Posología y forma de administración:

La presentación DAPSONA LAZAR gel es para aplicarse en la piel.

Por lo general se aplica una vez (gel al 7.5%) o dos veces (gel al 5%) al día.

Si no se observa ninguna mejoría después de 12 semanas de aplicación deberá consultar al médico sobre la conveniencia de seguir o discontinuar el tratamiento.

Siga estos pasos para usar DAPSONA LAZAR gel

1. Lave con cuidado la piel afectada y séquela con una toalla suave.
2. Use sus dedos para esparcir una cantidad del tamaño de una arveja como una capa delgada de gel sobre la cara y las otras áreas afectadas.
3. Frote el gel suave y totalmente. Es posible que se sienta arenoso y podría ver partículas en el gel.
4. Ponga la tapa de nuevo en el tubo de gel y ciérrelo herméticamente.
5. Lave sus manos de inmediato después de aplicar el gel.

DAPSONA LAZAR gel no debe tomarse por vía oral ni aplicarse en ojos o mucosas.

Contraindicaciones

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

Precauciones y advertencias

. Efectos hematológicos

No se registró evidencia de hemólisis clínicamente relevante o anemia en pacientes tratados con Dapsona gel 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. Si durante el tratamiento

con Dapsona gel se presentan signos y síntomas de una anemia hemolítica, deberá suspenderse el tratamiento con este medicamento. No deberá emplearse Dapsona gel en pacientes que estén tomando Dapsona oral o medicamentos contra la malaria, dado su potencial de reacciones hemolíticas. La combinación de Dapsona gel con trimetoprima/sulfametoxazol (TMP/SMX) puede aumentar la posibilidad de hemólisis en pacientes con deficiencia de G6DP.

. Metahemoglobinemia

Luego de su comercialización, se han comunicado casos de hospitalización por metahemoglobinemia con el uso de Dapsona gel 5%. Pacientes con deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa o metahemoglobinemia congénita o idiopática son más susceptibles a la metahemoglobinemia inducida por drogas. Evitar el uso de Dapsona gel en pacientes con metahemoglobinemia congénita o idiopática. Los signos y síntomas de una metahemoglobinemia pueden demorarse algunas horas posteriores a la exposición. El signo característico es la cianosis, en este caso discontinuar Dapsona gel y buscarse asistencia médica de inmediato.

Dapsona puede elevar los niveles de metahemoglobina particularmente en combinación con otras drogas que inducen metahemoglobinemia.

. Neuropatía periférica

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

. Efectos dermatológicos

Se ha descrito reacciones dermatológicas con el uso de Dapsona oral (eritema nodoso, dermatitis exfoliativa, eritema multiforme, necrólisis epidérmica tóxica), sin embargo no se observaron en ensayos clínicos con tratamiento tópico de Dapsona gel alguna reacción dermatológica de este tipo.

. 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 (ABC_{0-12}) de Dapsona y de N-acetil-Dapsona (NADA) se incrementó en un 40% y un 20%, respectivamente, en presencia de TMP/SMX. Notablemente, la exposición sistémica (ABC_{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, aun 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 (7 de 95 pacientes en un estudio clínico) la cual se mejoró de 4 a 57 días.

Embarazo: Categoría C. No se han realizado estudios controlados en mujeres embarazadas. La Dapsona produce embriotoxicidad 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 mujeres como resultado de la administración de la dosis tópica máxima recomendada basándose en comparaciones ABC), respectivamente. Probablemente, estos efectos fueron secundarios a la toxicidad materna. Dapsona gel deberá 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 periodo de lactancia, deberla 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 y 1066 niños entre 12 y 17 años de edad tratados con Dapsona gel al 5% y al 7,5%, respectivamente. El promedio de reacciones adversas en el caso de Dapsona gel 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 en pacientes de esa edad.

Uso en geriatría: Según estudios publicados, los estudios clínicos, con Dapsona gel 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: Dapsona no resultó carcinogénica en ratas, en estudios publicados, 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 varones y 300 veces la exposición sistémica observada en mujeres, como resultado de la administración de la dosis tópica máxima recomendada y basándose en las comparaciones de ABC). No hubo evidencia de potencial de carcinogenicidad cuando 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 espermática en dosis de 3 mg/kg/día o mayores (aproximadamente 17 veces la exposición sistémica observada en varones 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 varones 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 espermática; esto indicó un trastorno de la fertilidad. La 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 varones como resultado de la administración de la dosis tópica máxima recomendada y en base a comparaciones del ABC). Cuando se administró en ratas hembras en dosis de 75 mg/kg/día (aproximadamente 800 veces la exposición sistema observada en mujeres 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 embrionarios, 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 publicado 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 mujeres 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.

Reacciones Adversas

Los estudios publicados 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.

Las reacciones más comunes observadas fueron grasitud/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)			Vehículo (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 1% de los pacientes en cualquier grupo de los 4 estudios controlados por vehículo 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

	Dapsona (n= 1819)	Vehículo (N=1660)
Reacción en el sitio de aplicación	18%	20%
Sequedad en el sitio de aplicación	16%	17%
Eritema en el sitio de aplicación	13%	14%
Prurito en el sitio de aplicación	1%	1%
Pirexia	1%	1%
Nasofaringitis	5%	6%
Infección del tracto respiratorio superior	3%	3%
Sinusitis	2%	1%
Influenza	1%	1%
Faringitis	2%	2%
Tos	2%	2%
Artralgias	1%	1%
Dolor de cabeza	4%	4%

Experiencia con el uso oral de Dapsona:

Aunque no se han observado en ensayos clínicos con Dapsona gel, se han comunicado eventos adversos serios con el uso de Dapsona oral, incluyendo agranulocitosis, anemia hemolítica, neuropatía periférica y reacciones dermatológicas (necrósis epidérmica tóxica, eritema multiforme, dermatitis exfoliativa, eritema nodoso, urticaria).

Experiencia port-comercialización

Han sido comunicados casos de metahemoglobinemia con el uso de Dapsona gel. Dado el carácter voluntario de una población de tamaño incierto, no es posible estimar la frecuencia y el grado de relación causal con la exposición de la droga. (Ver Precauciones y advertencias).

Sobredosificación

Dapsona gel no debe tomarse por vía oral, pero si llegara a suceder una ingestión accidental debe buscarse asistencia médica 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 teléfono: (011) 4962-6666/2247.

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

“MANTENER TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS”.

Conservación

Mantenga este medicamento en su envase original, cerrado herméticamente y fuera del alcance de los niños. Almacénelo a temperatura ambiente, entre 15 y 30° C y lejos del exceso de calor y de la humedad (no en el baño). No congele este medicamento.

Presentaciones:

Envase conteniendo 15, 30 y 60 g.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°.....

Dr. LAZAR y Cía. S.A.Q. e I.

Av. Vélez Sarsfield 5853/5855 B1605EPI Munro, Pcia. de Buenos Aires

Directora Técnica: Daniela A. Casas, Farmacéutica y Bioquímica.

Fecha última revisión del prospecto:.....