

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ACNEWELL %5 jel

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Bir tüp (30 gram), 1,5 gram dapson içerir.

Yardımcı madde(ler):

Metil p-hidroksibenzoat (E218).....0,06 g

Yardımcı maddeler için bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Topikal olarak uygulanan jel

Beyaza yakın krem renkli, görünür partikül içeren yarı katı yapıda jel.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

ACNEWELL, akne vulgarisin topikal tedavisinde endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Cildi nazikçe yıkayıp kuruladıktan sonra, akneden etkilenen alana ince bir katman halinde günde iki kez yaklaşık bezelye büyüklüğünde ACNEWELL uygulanır. ACNEWELL nazikçe ve tamamen sürülür. ACNEWELL gözle görülen etkin madde partikülleri nedeniyle pütürlüdür. ACNEWELL uyguladıktan sonra eller yıkanmalıdır.

12 hafta sonra iyileşme durumuna göre ACNEWELL ile tedavi tekrar değerlendirilmelidir.

ACNEWELL'i göz, ağız bölgesinde ve mukoza zarlarında kullanmayınız.

Uygulama şekli:

Sadece topikal olarak uygulanır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Karaciğer yetmezliği:

Herhangi bir veri bulunmamaktadır.

Böbrek yetmezliği:

Herhangi bir veri bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon:

Güvenlilik ve etkililik, klinik çalışmalarda dapson % 5 jel ile tedavi gören 12-17 yaş aralığında 1169 çocukta değerlendirilmiştir. Dapson için advers olaylar taşıyıcı kontrol

grubundakine benzerdir. Güvenlilik ve etkililik 12 yaşın altındaki pediatrik hastalarda incelenmemiştir. Dolayısıyla ACNEWELL bu yaş grubunda kullanım için önerilmemektedir.

Geriyatrik popülasyon:

Dapson üzerindeki klinik çalışmalar, daha genç hastalardan farklı tepkiler verip vermediklerini belirlemeye yetecek sayıda 65 yaş ve üzeri hasta içermemektedir.

4.3. Kontrendikasyonlar

Dapsona veya yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık durumunda kullanılmamalıdır.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Methemoglobinemi

Hastanede yatış ile sonuçlanan methemoglobinemi vakaları, Dapson % 5 Jel tedavisi ile ilişkili olarak pazarlama sonrası rapor edilmiştir. Glikoz-6-fosfat dehidrogenaz eksikliği ya da duyarlılığı ya da idiyopatik methemoglobinemisi olan hastalar ilaca bağlı methemoglobinemiye daha duyarlıdır. Doğuştan veya idiyopatik methemoglobinemisi olan hastalarda ACNEWELL % 5 jel kullanılmamalıdır.

Methemoglobinemi belirti ve semptomları maruziyetten birkaç saat sonrasına gecikebilir. İlk belirti ve semptomlar, bukkal mukoza zarı, dudaklar ve tırnaklarda görülen gri siyanoz ile karakterizedir siyanoz durumunda ACNEWELL % 5 jel kullanımının durdurulması ve derhal tıbbi yardım istenmesi hastalara önerilmelidir.

Dapson özellikle methemoglobini indükleyen maddeler ile ilişkili olarak, yüksek methemoglobin seviyelerine neden olabilir (bkz. Bölüm 4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri).

Hematolojik etkiler

Oral dapson tedavisi, dozla ilişkili hemoliz ve hemolitik anemiye neden olmuştur. Glukoz-fosfat dehidrogenaz (G6PD) eksikliği olan kişiler bazı ilaçların kullanımıyla hemolize daha yatkındır. G6PD eksikliği en çok Afrika, Güney Asya, Orta Doğu ve Akdeniz popülasyonlarında yaygındır.

Dapson kullanan, G6PD eksikliği olan bazı hastalarda hafif hemolizi düşündüren laboratuvar değişiklikleri gelişmiştir. G6PD eksikliği olan hastalar dahil, dapson ile tedavi gören hastalarda klinik açıdan önemli hemoliz veya anemi kanıtı yoktur.

Hemolitik anemiye düşündürülen belirti ve semptomlar görülürse dapson kesilmelidir. Oral dapson veya antimalaryal ilaçları kullanan hastalarda hemolitik reaksiyon potansiyeli nedeniyle dapson kullanımından kaçınılmalıdır. Dapson ile trimetoprim/sülfametoksazol kombinasyonu G6PD eksikliği olan hastalarda hemoliz riskini artırabilir.

Periferel nöropati

Oral dapson tedavisi ile periferel nöropati (motor kaybı ve kas güçsüzlüğü) bildirilmiştir. Topikal dapson tedavisi ile klinik çalışmalarda periferel nöropati olayı gözlenmemiştir.

Cilt

Oral dapson tedavisi ile cilt reaksiyonları (toksik epidermal nekroliz, eritema multiforme, morbilliform ve skarlatiniform reaksiyonlar, büllöz ve eksfoliatif dermatit, eritema nodozum ve ürtiker) bildirilmiştir. Topikal dapson tedavisi ile klinik çalışmalarda bu tipte cilt reaksiyonları gözlenmemiştir.

G6PD eksikliği

Dapson jel ve taşıyıcı, G6PD eksikliği ve akne vulgaris bulunan 64 hastada randomize, çift kör, çapraz geçişli bir çalışmada değerlendirilmiştir. Hastalar Siyah (%88), Asyalı (%6), Hispanik (%2) veya başka bir etnik kökendir (%5). Kan örnekleri taşıyıcı ve dapson jel tedavisi dönemlerinde başlangıçta, 2.haftada ve 12.haftada alınmıştır. 64 hastadan 56'sında 2.hafta kan örneği alınmış ve tedavi uygulamalarının en az %50'si gerçekleştirilmiştir. Tablo 1'de bu iki tedavi döneminde ilgili hematoloji parametrelerinin testindeki sonuçlar yer almaktadır. Dapson jel, iki haftalık tedaviden sonra hemoglobinde 0,32 g/dl düşüşle ilişkilendirilmiş olmakla birlikte hemoglobinin düzeyleri 12.haftada başlangıç düzeylerine genelde geri dönmüştür.

Tablo 1: Dapson Jel/Taşıyıcı çapraz geçişli çalışmada G6PD eksikliği ve akne bulunan hastalarda ortalama hemoglobinin, bilirubin ve retikülosit düzeyleri

g/dL		Dapson %5 jel		Taşıyıcı	
		N	Ortalama	N	Ortalama
Hemoglobin (g/dL)	Tedavi öncesi	53	13,44	56	13,36
	2 hafta	53	13,12	55	13,34
	12 hafta	50	13,42	50	13,37
Bilirubin (mg/dL)	Tedavi öncesi	54	0,58	56	0,55
	2 hafta	53	0,65	55	0,56
	12 hafta	50	0,61	50	0,62
Retikülosit (%)	Tedavi öncesi	53	1,30	55	1,34
	2 hafta	53	1,51	55	1,34
	12 hafta	50	1,48	50	1,41

Dapson jel veya taşıyıcı tedavisi sırasında 2.hafta veya 12.hafta zaman noktasında başlangıca göre haptoglobin veya laktat dehidrojenazda değişiklik yoktur.

Hemoglobinde ≥ 1 g/dL düşüşler yaşayan hastaların oranı dapson jel ve taşıyıcı uygulanan hastalar arasında benzerdir (dapson jel tedavisi sırasında bu düşüşler 58 hastadan 8'inde görülürken taşıyıcı verilen hastalarda 56'sından 7'sinde tedavi sırasında yapılan en az bir hemoglobin değerlendirmesinde bu düşüşler görülmüştür). Cinsiyet, ırk veya G6PD enzim aktivitesine göre alt gruplar, genel çalışma grubuna kıyasla laboratuvar sonuçlarında herhangi bir fark göstermemiştir. Bu çalışmada klinik açıdan önemli hemolitik anemi

kanıtına rastlanmamıştır. Bu hastaların bazılarında hemolizi düşündüren laboratuvar değişiklikleri gelişmiştir.

Bu tıbbi ürün 0,06 g metil p-hidroksibenzoat içermektedir. Alerjik reaksiyonlara (muhtemelen gecikmiş) sebebiyet verebilir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Trimetoprim-Sülfametoksazol

İki kat yitilikte (160 mg / 800 mg) trimetoprim-sülfametoksazol (TMP-SMX) ile kombinasyonda dapson kullanımının etkileri bir ilaç-ilaç etkileşim çalışmasında değerlendirilmiştir. Birlikte uygulama sırasında TMP ve SMX sistemik düzeyleri temelde değişmeden kalmıştır. Ancak dapson ve metabolitlerinin düzeyleri TMP ve SMX varlığında artmıştır. Dapson ve N-asetil-dapson (NAD) sistemik maruziyeti (EAA₀₋₁₂), TMP ve SMX varlığında sırasıyla yaklaşık %40 ve %20 artmıştır. Dapson hidroksilamin (DHA) sistemik maruziyeti (EAA₀₋₁₂), TMP ve SMX varlığında belirgin şekilde iki kattan daha fazla artış göstermiştir.

Önerilen topikal dozdaki maruziyet, TMP ve SMX ile birlikte uygulandığında bile 100 mg oral dozun yaklaşık %1'idir.

Topikal benzoil peroksit

Akne vulgarisli hastalarda topikal yolla dapson kullanımını takiben benzoil peroksit uygulanmasında cilt ve yüzdeki tüylerde geçici lokal sarı veya turuncu renk (klinik çalışmada 95 hastadan 7'sinde bildirilmiş) meydana gelmiş ve 4 ila 57 günde kaybolmuştur.

Oral dapson ile ilaç etkileşimleri

Belirli ilaçların (rifampin, antikonvülzanlar, St. John's wort) eşzamanlı kullanımı, dapsonun hemoliz ile ilişkilendirilen bir metaboliti olan dapson hidroksilamin oluşumunu artırabilir. Oral dapson tedavisiyle pirimetamin gibi folik asit antagonistlerinin kullanımının hematolojik reaksiyon olasılığını artırdığı bildirilmiştir.

Methemoglobinemiye indükleyen ilaçlarla birlikte kullanımı

Sülfonamidler, asetaminofen, asetanilit, anilin boyalar, benzokain, klorokin, dapson, naftalin, nitrat ve nitritler, nitrofurantoin, nitrogliserin, nitroprussid, pamakin, para-aminosalisilik asit, fenasetin, fenobarbital, fenitoin, primakin ve kinin gibi methemoglobinemiye indükleyen ilaçlarla ACNEWELL %5 jel'in birlikte kullanımı, methemoglobinemi gelişme riskini artırabilir (bkz. Bölüm 4.4.Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Özel popülasyonlara ilişkin bir etkileşim çalışması bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyona ilişkin bir etkileşim çalışması bulunmamaktadır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü(Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar, tedavi süresince etkili doğum kontrol yöntemleri kullanılmalıdır. Dapsonun, oral yolla alınan doğum kontrol ilaçları ile etkileşimi olduğuna dair veri mevcut değildir.

Gebelik dönemi

Dapsonun gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir (Bkz. bölüm 5.3) İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

Dapson jelin hamile kadınlarda kullanımında ilaçla ilişkili gelişimsel advers etkiyi belirten yeterli veri bulunmamaktadır.

Majör doğum kusurlarının ve belirtilen popülasyondaki düşüklerin tahmini riskleri bilinmemektedir.

Dapson gebelikte yalnızca, beklenen yararın fetüse olan potansiyel zarardan fazla olması durumunda kullanılmalıdır.

Laktasyon dönemi

Anne sütünde topikal uygulanan dapson varlığı, anne sütüyle beslenen bebek üzerindeki etkiler veya süt üretimine etkileri hakkında yeterli bilgi bulunmamaktadır. Oral olarak uygulanan dapson, anne sütünde görülür ve özellikle G6PD eksikliği olan bebeklerde hemolitik anemi ve hiperbilirubinemiyle sonuçlanabilir. ACNEWELL topikal yolla uygulandıktan sonra dapson sistemik emiliminin oral dapson uygulamasına göre minimal olmasına karşın dapsonun insanlarda anne sütüne geçtiği bilinmektedir. Oral dapsonun anne sütü alan bebeklerde ciddi advers reaksiyonlara yol açma potansiyeli nedeniyle, dapsonun anne açısından önemini de dikkate alarak ya emzirmeye ya da ilaca son vermeye karar verilmelidir.

Üreme yeteneği/fertilite

Hayvan üreme çalışmalarında, organogenez sırasında gebe sıçanlara ve tavşanlara uygulanan dapson oral dozları, dapson %5 jelin önerilen maksimum insan dozundaki sistemik maruziyetin 250 katından daha fazlasına maruz kalınmasına yol açarak, embriyoidal etkilere neden olmuştur. Dapson, organogenezin başlangıcından laktasyon döneminin sonuna kadar önerilen maksimum insan dozunun yaklaşık 400 katı doza sistemik olarak maruz kalınacak şekilde sıçanlara oral olarak uygulandığında, ölü doğumların artmasına ve yavru ağırlığının azalmasına sebebiyet vermiştir.

Dapsonun, dişi fare ve tavşanlarda, organogenez sırasında, günlük olarak sırasıyla 75 mg / kg / gün ve 150 mg / kg / gün dozlarında uygulandığında, embriyoidal etki gösterdiği belirtilmiştir. Bu dozlar, EAA karşılaştırmalarına dayanarak, dapson %5 jelin önerilen maksimum insan dozunda kadınlardaki sistemik maruziyetinin yaklaşık olarak 956 katı

(sıçan) ve 289 katı (tavşanlar) temsil eden sistemik maruziyetlerle sonuçlanmıştır. Bu etkilerin muhtemelen maternal toksisiteyle bağlantılı olduğu düşünülmektedir.

Dapson, gebeliğin yedinci gününden başlanıp doğumdan sonraki yirmi yedinci güne kadar dişi sıçanlara oral yolla günlük olarak uygulandığı bir çalışmada; perinatal/postnatal yavru gelişiminde ve postnatal maternal davranış ve fonksiyondaki etkileri açısından değerlendirilmiştir. Maternal toksisite (azalan vücut ağırlığı ve yem tüketimi) ve gelişimsel etkiler (ölü doğan yavru sayısında artış ve azalan yavru ağırlığı) 30 mg/kg/gün dozunda dapson verildiğine görülmüştür (EAA karşılaştırmasına göre önerilen maksimum insan dozunun sonucu olarak gözlenen sistemik maruziyetin yaklaşık 382 katı). Hayatta kalan yavruların canlılığı, fiziksel gelişimi, davranışı, öğrenme yeteneği veya üreme fonksiyonunda etki gözlenmemiştir.

Dapsonun fertilitte ve genel üreme performansındaki etkileri, oral (gavaj) dozlamadan sonra erkek ve dişi sıçanlarda değerlendirilmiştir. Dapson, çiftleşmeden önceki 63 gün boyunca ve çiftleşme döneminde 3 mg/kg/gün veya üstündeki dozlarda verildiğinde sperm motilitesini azaltmıştır (EAA karşılaştırmasına göre dapson %5 jelin önerilen maksimum insan dozunun sonucu olarak gözlenen sistemik maruziyetin yaklaşık 15 katı). Fertilitede bozulmayı gösterecek şekilde, olasılıkla azalan sperm sayısı veya etkinliği nedeniyle, 12 mg/kg/gün veya üstündeki dozların (EAA karşılaştırmasına göre dapson %5 jelin önerilen maksimum insan dozunda gözlenen sistemik maruziyetin yaklaşık 127 katı) verildiği erkeklerle çiftleşen, ilaç uygulanmamış dişilerde embriyo implantasyonları ve canlı embriyoların ortalama sayısı azalmıştır. Dapson, dişi sıçanlara 75 mg/kg/gün dozunda (EAA karşılaştırmasına göre dapson %5 jelin önerilen maksimum insan dozunda gözlenen sistemik maruziyetin yaklaşık 956 katı) çiftleşmeden önceki 15 gün ve sonraki 17 gün süreyle uygulandığında dapson ortalama implantasyon sayısını azaltmış, ortalama erken rezorpsiyon oranını artırmış ve bir batında doğan ortalama yavru sayısını azaltmıştır. Bu etkiler muhtemelen maternal toksisiteye bağlıdır.

ACNEWELL'in insanlar üzerindeki üreme yeteneğine ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Herhangi bir veri bulunmamaktadır.

4.8. İstenmeyen etkiler

Klinik çalışmalardaki deneyim

Klinik deneyler, çok çeşitli koşullar altında gerçekleştirildikleri için, bir ilacın klinik deneylerinde gözlenmiş olan advers reaksiyon oranları, başka bir ilacın klinik deneylerindeki oranlarla doğrudan karşılaştırılamayacağı gibi uygulamada gözlenmiş oranları da yansıtamayabilir.

Klinik çalışmalarda toplam 4032 hastadan 12'sinde depresyon bildirilmiştir (taşıyıcı verilen 1660 hastadan 3'ü ve Dapson topikal verilen 2372 hastadan 9'u). Psikoz, dapsonun topikal olarak verildiği 2372 hastadan 2'sinde ve taşıyıcı verilen 1660 hastadan 0'ında bildirilmiştir.

253 sağlıklı gönüllüde dapsonun topikal uygulanması ile birleşik temas sensitizasyonu/iritasyon çalışmalarında en az 3 gönüllüde orta düzeyde eritem meydana gelmiştir. Dapson, insanlarda dermal güvenlilik çalışmalarında fototoksisite veya fotoalerjiye neden olmamıştır.

Dapson topikal 1819 hastada lokal kütanöz olaylar için dört kontrollü çalışmada 12 haftalık sürede değerlendirilmiştir. Bu çalışmalardan bildirilen en yaygın olaylar yağlı his/soyulma, kuruluk ve eritem içermektedir.

Klinik çalışmalarda dapson ile tedavi gören bir hastada yüzde şişme meydana gelmiş ve bu, ilacın kesilmesine neden olmuştur.

Ayrıca 12 aylık güvenlilik çalışmasında 486 hasta değerlendirilmiştir. Bu çalışmadaki advers olay profilinin, taşıyıcı kontrollü çalışmada gözlemlenen profille tutarlılık gösterdiği belirtilmiştir.

Klinik çalışmalardan elde edilen istenmeyen yan etkilerin sınıflandırılmasında aşağıdaki sistem kullanılmıştır:

Çok yaygın ($\geq 1/10$), yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$), yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$), seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$), çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Psikiyatrik hastalıkları

Bilinmiyor: İntihar girişimi

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Baş ağrısı

Bilinmiyor: Tonik klonik hareketler.

Solunum göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Yaygın: Üst solunum yolu enfeksiyonu, nazofarenjit, sinüzit, grip, farenjit, öksürük

Bilinmiyor: Şiddetli farenjit

Gastrointestinal hastalıklar

Bilinmiyor: Karın ağrısı, şiddetli kusma, pankreatit

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Çok yaygın: Uygulama bölgesi reaksiyonları, uygulama bölgesinde kuruluk, uygulama bölgesinde eritem, uygulama bölgesinde yağlı his/soyulma

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları

Yaygın: Pireksi, eklem burkulması, uygulama bölgesinde yanma, uygulama bölgesinde prurit

Pazarlama sonrası deneyim

Aşağıdaki advers reaksiyonlar dapson jel % 5 onay sonrası kullanımı sırasında rapor edilmiştir. Bu reaksiyonlar belirsiz büyüklükte bir popülasyondan gönüllü olarak rapor edilir, çünkü güvenilir bir şekilde frekans tahmin veya ilaca maruz kalma bir nedensel ilişki kurmak her zaman mümkün değildir.

Methemoglobinemi, döküntü (eritematöz döküntü, uygulama bölgesinde döküntü dahil) ve yüzün şişmesi (dudak şişmesi, göz şişmesi dahil) dapson % 5 jel pazarlama sonrası kullanımı sırasında rapor edilmiştir.

Topikal dapson uygulanan klinik çalışmalarda gözlenmemesine rağmen, dapsonun oral kullanımı ile agranülositoz, hemolitik anemi, periferal nöropati (motor kaybı ve kas zayıflığı) ve cilt reaksiyonları (toksik epidermal nekroliz, eritema multiforme, morbilliform ve skarlatiniform reaksiyonlar, büllöz ve eksfoliyatif dermatit, eritema nodozum ve ürtiker) dahil olmak üzere ciddi advers etkiler bildirilmiştir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması:

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e- posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

ACNEWELL sadece topikal kullanım içindir. Oral yolla alınması halinde tıbbi yardım alınmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Topikal olarak kullanılan diğer anti-akne preparatları

ATC kodu: D10AX05

Etki mekanizması

Akne vulgaris tedavisinde dapson jelin etki mekanizması bilinmemektedir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Dapson %5 jel (110 ± 60 mg/gün) günde iki kez (~BSA %22,5) 14 gün süreyle (n=18) uygulandığında görülen dapson farmakokinetiği 100 mg oral tek doz dapson çapraz geçişli bir tasarımla bir hasta alt grubuna (n=10) uygulanarak açık etiketli bir çalışmada karşılaştırılmıştır. Ondördüncü günde ortalama dapson EAA_{0-24s} değeri Dapson %5 jel için 415 ± 224 ng•s/mL olurken 100 mg tek doz oral dapson için $EAA_{0-\infty}$ değeri $52,641 \pm 36,223$ ng•s/mL'dir. Oral yolla tek 100 mg dapson dozundan sonraki maruziyet günde iki kez topikal yolla Dapson %5 jel sonrasında görülen maruziyetin yaklaşık 100 katıdır.

Dapson %5 jel tedavisi ile yapılan uzun süreli bir güvenlik çalışmasında, yaklaşık 500 hastada dapson ve metabolitlerinin sistemik maruziyetinin belirlenmesi amacıyla 12 aya kadar periyodik kan örnekleri toplanmıştır. 408 hastada (E=192, K=216) 3 ayda elde edilen ölçülebilir dapson konsantrasyonlarına göre cinsiyet veya ırkın dapson farmakokinetiğinde etkili olduğu düşünülmemiştir. Benzer şekilde, dapson maruziyetleri 12-15 yaş (N=155) grubu ile 16 veya üstündeki (N=253) yaş grubu arasında hemen hemen benzerdir. Bu hastalarda çalışmada incelenen bir yıllık sürede dapsona sistemik maruziyette artış kanıtına rastlanmamıştır.

Akne vulgarisli hastaların (N=1475 ve 1525) tedavisi için dapson %5 Jel'in değerlendirilmesi amacıyla randomize, çift kör, taşıyıcı kontrollü iki klinik çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalar başlangıçta 12 yaş ve üstünde 20 ila 50 enflamatuvar ve 20 ila 100 enflamatuvar olmayan lezyonlu hastaların çalışmaya alınması için tasarlanmıştır. Bu çalışmalarda hastalara 12 haftaya kadar günde iki kez Dapson %5 Jel veya taşıyıcı uygulanmıştır. Etkililik; genel akne değerlendirme skorundaki başarı (akne yok veya minimal akne var) ve enflamatuvar, enflamatuvar olmayan ve toplam lezyonlardaki azalma oranına göre değerlendirilmiştir.

Genel akne değerlendirme skoru; aşağıdaki skorlama tablosuyla 5 skorlu bir ölçektir:

- 0 Yok: Yüzde akne vulgaris kanıtı hiç yok
- 1 Minimal: Az sayıda inflamatuvar olmayan lezyon (komedonlar) mevcut; az sayıda inflamatuvar lezyon (papül/püstül) mevcut olabilir
- 2 Hafif: Birkaç ila çok sayıda inflamatuvar olmayan lezyon (komedonlar) mevcut; az sayıda inflamatuvar lezyon (papül/püstül) mevcut
- 3 Orta Şiddette: Birçok inflamatuvar olmayan lezyon (komedonlar) ve inflamatuvar lezyon (papül/püstül) mevcut; nodülo-kistik lezyon bulunmamalıdır
- 4 Şiddetli: Ciddi düzeyde inflamatuvar hastalık; papüller/püstüller belirgin bir özellik; az sayıda nodülo-kistik lezyon bulunabilir; komedonlar bulunabilir.

Genel akne değerlendirmesi skorunda 12.haftadaki başarı oranı (akne yok veya minimal akne) Tablo 2'te sunulmaktadır.

Tablo 2 – 12.haftada genel akne değerlendirmesi skorunda başarı (Akne yok veya minimal akne)

	Çalışma 1*		Çalışma 2*	
	Dapson jel N=699	Taşıyıcı N=687	Dapson jel N=729	Taşıyıcı N=738
Akne Bulunmayan veya Minimal Akne Bulunan Hastalar	291 (%42)	223 (%32)	253 (%35)	206 (%28)

* Analiz başlangıçta minimal akne bulunan hastaları içermemektedir.

Tablo 3; başlangıçtan 12. haftaya kadar olan inflamatuvar, inflamatuvar olmayan ve toplam lezyonlardaki ortalama azalma oranını göstermektedir.

Tablo 3 – Başlangıçtan 12.haftaya kadar lezyonlardaki azalma oranı

	Çalışma 1*		Çalışma 2*	
	Dapson jel N=745	Taşıyıcı N=740	Dapson jel N=761	Taşıyıcı N=764
İnflamatuvar	%46	%42	%48	%40
İnflamatuvar Olmayan	%31	%24	%30	%21
Toplam	%38	%32	%37	%29

Klinik çalışmalarda yaklaşık eşit oranlarda erkek ve kadın hasta alınmıştır. Kadın hastalarda erkeklere kıyasla genel akne değerlendirme skorunda daha yüksek başarı ve lezyonlarda daha yüksek azalma görülme eğilimi mevcuttur. Klinik çalışmalarda ırka göre hastaların oranı: %73 Beyaz, %14 Siyah, %9 Hispanik ve %2 Asyalı. Etkililik sonuçları ırka dayalı alt gruplarda benzerdir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Karsinogenez ve Mutajenez

Dapsonun, yapılan bakteriyel ters mutasyon testinde (Ames testi) mutajenik olmadığı görülmüş ve farelerdeki mikronükleus testi negatif bulgu vermiştir. Dapson Çin hamsteri over (CHO) hücreleriyle yapılan bir kromozom aberasyon testinde pozitif bulgu (klastojenik) vermiştir.

Dapson oral yolla dişilere 92 hafta veya erkeklere 100 hafta 15 mg/kg/güne kadarki doz düzeylerine oral yolla uygulandığında (EAA karşılaştırmasına göre önerilen maksimum insan dozunun sonucu olarak insanlarda gözlenen sistemik maruziyetin yaklaşık 231 katı sistemik maruziyet görülmüştür) sıçanlarda karsinojenik değildir.

Dapson jelin yaklaşık 26 haftalık sürece Tg.AC transgenik farelere uygulandığı bir dermal çalışmada karsinogeneziteye neden olma potansiyeline dair kanıt elde edilmemiştir. %3, %5 ve %10 dapson konsantrasyonları değerlendirilmiştir; %3 materyalin tolere edilen maksimum doz olduğu belirlenmiştir.

Dişi sıçanlara 75 mg/kg/gün dozunda (EAA karşılaştırmasına göre dapson %5 jelin önerilen maksimum insan dozunun sonucu olarak kadınlarda gözlenen sistemik maruziyetin yaklaşık 956 katı) çiftleşmeden önceki 15 gün ve sonraki 17 gün süreyle uygulandığında dapson ortalama implantasyon sayısını azaltmış, ortalama erken rezorpsiyon oranını artırmış ve bir batında doğan ortalama yavru sayısını azaltmıştır. Bu etkiler muhtemelen maternal toksisiteye bağlıdır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Karbomer

Dietilen glikol monoetil eter

Metil p-hidroksibenzoat (E218)

Sodyum hidroksit (%10)

Saf su

6.2. Geçimsizlikler

Bilinen herhangi bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Karton kutu içerisinde 1 adet plastik kapaklı, 30 gramlık lamine plastik tüp bulunmaktadır.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliklerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

İlko İlaç San. ve Tic. A.Ş.

Veysel Karani Mah. Çolakoğlu Sok. No:10

34885 Sancaktepe /İstanbul

Tel: 0216 564 80 00

Faks: 0216 564 80 99

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

2018/675

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsatlandırma tarihi: 04.12.2018

Ruhsat yenileme tarihi: -

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ