

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenilirlik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8. Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır?

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

VULGAREX %7,5 jel

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin madde:

Her 1 g jel 75 mg dapson içerir.

#### Yardımcı maddeler:

Metil paraben (E218).....2 mg/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

VULGAREX, 9 yaş ve üzerindeki akne vulgaris hastalarının topikal tedavisi için endikedir.

#### 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

##### Pozoloji/ Uygulama sıklığı ve süresi

- Günde bir kez uygulayın.
- VULGAREX ile 12 haftalık tedavi sonrasında herhangi bir iyileşme olmadığında, tedavi tekrar gözden geçirilmelidir.



**Uygulama şekli:**

Yaklaşık bezelye büyüklüğünde VULGAREX 'i ince bir tabaka halinde tüm yüze uygulayın. Diğer etkilenen bölgelere de ince bir tabaka halinde uygulama yapılabilir. VULGAREX'in tamamını nazikçe ovuşturarak uygulayın.

Yalnızca topikal kullanım içindir. Oral, oftalmik ya da intravajinal yolla kullanılmaz.

**Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:****Böbrek yetmezliği:**

Özel bir kullanımı yoktur.

**Karaciğer yetmezliği:**

Özel bir kullanımı yoktur.

**Pediyatrik popülasyon:**

VULGAREX'in akne vulgarisin topikal tedavisi için güvenliliği ve etkililiği 9 yaş ve üzeri hastalarda belirlenmiştir. VULGAREX'in bu endikasyon için 9 ila 11 yaş arası hastalarda kullanımı, 12 yaş ve üzeri 1066 gönüllüde yapılan yeterli, iyi kontrollü klinik çalışmalardan elde edilen kanıtlar ve 9 ila 11 yaşına kadar akneli 100 gönüllünün açık etiketli bir çalışmasına ait ek farmakokinetik ve güvenlik verileri (bkz. Bölüm 4.8 ve bkz. Bölüm 5.2) ile desteklenmektedir. VULGAREX için klinik deneylerdeki güvenlik profili, taşıyıcı kontrol grubuna benzerdi. VULGAREX'in 9 yaşın altındaki pediyatrik hastalarda güvenliği ve etkinliği belirlenmemiştir.

**Geriatrik popülasyon:**

Dapson ile gerçekleştirilen klinik çalışmalara katılan  $\geq 65$  yaşındaki hasta sayısı daha genç hastalarla yanıt farkını belirlemek için yeterli değildir.

**Glukoz-6-fosfat dehidrojenaz (G6PD) Yetmezliği**

G6PD yetmezliği olan hastalar methemoglobinemi ve hemoliz gelişime daha yatkın olabilir (Bkz. Bölüm 4.4).



G6PD yetmezliği ve akne vulgaris'i olan 64 hastanın katıldığı randomize, çift kör, çapraz tasarımı bir klinik çalışmada dapson ve kontrol karşılaştırılmıştır. Çalışmaya Siyahi (88%), Asya'lı (%6), Hispanik (%2) ve diğer etnik kökenden (%5) hastalar katılmıştır. Hem kontrol hem de dapson tedavi periyodlarında olmak üzere başlangıçta, 2. haftada ve 12. haftada kan örnekleri alınmıştır. Bu hastaların bazılarında hemoliz düşündüren laboratuvar değişiklikleri görölse de, bu çalışmada klinik olarak önemli belirgin hemolitik anemi ile karşılaşılmamıştır (Bkz. Bölüm 4.4).

### 4.3. Kontrendikasyonlar

VULGAREX'in içeriği etkin maddeye ya da yardımcı maddelerden herhangi birine duyarlılığı olan kişilerde kullanılmamalıdır.

### 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

**Methemoglobinemi:** Pazarlama sonrası raporlarda dapson kullanımı ile ilişkili hastanede yatışa da neden olabilen methemoglobine vakaları bildirilmiştir. Methemoglobinemi bulguları gelişen hastalarda VULGAREX tedavisi kesilmelidir.

Methemoglobinemi bulguları ve belirtileri maruziyetten birkaç saat sonra gecikerek ortaya çıkabilir.

Günde iki kez dapson kullanımıyla ilişkili olarak pazarlama sonrasında methemoglobinemi bildirilen vakalar olmuştur. Glukoz-6-fosfat dehidrojenaz yetmezliği ya da konjenital veya idiyopatik methemoglobinemisi olan hastalar ilaçtan kaynaklanan methemoglobinemiye daha yatkındır. Konjenital ya da idiyopatik methemoglobinemisi olan hastalarda VULGAREX kullanımından kaçının.

Methemoglobineminin başlangıçtaki bulgu ve belirtileri bukkal mukus membranlar, dudaklar ve tırnak yataklarında görülebilen kurşuni siyanoz ile karakterizedir. Siyanoz gelişmesi durumunda hastalara VULGAREX kullanımını kesip hemen tıbbi yardım almaları söylenmelidir.

Dapson özellikle methemoglobin oluşumunu tetikleyen ajanlarla birlikte kullanıldığında methemoglobin düzeylerini arttırabilir (Bkz. Bölüm 4.5).



**Hemoliz:** Glukoz-6-fosfat dehidrojenaz (G6PD) yetmezliği olan ve topikal dapson kullanan bazı hastalarda hemoliz düşündüren laboratuvar bulguları gelişmiştir.

Oral dapson tedavisi dozla ilişkili hemoliz ve hemolitik anemiye yol açabilmektedir. Glukoz-6-fosfat dehidrojenaz (G6PD) yetmezliği olan bireyler bazı ilaçların kullanımını sırasında hemoliz gelişimine daha yatkındır. G6PD yetmezliği Afrika, Güney Asya, Orta Doğu ve Akdeniz kökenli popülasyonlarda en yaygındır.

Klinik çalışmalarda topikal dapson ile tedavi edilen hastalarda klinik olarak önem taşıyan hemoliz ya da hemolitik anemi ile karşılaşılmanmıştır. Günde iki kez %5 dapson jel kullanan G6PD yetmezlikli bazı kişilerde hemoliz düşündüren laboratuvar değişiklikleri görülmüştür.

Hemolitik anemi düşündüren bulgu ve belirtilerin geliştiği hastalarda VULGAREX tedavisi kesilmelidir. Hemolitik reaksiyon potansiyelinden ötürü oral dapson ya da anti-malaryal ilaç kullanan hastalarda VULGAREX kullanımından kaçınılmalıdır. VULGAREX ile trimetoprim/sülfametoksazol (TMP/SMX) kombinasyonu G6PD yetmezliği olan hastalarda hemoliz olasılığını arttırabilir.

#### **Periferik Nöropati:**

Oral dapson tedavisinde periferik nöropati (motor kayıp ve kas güçsüzlüğü) bildirilmiştir. Topikal dapson tedavisini değerlendiren klinik çalışmalarda periferik nöropati bulgusuyla karşılaşılmanmıştır.

#### **Cilt Reaksiyonları:**

Oral dapson tedavisinde cilt reaksiyonları bildirilmiştir (toksik epidermal nekroliz, eritema multiforme, morbiliform ve skarlatiniform reaksiyonlar, büllöz ve ekfoliyatif dermatit, eritema nodosum ve ürtiker). Topikal dapson tedavisinin değerlendirildiği klinik çalışmalarda bu tip cilt reaksiyonları gözlenmemiştir.

VULGAREX metil paraben içerir. Alerjik reaksiyonlara (muhtemelen gecikmiş) neden olabilir.



#### **4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri**

Trimetoprim/sülfametoksazol (TMP/SMX) dapson ve metabolitlerinin sistemik düzeylerini arttırabilir. Bir ilaç-ilaç etkileşim çalışmasında %5 dapson jel ile çift doz gücünde (160 mg/800 mg) trimetoprim-sülfametoksazolün (TMP/SMX) birlikte kullanımı değerlendirilmiştir. Birlikte uygulama sırasında sistemik TMP ve SMX düzeyleri değişmemiş, ancak dapson ve metabolitlerinin düzeyleri TMP/SMX varlığında artmıştır. VULGAREX ile elde edilen sistemik maruziyetin, TMP/SMX ile birlikte kullanımında bile, 100 mg'lık oral doza bağlı maruziyetin yaklaşık %1'i kadar olması beklenmektedir.

VULGAREX ile aynı anda kullanılan topikal benzoil peroksit ciltte geçici ve lokal sarımsı ya da turuncu renk değişikliğine yol açabilir. Akne vulgaris hastalarında topikal dapson ve sonrasında benzoil peroksit kullanımına bağlı olarak ciltte ve yüzdeki kıllarda lokal sarı ya da turuncu renk değişikliği olabilir.

Eş zamanlı olarak uygulanan bazı ilaçlar (örn. rifampin, antikonvülzanlar, sarı kantaron) dapsonun hemolizle ilişkili bir metaboliti olan dapson hidroksilaminin oluşumunu arttırabilir. Oral dapson tedavisinde pirimetamin gibi folik asit antagonistlerinin hematolojik reaksiyon olasılığını arttırabileceği bulunmuştur.

VULGAREX ile methemoglobinemiye yol açan ilaçların birlikte kullanımı methemoglobinemi riskini arttırabilir. Bu ilaçlar arasında sülfonamidler, asetamenofen, asetanilid, anilid boyaları, benzokain, klorokin, dapson, naftalen, nitratlar ve nitritler, nitrofurantoin, nitrogliserin, nitroprusid, pamakin, para-aminosalisilik asit, fenasetin, fenobarbital, fenitoin, primakuin ve kinin de bulunmaktadır.

#### **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**

Etkileşim çalışması yapılmamıştır.

#### **Pediyatrik popülasyon:**

Etkileşim çalışması yapılmamıştır.

#### **Geriatrik popülasyon:**

Etkileşim çalışması yapılmamıştır.



#### **4.6. Gebelik ve laktasyon**

##### **Genel tavsiye**

Gebelik kategorisi: C.

##### **Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)**

Doğum kontrolü üzerine etkileri ile ilgili veri bulunmamaktadır.

##### **Gebelik dönemi**

VULGAREX'in 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.

##### **Risk Özeti**

VULGAREX'in hamile kadınlarda ilaca bağlı olumsuz gelişim sonuçları riskini bildirmek için kullanımına ilişkin mevcut veri yoktur. VULGAREX'in topikal uygulamayı takiben insanlarda sistemik absorpsiyonu, oral dapson uygulamasına göre düşüktür (bkz. Bölüm 5.2). Hayvan üreme çalışmalarında, VULGAREX için önerilen maksimum insan dozunda (MRHD) sistemik maruziyetin 400 katından fazla sistemik maruziyetle sonuçlanan organogenez sırasında hamile sıçanlara ve tavşanlara uygulanan oral dapson dozları embriyosidal etkilerle sonuçlanmıştır. Dapson, MRHD'deki maruziyetin yaklaşık 500 katı sistemik maruziyetlerde organogenezin başlangıcından laktasyonun sonuna kadar oral olarak uygulandığında, ölü doğumların artmasına ve yavru ağırlığının azalmasına neden olmuştur (bkz. Bölüm 5.3).

Belirtilen popülasyon için majör doğum kusurlarının ve düşüklerin arka planda oluşacak tahmini riskleri bilinmemektedir. ABD genel popülasyonunda, klinik olarak tanınan gebeliklerde majör doğum kusurları ve düşüklerin tahmini arka plan riski sırasıyla %2-4 ve %15-20'dir.

##### **Laktasyon dönemi**

Topikal dapsonun anne sütüne geçtiğine ve emzirme dönemindeki bebeklere etkisine veya süt salgılanmasına etkisine dair bir bilgi bulunmamaktadır. Oral olarak uygulanan dapson insan sütünde görülür ve özellikle G6PD eksikliği olan bebeklerde hemolitik anemi ve



hiperbilirubinemi ile sonuçlanabilir. Oral dapson uygulamasına göre topikal uygulamayı takiben sistemik absorpsiyon düşüktür. Oral dapsonun anne sütü alan infantlarda advers reaksiyonlara yol açma potansiyelinden ötürü, ilacın anne için taşıdığı önem dikkate alınarak emzirmenin ya da VULGAREX tedavisinin bırakılıp bırakılmaması yönünde bir karar alınmalıdır.

### **Üreme yeteneği /Fertilite**

Topikal kullanımda veri yoktur.

Oral (gavaj) dozları sonrasında erkek ve dişi sıçanlarda dapsonun fertilite ve genel üreme performansı üzerindeki etkileri değerlendirilmiştir. 3 mg/kg/gün ya da üzerindeki dozlarda dapson sperm motilitesini azaltmıştır (EAA karşılaştırmalarına göre dapson %7,5 Jel MRHD'ye bağlı sistemik maruziyetin yaklaşık 22 katı).  $\geq 12$  mg/kg/gün dapson dozlarını kullanan erkeklerle (dapson %7,5 Jel MRHD'ye bağlı sistemik maruziyetin yaklaşık 187 katı) çiftleştirilen tedavi edilmemiş dişilerde embriyo implantasyonları ve canlı embriyoların ortalama sayısında anlamlı azalma kaydedilmiştir; bu bulgu muhtemelen spermlerin sayı veya etkinliğindeki azalmadan kaynaklanmaktadır ve fertilite bozukluğuna işaret etmektedir.  $\leq 2$  mg/kg/gün doz düzeyinde (dapson %7,5 Jel MRHT'ye bağlı sistemik maruziyetin yaklaşık 15 katı) erkek fertilitelerini etkilememiştir. Çiftleşmeden önceki 15 gün ve çiftleşmeyi izleyen 17 gün boyunca dişi sıçanlara 75 mg/kg/gün doz uygulaması yapıldığında (dapson %7,5 Jel MRHD'ye bağlı sistemik maruziyetin yaklaşık 1400 katı) dapson implantasyonların ortalama sayısını azaltmış, ortalama erken rezorpsiyon oranını arttırmış ve ortalama yavru boyutunu küçültmüştür. Bu etkiler muhtemelen maternal toksisiteye bağlıdır.

### **4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler**

VULGAREX'in taşıt ya da makine kullanma becerisi üzerindeki etkilerine ilişkin veri mevcut değildir.

### **4.8. İstenmeyen etkiler**

Klinik çalışmalar çok çeşitli koşullar altında gerçekleştirildiğinden, bir ilacın klinik çalışmalarında gözlenen advers reaksiyon hızları, başka bir ilacın klinik çalışmalarındaki oranlarla doğrudan karşılaştırılmaz ve uygulamada gözlemlenen oranları yansıtmayabilir.



Toplam 2161 denek, 2 kontrollü klinik çalışmada 12 hafta boyunca %7,5 dapson jel ile tedavi edilmiştir. Deneklerin yaşları 12-63 arasında değişmekte olup, %56'sı kadın ve %58'i Kafkasyalı'dır. Dapson ile tedavi edilen deneklerin en az %0,9'unda bildirilen advers ilaç reaksiyonları, %7,5 aşağıdaki Tablo l'de görülmektedir.

Tablo 1. 12 Hafta Kontrollü Klinik Çalışmalarda Akne Vulgarisli Olguların En Az % 0,9'unda Meydana Gelen Advers Reaksiyonlar

	<b>Dapson% 7,5 Jel (N=2161)</b>	<b>Taşıyıcı (N=2175)</b>
Uygulama bölgesinde kuruluk	24 (%1,1)	21 (%1)
Uygulama bölgesinde kaşıntı	20 (%0,9)	11 (%0,5)

Klinik denemeler ve pazarlama deneyimlerinde elde edilen advers etkiler aşağıdaki sıklık derecelerine göre verilmiştir.

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)

Deri ve deri altı doku hastalıkları	
Çok yaygın	Kuruluk ve pruritus

#### Dapson'un Oral Kullanım Deneyimi

Topikal dapson ile yapılan klinik çalışmalarda gözlenmese de, dapsonun oral kullanımı ile aşağıdaki ciddi advers etkiler raporlanmıştır:

Agranülositoz, hemolitik anemi, periferik 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).

#### Pazarlama Sonrası Deneyim

Pazarlama sonrası deneyimde görülen yan etkiler, kesin büyüklüğü bilinmeyen bir grup insan tarafından gönüllü olarak bildirildiğinden, ne kadar sık meydana geldiklerini güvenilir biçimde belirlemek veya ilaç etkileşimi ile sebep-sonuç ilişkisi kurmak her zaman mümkün olmayabilir.





Topikal dapsonun pazarlama sonrası kullanımı sırasında aşağıdaki advers reaksiyonlar tanımlanmıştır:

- methemoglobinemi,
- döküntü (eritematöz döküntü, uygulama bölgesi döküntüsü dahil),
- yüzün şişmesi (dudak şişmesi, göz şişmesi dahil).

#### 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**

Topikal uygulama sonrasında doz aşımı gerçekleşmesi mümkün değildir.

Oral yoldan uygulanması durumunda genel destekleyici önlemlerin alınması uygun olabilir. Bunlar yaşamsal belirtilerin izlenmesini ve klinik durumun gözlenmesini içerebilir. Jelin yapısı nedeniyle, kusturma ve gastrik lavaj önerilmemektedir.

## **5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER**

### **5.1. Farmakodinamik özellikler**

Farmakoterapötik grup: Topikal kullanılan diğer akne preparatları

ATC kodu: D10AX05

Etki mekanizması:

Dapson jelin akne vulgaris tedavisindeki etki mekanizması bilinmemektedir.



## 5.2. Farmakokinetik özellikler

### Genel özellikler

#### Emilim:

Farmakokinetik özellikleri değerlendiren bir çalışmada  $\geq 16$  yaşındaki 19 erkek ve kadın akne vulgaris hastasının yüz, üst göğüs, üst sırt ve omuz bölgelerine 28 gün boyunca günde bir kez topikal olarak 2 g dapson uygulanmıştır.

Doz uygulamasının başlangıcını izleyen 7 gün içinde dapson için kararlı duruma ulaşılmıştır.

28. Günde ortalama dapson için maksimum plazma konsantrasyonu ( $C_{max}$ ) ve doz sonrası 0-24. Saatlerde konsantrasyon-zaman eğrisi altında kalan alan ( $EAA_{0-24h}$ ) sırasıyla  $13 \pm 6,8$  ng/ml ve  $282 \pm 146$  ng.sa/ml olarak bulunmuştur. VULGAREX 'in sistemik maruziyet düzeyinin 100 mg'lık oral dozun maruziyetinin yaklaşık %1'i olması beklenir.

Dapson ile uzun süreli güvenlilik çalışması düzenlenmemiştir. Ancak %5 dapson jel tedavisini (günde iki kez) değerlendiren uzun süreli bir klinik çalışmada dapson ve metabolitlerinin sistemik maruziyetini belirlemek amacıyla yaklaşık 500 kişide 12 aya kadar periyodik kan örnekleme yapılmıştır. Üçüncü ayda 408 kişiye ait (E 192, K 216) ölçülebilir dapson konsantrasyonları değerlendirildiğinde, cinsiyet ve ırkın farmakokinetiği etkilemediği görülmüştür. Benzer şekilde 12-15 yaşındaki hastalar ile ( $n=155$ )  $\geq 16$  yaşındaki hastalar ( $n=253$ ) arasında dapson maruziyeti açısından fark saptanmamıştır. Bu hastalarda çalışmanın yürütüldüğü yıl içerisinde dapsonun sistemik maruziyetinde artış görülmemiştir.

9 ila 11 yaş arasındaki akne vulgarise sahip pediyatrik deneklerde yapılan açık etiket güvenliği ve farmakokinetik çalışmasında, tüm yüz, omuzlar, üst göğüs ve üst sırt bölgelerine 8 gün boyunca deneklerin bir alt kümesi ( $N = 16$ ) günde bir kez yaklaşık 2 gram ACZONE Jel, %7,5, topikal olarak uygulanmıştır. 8. günde, sistemik konsantrasyonlar kararlı durumda ya da ona yakındı ve dozdan 10 saat sonra ortalama  $\pm$  SD sistemik dapson konsantrasyonu  $20 \pm 12,5$  ng/mL idi.

#### Dağılım:

Veri bulunmamaktadır.

#### Biyotransformasyon:

Veri bulunmamaktadır.



### Eliminasyon:

Veri bulunmamaktadır.

### Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Veri bulunmamaktadır.

### **Mikrobiyoloji**

*In vivo* aktivite: dapson ile gerçekleştirilen klinik çalışmalarda mikrobiyolojik ya da immünolojik değerlendirme yapılmamıştır.

İlaç direnci: Dapson jel ile gerçekleştirilen klinik çalışmalarda dapsona karşı direnç değerlendirilmemiştir. Bu tür çalışmalar yapılmamış olduğundan, dapson tedavisinin akneyle ilişkili bir organizma olan *propionibacterium acnes*'in duyarlılığında veya akne tedavisinde kullanılan diğer antimikrobiyallere karşı duyarlılıkta azalmaya yol açıp açmadığı bilinmemektedir. Oral dapson ile tedavi edilen hastalarda *mycobacterium leprae* için dapsona karşı terapötik direnç tanımlanmıştır.

### **5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri**

Karsinogenez, Mutajenez, Fertilité Bozukluğu

Dapson, 92 hafta boyunca dişi sıçanlara veya 100 hafta boyunca erkek sıçanlara 15 mg/kg/gün doz seviyelerinde oral yoldan uygulandığında kanserojen değildir (EAA karşılaştırmalarına dayanarak, VULGAREX'in MRHD'sinin kullanımı sonucunda insanlarda gözlemlenen sistemik maruziyetin yaklaşık 340 katı).

Tg.AC transjenik farelere 26 hafta süreyle topikal olarak uygulanan dapson jel ile karsinogenez potansiyeli görülmemiştir: %3, %5 ve %10'luk dapson konsantrasyonları değerlendirilmiş ve %3'lük materyalin tolere edilen maksimum doz olduğu sonucuna varılmıştır.

Dapson, bakteriyel ters mutasyon tahlilinde (Ames testi) ve farelerde yapılan mikronükleus tahlilinde negatiftir. Dapson, Çin hamsteri yumurtalık (CHO) hücreleriyle yürütülen bir kromozom sapma tahlilinde pozitifdir (klastojenik).

Erkek ve dişi sıçanlarda dapsonun doğurganlık ve genel üreme performansı üzerine etkileri değerlendirilmiştir. Dapson, çiftleşmeden 63 gün önce günlük olarak başladığında 3



mg/kg/gün veya daha yüksek dozlarda (EAA karşılaştırmalarına göre, VULGAREX'in MRHD'si ile ilişkili sistemik maruziyetin yaklaşık 22 katı) sperm hareketliliğini azaltır ve çiftleşme dönemi boyunca devam eder. Ortalama embriyo implantasyonu ve yaşayabilir embriyo sayısı, 12 mg/kg/gün veya daha yüksek dozlarda (VULGAREX'in MRHD ile ilişkili sistemik maruziyetin yaklaşık 187 katı) erkeklerle çiftleşen tedavi edilmemiş kadınlarda önemli ölçüde azalmıştır. Sperm sayısının azalması veya etkinliğinden dolayı doğurganlığın bozulmasını gösterir (muhtemelen EAA karşılaştırmalarına dayanarak). Dişi sıçanlara, çiftleşmeden 15 gün önce ve 17 gün boyunca 75 mg/kg/gün doz uygulaması yapıldığında (EAA karşılaştırmalarına göre, VULGAREX'in MRHD'si ile ilişkili sistemik maruziyetin yaklaşık 1407 katı) dapson implantasyonların ortalama sayısını azaltmış, ortalama erken rezorpsiyon oranını arttırmış ve ortalama yavru boyutunu küçültmüştür. Bu etkiler muhtemelen maternal toksisiteye bağlıdır.

Çok merkezli, randomize, çift kör, taşıyıcı-kontrollü, 12 hafta süreli iki çalışmada günde bir kez dapsonun etkililik ve güvenliliği değerlendirilmiştir. Yaşları  $\geq 12$  olan 4340 kişide etkililik değerlendirilmiştir. Bu hastaların büyük bölümünde başlangıçta %20-50'si enflamatuvar ve %30-100'ü non-enflamatuvar lezyonlardan oluşan orta şiddette akne vulgaris mevcuttur; hastalar dapson ya da taşıyıcı kullanacak şekilde randomize edilmiştir.

Çalışmanın 12. Haftasında tedaviye yanıt şu şekilde tanımlanmıştır: GAAS skorunda (Global Akne Değerlendirme Skoru) başlangıca göre en az 2 derece iyileşme ile birlikte "yok" ya da "minimal" olarak skorlanan hastalar ve hem enflamatuvar hem de non-enflamatuvar lezyon sayılarında başlangıca göre mutlak değişim. GAAS skorunun "yok" olması yüzde akne vulgaris bulgusunun yokluğuna karşılık gelmektedir. "Minimal" şeklindeki GAAS skoru ise yalnızca az sayıda non-enflamatuvar lezyonun varlığı (komedon) ve az sayıda enflamatuvar lezyonun varlığı (papül/püstül) olarak tanımlanmıştır.

Aşağıdaki tabloda başlangıçtan 12. Haftaya kadar GAAS başarı oranı ve akne lezyon sayılarındaki ortalama ve oransal azalma gösterilmektedir.



## Akne Vulgaris'li Hastalarda Tedavinin 12. Haftasında Dapsonun Klinik Etkililiği

	Deneme 1		Deneme 2	
	Dapson (n=1044)	Taşıyıcı (n=1058)	Dapson (n=1118)	Taşıyıcı (n=1120)
<b>Global Akne Değerlendirme Skoru</b>				
GAAS başarısı (Skor 0 ya da 1)	%30	%21	%30	%21
<b>Enflamatuvar Lezyonlar</b>				
Ortalama mutlak azalma	16,1	14,3	15,6	14
Ortalama oransal azalma	%56	%49	%54	%48
<b>Non-enflamatuvar Lezyonlar</b>				
Ortalama mutlak azalma	20,7	18	20,8	18,7
Ortalama oransal azalma	%45	%39	%46	%41

### 6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

#### 6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Karbomer 980

Dietilen glikol monoetil eter

Metil paraben (E218)

Sodyum hidroksit

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 saklayınız.

Açıldıktan sonra oda sıcaklığında 3 ay boyunca fiziksel, kimyasal ve mikrobiyolojik olarak stabildir.

Dondurmayınız.



### **6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği**

Karton kutuda vidalı beyaz polietilen kapaklı, 30 g ve 60 g Alüminyum tüp.

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

Geçerli olduğu takdirde kullanılmış olan ürünler ya da atık materyaller ‘Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği’ ve ‘Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri ’ne uygun olarak imha edilmelidir.

### **7. RUHSAT SAHİBİ**

Farma-Tek İlaç San. ve Tic. A.Ş.

Şerifali Mah. Bayraktar Bulvarı Beyan Sok. No:12

34775 Ümraniye/İstanbul

### **8. RUHSAT NUMARASI**

2021/341

### **9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ**

İlk ruhsat tarihi: 30.09.2021

Ruhsat yenileme tarihi: -

### **10. KÜB’ÜN YENİLENME TARİHİ**

-

