

**ARESTIN, clorhidrato de minociclina en polvo,
OraPharma, Inc.**

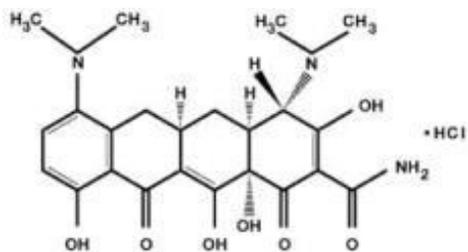
**ARESTIN®
(clorhidrato de minociclina) en microesferas de 1 mg**

Medicamento de venta con receta solamente

DESCRIPCIÓN

ARESTIN (clorhidrato de minociclina) en microesferas de 1 mg es un producto subgingival de liberación lenta que contiene el antibiótico clorhidrato de minociclina incorporado en un polímero bioabsorbible, poli (DL-láctico-co-glicólico) o PLGA, para ser administrado en las bolsas periodontales por un profesional. Cada cartucho de dosis unitaria libera clorhidrato de minociclina equivalente a 1 mg de base libre de minociclina.

La fórmula molecular del clorhidrato de minociclina es $C_{23}H_{27}N_3O_7 \cdot HCl$ y su peso molecular es 493.94. La fórmula estructural del clorhidrato de minociclina es:



FARMACOLOGÍA CLÍNICA

Mecanismo de acción

Se desconoce el mecanismo de acción de ARESTIN como un complemento de los procedimientos de raspado y alisado radicular para la reducción de la profundidad de las bolsas periodontales en pacientes adultos con periodontitis.

Microbiología

La minociclina, un antibiótico del grupo de las tetraciclinas, posee un amplio espectro de acción. Es bacteriostático y posee efecto antimicrobiano al inhibir la síntesis proteica. Los antibiogramas *in vitro* han demostrado que las bacterias *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Fusobacterium nucleatum*, *Eikenella corrodens* y *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, que están asociadas con la periodontitis, son sensibles a la minociclina en concentraciones de ≤ 8 mcg/ml. Al usar este producto, no se han demostrado cambios cuantitativos ni cualitativos en la placa bacteriana en pacientes con periodontitis.

Se estudió la aparición de bacterias resistentes a la minociclina en muestras de placa obtenidas de un único sitio en pacientes antes y después del tratamiento con ARESTIN en 2 centros. Hubo un pequeño aumento en la cantidad de bacterias resistentes a la minociclina al final del período de 9 meses del estudio; sin embargo, la cantidad de pacientes estudiados era poca y se desconoce la importancia clínica de estos resultados.

Se estudió la aparición de bacterias resistentes a la minociclina y cambios ante la presencia de *Candida albicans* y *Staphylococcus aureus* en el tracto gastrointestinal en pacientes tratados con ARESTIN en un estudio de fase 3. No se encontraron cambios en la presencia de bacterias resistentes a la minociclina, *Candida albicans* o *Staphylococcus aureus* al final del período de 56 días del estudio.

Farmacocinética

En un estudio farmacocinético, se trataron 18 pacientes (10 hombres y 8 mujeres) con periodontitis crónica de moderada a avanzada con una dosis media de 46.2 mg (25 a 112 dosis unitarias) de ARESTIN. Luego de un ayuno de por lo menos 10 horas, los pacientes recibieron una aplicación subgingival de ARESTIN (1 mg por sitio de tratamiento) seguida de un raspado y alisado radicular en un mínimo de 30 sitios en por lo menos 8 dientes. El fármaco en estudio se administró en todos los lugares elegibles con ≥ 5 mm de profundidad al sondaje. Se determinó que los valores normalizados de la $C_{m\acute{a}x}$ y el ABC (area under the curve, AUC) de la saliva de la dosis media fueron 125 y 1000 veces superiores a los de los parámetros séricos, respectivamente.

Estudios clínicos

En 2 estudios bien controlados con vehículo, con enmascaramiento del investigador, multicéntricos, con diseño de grupos paralelos (3 grupos), se inscribió a 748 individuos (estudio OPI-103A = 368 y estudio OPI-103B = 380) con periodontitis del adulto generalizada de moderada a avanzada, con una profundidad media al sondaje de 5.90 mm y 5.81 mm respectivamente. Los pacientes recibieron 1 de 3 tratamientos: (1) raspado y alisado radicular (RAR), (2) RAR + vehículo (polímero bioabsorbible, PLGA) y (3) RAR + ARESTIN. Para participar del estudio, los individuos debían tener 4 dientes con bolsas periodontales de entre 6 mm y 9 mm que sangrasen al sondaje. Sin embargo, el tratamiento se administró en todos los sitios que tuvieran una profundidad media al sondaje de 5 mm o más. Los individuos estudiados se encontraban en buen estado de salud en general. Los individuos con mal control glucémico o enfermedades infecciosas activas fueron excluidos de los estudios. Se volvió a realizar el tratamiento a los 3 y 6 meses del tratamiento inicial, y cualquier sitio nuevo con una profundidad en las bolsas de ≥ 5 mm también recibió tratamiento. Se encontró que los pacientes tratados con ARESTIN tuvieron una reducción estadísticamente significativa en la profundidad de las bolsas al sondaje en comparación con aquellos tratados con RAR solo o RAR + vehículo a los 9 meses del tratamiento inicial, según figura en la Tabla 1.

Tabla 1: Profundidad de las bolsas al sondaje con respecto al inicio y cambio en la profundidad de las bolsas a los 9 meses en 2 ensayos clínicos multicéntricos realizados en EE. UU.

Hora	Estudio OPI-103A N = 368				Estudio OPI-103B N = 380	
	RAR solo n=124	RAR + vehículo n=123	RAR + ARESTIN n=121	RAR solo n=126	RAR + vehículo n=126	RAR + ARESTIN n=128
PB (mm) antes de iniciar el estudio [Media \pm EE]	5.88 ± 0.04	5.91 ± 0.04	5.88 ± 0.04	5.79 ± 0.03	5.82 ± 0.04	5.81 ± 0.04
Cambio en la PB (mm) a los 9 meses con respecto al inicio del estudio [Media \pm EE]	-1.04 ± 0.07	-0.90 ± 0.54	-1.20* $\dagger\dagger$ ± 0.07	-1.32 ± 0.07	-1.30 ± 0.07	-1.63** $\dagger\dagger$ ± 0.07

EE = error estándar; RAR= raspado y alisado radicular; PB = profundidad de la bolsa

Significativamente diferente de RAR: *($P \leq 0.05$); **($P \leq 0.001$)

Significativamente diferente de RAR + vehículo: $\dagger\dagger$ ($P \leq 0.001$)

En estos 2 estudios, se trató un promedio de 29.5 (5-114), 31.7 (4-137) y 31 (5-108) sitios al inicio del estudio en los grupos de RAR solo, RAR + vehículo y RAR + ARESTIN, respectivamente. Al agrupar estos estudios, el cambio medio de la profundidad de la bolsa a los 9 meses fue de -1.18 mm, -1.10 mm, y -1.42 mm con RAR solo, RAR + vehículo y RAR + ARESTIN, respectivamente.

Tabla 2: Cantidad (porcentaje) de bolsas periodontales que muestran un cambio de ≥ 2 mm en la profundidad a los 9 meses según 2 ensayos clínicos multicéntricos en EE. UU.

	Estudio OPI-103A			Estudio OPI-103B		
	RAR solo	RAR + vehículo	RAR + ARESTIN	RAR solo	RAR + vehículo	RAR + ARESTIN
Bolsas ≥ 2 mm (% del total)	1046 (31.1 %)	927 (25.7 %)	1326 (36.5 %)	1692 (42.2 %)	1710 (40.0 %)	2082 (51.0 %)
Bolsas ≥ 3 mm (% del total)	417 (12.4 %)	315 (8.7 %)	548 (15.1 %)	553 (13.8 %)	524 (12.3 %)	704 (17.3 %)

RAR+ ARESTIN dio como resultado un mayor porcentaje de bolsas con un cambio de profundidad de ≥ 2 mm y ≥ 3 mm en comparación con el RAR solo a los 9 meses, según figura en la Tabla 2.

Tabla 3: Media de cambios en la profundidad de las bolsas (EE) en subpoblaciones, estudios 103A y 103B agrupados

	RAR solo	RAR + vehículo	RAR + ARESTIN
Fumadores	n=91 -0.96 (± 0.09) mm	n=90 -0.98 (± 0.07) mm	n=90 -1.24 (± 0.09) mm**
No fumadores	n=159 -1.31 (± 0.06) mm	n=159 -1.17 (± 0.07) mm	n=159 -1.53 (± 0.06) mm**
Pacientes >50 ADE	n=21 -1.07 (± 0.09) mm	n=81 -0.92 (± 0.08) mm	n=107 -1.42 (± 0.08) mm**
Pacientes ≤ 50 ADE	n=167 -1.24 (± 0.06) mm	n=168 -1.19 (± 0.06) mm	n=142 -1.43 (± 0.07) mm*
Pacientes con enfermedad CV	n=36 -0.99 (± 0.13) mm	n=29 -1.06 (± 0.14) mm	n=36 -1.56 (± 0.14) mm**
Pacientes sin enfermedad CV	n=214 -1.22 (± 0.06) mm	n=220 -1.11 (± 0.05) mm	n=213 -1.40 (± 0.06) mm**

RAR= raspado y alisado radicular; ADE= años de edad; CV = cardiovascular
*RAR vs. RAR + ARESTIN $P \leq 0.05$; **RAR vs. RAR + ARESTIN $P \leq 0.001$

En ambos estudios, los siguientes subgrupos de pacientes se analizaron de manera prospectiva: fumadores, individuos mayores y menores de 50 años, y pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular. Los resultados de los estudios agrupados figuran en la Tabla 3.

En los fumadores, la reducción media de la profundidad de la bolsa a los 9 meses fue menor en todos los grupos de tratamiento que en los no fumadores. Sin embargo, la reducción en la profundidad media de la bolsa fue significativamente mayor con RAR + ARESTIN que con RAR + vehículo o RAR solo.

Tabla 4: Media de cambios en la profundidad de la bolsa en pacientes con una PB media inicial de ≥ 5 mm, ≥ 6 mm y ≥ 7 mm a los 9 meses según 2 estudios multicéntricos en EE. UU.

	Estudio OPI-103A			Estudio OPI-103B		
Profundidad inicial media de la bolsa	RAR solo	RAR + vehículo	RAR + ARESTIN	RAR solo	RAR + vehículo	RAR + ARESTIN
≥ 5 mm (n)	-1.04 mm (124)	-0.90 mm (123)	-1.20 mm* (121)	-1.32 mm (126)	-1.30 mm (126)	-1.63 mm* (128)
≥ 6 mm (n)	-0.91 mm (34)	-0.77 mm (46)	-1.40 mm* (45)	-1.33 mm (37)	-1.46 mm (40)	-1.69 mm* (25)

≥7 mm (n)	-1.10 mm (4)	-0.46 mm (5)	-1.91 mm (3)	-1.72 mm (3)	-1.11 mm (3)	-2.84 mm (2)
-----------	-----------------	-----------------	-----------------	-----------------	-----------------	-----------------

*Comparación estadísticamente significativa entre RAR + ARESTIN y RAR solo.

Los datos agrupados de estos 2 estudios también revelan que para las bolsas con profundidad inicial de 5 mm a 7 mm, se dieron mayores reducciones en aquellas bolsas que eran más profundas al inicio.

INDICACIONES Y USO

ARESTIN está indicado como un complemento de los procedimientos de raspado y alisado radicular para la reducción de la profundidad de las bolsas periodontales en pacientes adultos con periodontitis. ARESTIN se puede usar como parte de un programa de mantenimiento periodontal, que incluye buena higiene oral y planificación para el raspado y alisado radicular.

CONTRAINDICACIONES

ARESTIN no se debe utilizar en ningún paciente que tenga sensibilidad conocida a la minociclina o a las tetraciclinas.

ADVERTENCIAS

EL USO DE FÁRMACOS DEL GRUPO DE LAS TETRACICLINAS DURANTE EL DESARROLLO DENTARIO (SEGUNDA MITAD DEL EMBARAZO, INFANCIA Y NIÑEZ HASTA LOS 8 AÑOS) PUEDE PROVOCAR UNA DECOLORACIÓN PERMANENTE DE LAS PIEZAS DENTARIAS (AMARILLO-GRIS-MARRÓN). Esta reacción adversa es más común con el uso del fármaco a largo plazo pero se ha observado luego de tratamientos repetidos de corto plazo. También se han informado casos de hipoplasia del esmalte. POR LO TANTO, NO SE DEBEN USAR LOS FÁRMACOS DEL GRUPO DE LAS TETRACICLINAS EN ESTE GRUPO ETARIO O EN MUJERES EMBARAZADAS O LACTANTES, A MENOS QUE SE ESPERE QUE LOS POSIBLES BENEFICIOS SUPEREN LOS POSIBLES RIESGOS. Los resultados de estudios en animales indican que las tetraciclinas atraviesan la placenta, se encuentran en el tejido fetal y pueden tener efectos tóxicos en el feto en desarrollo (a menudo relacionados con un retraso en el desarrollo óseo). También se ha encontrado evidencia de embriotoxicidad en animales tratados al comienzo del embarazo. Si la paciente usa tetraciclina durante el embarazo, o si queda embarazada durante el tratamiento, se le debe informar sobre los posibles peligros para el feto. En algunos individuos en tratamiento con tetraciclinas, se observó fotosensibilidad en la forma de una reacción exagerada del tipo eritema solar. Se debe advertir a los pacientes que suelen estar expuestos a la luz solar directa o a la luz ultravioleta que pueden ocurrir estas reacciones con fármacos del grupo de las tetraciclinas. Se debe discontinuar el tratamiento al primer indicio de eritema.

PRECAUCIONES

Reacciones de hipersensibilidad y síndrome de hipersensibilidad

Se han informado los siguientes efectos adversos a productos con minociclina cuando se toman de forma oral. Es posible que se presenten reacciones de hipersensibilidad y síndrome de hipersensibilidad que incluyen, de forma no taxativa, anafilaxis, reacción anafilactoide, edema angioneurótico, urticaria, erupción cutánea, eosinofilia, con la posible presencia de una o más de las siguientes: hepatitis, neumonitis, nefritis, miocarditis y pericarditis. Se han informado reacciones como hinchazón de la cara, prurito, fiebre y linfadenopatía con el uso de ARESTIN. Algunas de estas reacciones fueron graves. Se han informado casos de anafilaxis y reacciones cutáneas graves posteriores a la comercialización, como el síndrome de Stevens Johnson y el eritema multiforme, con el uso de la minociclina oral.

Síndromes autoinmunes

Las tetraciclinas, incluida la minociclina oral, se han relacionado con el desarrollo de síndromes autoinmunes, incluido un síndrome similar al lupus que se manifiesta con artralgia, mialgia, erupción cutánea e hinchazón. Se han presentado casos esporádicos de reacción similar a la enfermedad del suero poco después del uso de minociclina oral, que se manifiesta con fiebre, erupción cutánea, artralgia, linfadenopatía y malestar general. En pacientes sintomáticos, se deben realizar pruebas de función hepática, pruebas de anticuerpos antinucleares, hemogramas completos y otras pruebas adecuadas para evaluarlos. No se debe continuar el tratamiento con ARESTIN.

No se ha estudiado el uso de ARESTIN en bolsas periodontales con abscesos agudos ni se recomienda su uso.

Si bien durante los estudios clínicos no se notó la proliferación de microorganismos oportunistas, como las candidas, al igual que con otros antimicrobianos, el uso de ARESTIN puede resultar en una proliferación de microorganismos no susceptibles, incluidos los hongos. No se han estudiado los efectos de tratamientos por más de 6 meses.

Los pacientes con antecedentes de predisposición a la candidiasis oral deben tener precaución al usar ARESTIN. No se ha determinado aún la seguridad y eficacia de ARESTIN para el tratamiento de la periodontitis en pacientes con candidiasis oral coexistente.

ARESTIN no se ha investigado en estudios clínicos en pacientes inmunodeprimidos (como por ejemplo aquellos inmunodeprimidos por diabetes, quimioterapia, radioterapia o por infección por el VIH).

Si se sospecha una sobreinfección, se deben tomar las medidas apropiadas. ARESTIN no se ha investigado en estudios clínicos en mujeres embarazadas.

ARESTIN no se ha investigado en estudios clínicos para su uso en la regeneración del hueso alveolar, ya sea en preparación para la colocación de implantes endoóseos (dentales), en conjunto con ella o en el tratamiento de implantes que presentaron problemas.

Información para pacientes

Luego del tratamiento, los pacientes deben evitar masticar alimentos duros, crujientes o pegajosos (como por ejemplo zanahorias, dulces masticables o chicle) con los dientes tratados durante una semana, como así también evitar el contacto con las áreas tratadas. Además, se recomienda que los pacientes suspendan el uso de elementos de limpieza interproximal alrededor de las áreas tratadas por 10 días después de la administración de ARESTIN. Si bien es normal tener síntomas de hipersensibilidad leves a moderados durante la primera semana luego de un raspado y alisado radicular y de la administración de ARESTIN, se debe informar a los pacientes que deben notificar a su dentista de inmediato si notan dolor, inflamación u otros problemas. Se debe informar a los pacientes que deben notificar a su dentista si tienen picazón, inflamación, erupción cutánea, pápulas, enrojecimiento, dificultad para respirar u otros signos y síntomas de hipersensibilidad.

Carcinogenia, mutagenia, deficiencia de la fertilidad

La administración de minociclina con alimentos en estudios de oncogénesis a largo plazo en ratas dio como resultado signos de producción de tumores tiroideos. También se descubrió que la minociclina produce hiperplasia tiroidea en ratas y perros. Además, se ha encontrado evidencia de actividad oncogénica en ratas en estudios con un antibiótico relacionado, oxitetraciclina (tumores suprarrenales y de hipófisis). La minociclina demostró no tener capacidad para causar toxicidad genética en una serie de ensayos, los que incluyeron un ensayo de mutagénesis bacteriana inversa (prueba de Ames), una prueba *in vitro* de la mutación genética de células de mamíferos (ensayo de mutación de linfomas de ratón en el locus de la timidina cinasa de las células L5178Y), una prueba *in vitro* de anomalía cromosómica en mamíferos y una prueba *in vivo* de los micronúcleos llevada a cabo en ratones ICR.

Los estudios de fertilidad y reproducción en general brindaron pruebas de que la minociclina produce deficiencia en la fertilidad de ratas macho.

Embarazo

Efectos teratógenos: (Ver **ADVERTENCIAS**) Trabajo de parto y alumbramiento

Se desconocen los efectos de las tetraciclinas en el trabajo de parto y alumbramiento.

Madres lactantes

Las tetraciclinas se excretan en la leche humana. Debido a la posibilidad de que los lactantes sufran reacciones adversas graves producidas por las tetraciclinas, se debe decidir entre dejar de amamantar o discontinuar el uso del medicamento, siempre con la consideración de la importancia del medicamento para la madre (ver **ADVERTENCIAS**).

Uso pediátrico

No se puede establecer la seguridad y eficacia de ARESTIN en pacientes pediátricos ya que la periodontitis del adulto no afecta a los niños.

REACCIONES ADVERSAS

Los eventos adversos no dentales provenientes del tratamiento que se informaron con mayor frecuencia en los 3 ensayos multicéntricos llevados a cabo en los EE. UU. fueron cefalea, infección, síndrome gripal y dolor.

Tabla 5: Eventos adversos (EA) informados en ≥ 3 % de los pacientes agrupados de los 3 ensayos multicéntricos realizados en EE. UU. por grupo de tratamiento

	RAR solo N = 250	RAR + vehículo N = 249	RAR+ ARESTIN® N = 423
Cantidad (%) de pacientes con EA provenientes del tratamiento	62.4 %	71.9 %	68.1 %
Número total de EA	543	589	987
Periodontitis	25.6 %	28.1 %	16.3 %
Trastornos dentales	12.0 %	13.7 %	12.3 %
Caries	9.2 %	11.2 %	9.9 %
Odontalgia	8.8 %	8.8 %	9.9 %
Gingivitis	7.2 %	8.8 %	9.2 %
Dolor de cabeza	7.2 %	11.6 %	9.0 %
Infección	8.0 %	9.6 %	7.6 %
Estomatitis	8.4 %	6.8 %	6.4 %
Úlceras bucales	1.6 %	3.2 %	5.0 %
Síndrome gripal	3.2 %	6.4 %	5.0 %
Faringitis	3.2 %	1.6 %	4.3 %
Dolor	4.0 %	1.2 %	4.3 %
Dispepsia	2.0 %	0	4.0 %
Infección dental	4.0 %	3.6 %	3.8 %
Enfermedad de la membrana mucosa	2.4 %	0.8 %	3.3 %

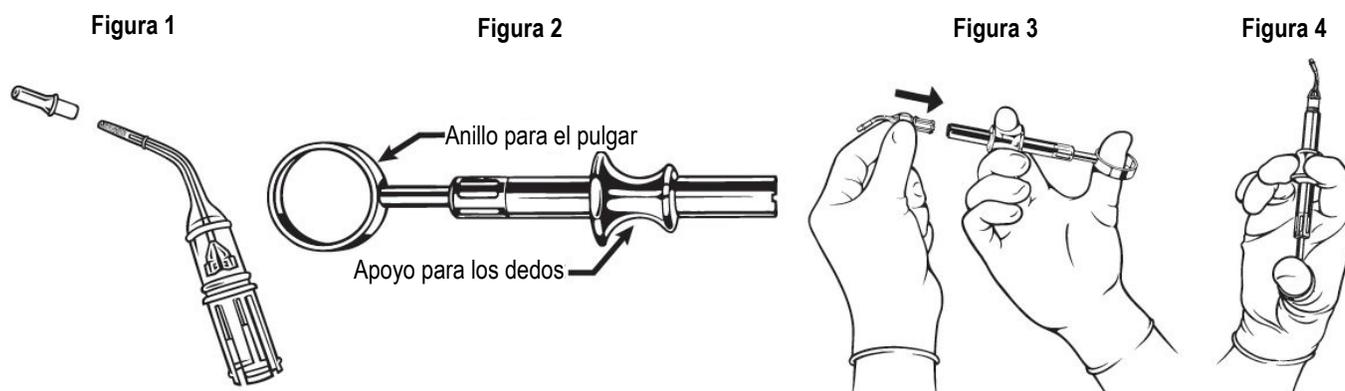
El cambio en los niveles de inserción clínica fue similar en todos los grupos del estudio, lo que sugiere que ni el vehículo ni ARESTIN ponen en riesgo la inserción clínica.

Para notificar SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS, comuníquese con OraPharma llamando al 1-800-321-4576 o con la FDA al 1-800-FDA-1088 o en www.fda.gov/medwatch.

POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

ARESTIN se presenta en forma de polvo seco, en cartuchos de dosis unitaria con una punta que cambia de forma (consulte la Figura 1) y que se insertan en un aparato dispensador con forma de jeringa (consulte la Figura 2) para administrar el producto.

El profesional de la salud bucal saca el cartucho descartable del envase y lo conecta al aparato dispensador (consultar las **Figuras 3 – 4**). ARESTIN es un producto de dosis variable: depende del tamaño, la forma y la cantidad de bolsas periodontales a tratar. En ensayos clínicos realizados en EE. UU., se usaron hasta 122 cartuchos de dosis unitaria en una sola visita y se realizaron hasta 3 tratamientos, con un intervalo de 3 meses, en bolsas con profundidad de 5 mm o más.



No se requiere anestesia local para administrar ARESTIN. La administración subgingival por parte de un profesional se realiza mediante la inserción del cartucho de dosis única en la base de la bolsa periodontal. Luego, se debe ejercer presión en el aparato dispensador a través del anillo para el pulgar para expulsar el polvo, a la vez que se va retirando de manera gradual la punta de la base de la bolsa. El aparato dispensador se debe esterilizar entre usos en distintos pacientes. Debido a que es bioabsorbible, no se debe retirar ARESTIN ni se requiere usar adhesivos ni apósitos.

PRESENTACIÓN

ARESTIN® (clorhidrato de minociclina) en microesferas de 1 mg viene en las siguientes presentaciones:

NDC 65976-100-01 1 cartucho de dosis unitaria con secante en una bolsa termosellada con revestimiento de papel aluminio.

NDC 65976-100-24 12 cartuchos de dosis unitaria con secante en una bandeja colocada en una bolsa resellable termosellada, con revestimiento de papel aluminio. Cada caja contiene 2 bolsas.

Cada cartucho de dosis unitaria tiene el identificador de producto "OP-1".

Condiciones de almacenamiento

Conservar a una temperatura de entre 20 °C y 25 °C (68 °F a 77 °F)/60 % humedad relativa: se permiten oscilaciones de entre 15 °C y 30 °C (59 °F a 86 °F). Evitar la exposición al calor excesivo.

Distribuido por:

OraPharma, una división de Bausch Health US, LLC Bridgewater, NJ 08807 EE. UU.

Números de patentes en EE. UU.: 6,682,348 y 7,699,609

ARESTIN es una marca comercial de Bausch Health Companies Inc. o sus filiales.

© 2020 Bausch Health Companies Inc. o sus filiales, Rev. 06/2020

9546404