

# ARESTIN®

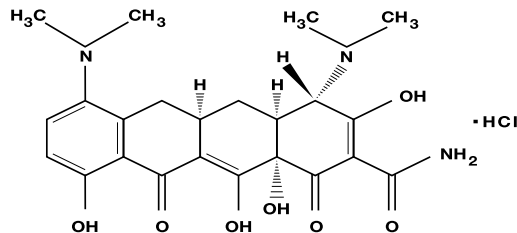
(clorhidrato de minociclina) microesferas, 1 mg

Solo con receta médica

## DESCRIPCIÓN

ARESTIN (clorhidrato de minociclina) microesferas, 1 mg, es un producto subgingival de liberación sostenida que contiene el antibiótico hidrocloreuro de minociclina incorporado en un polímero biorreabsorbible, poli (glicolico-co-dl-lactida) o PLGA, para la administración subgingival profesional dentro de bolsas periodontales. Cada cartucho de dosis unitaria proporciona hidrocloreuro de minociclina equivalente a 1 mg de base libre de minociclina.

La fórmula molecular del clorhidrato de minociclina es  $C_{22}H_{26}N_2O_4 \cdot HCl$ , y el peso molecular es 493.94. La fórmula estructural del clorhidrato de minociclina es:



## FARMACOLOGÍA CLÍNICA

### Mecanismo de acción

El mecanismo de acción de ARESTIN como complemento a los procedimientos de raspado y alisado radicular para la reducción de profundidad de la bolsa en pacientes con periodontitis de adultos no se conoce.

### Microbiología

La minociclina, un miembro de la clase de antibióticos de las tetraciclinas, tiene un amplio espectro de actividad. Es bacteriostática y ejerce su actividad antimicrobiana al inhibir la síntesis de proteínas. Las pruebas de sensibilidad *in vitro* han demostrado que los organismos *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Fusobacterium nucleatum*, *Eikenella corrodens* y *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, que están asociados con la enfermedad periodontal, son susceptibles a la minociclina en concentraciones de  $\leq 8$  mcg/ml; no se han demostrado cambios cualitativos ni cuantitativos en los microorganismos de la placa en sujetos con periodontitis al utilizar este producto.

La aparición de bacterias resistentes a la minociclina en muestras de placa de un solo sitio se estudió en sujetos antes y después del tratamiento con ARESTIN en 2 centros. Hubo un ligero incremento en el número de bacterias resistentes a la minociclina al final del período de estudio de 9 meses; sin embargo, el número de sujetos estudiados era pequeño, y la importancia clínica de estos hallazgos se desconoce.

La aparición de bacterias resistentes a la minociclina y los cambios en la presencia de *Candida albicans* y *Staphylococcus aureus* en el tracto gastrointestinal fueron estudiados en los sujetos tratados con ARESTIN en un estudio de fase 3. No se observaron cambios en la presencia de bacterias resistentes a la minociclina ni en *Candida albicans* o *Staphylococcus aureus* al final del período de estudio de 56 días.

### Farmacocinética

En un estudio farmacocinético, 18 sujetos (10 hombres y 8 mujeres) con periodontitis crónica moderada a avanzada fueron tratados con una dosis media de 46.2 mg (25 a 112 unidades de dosis) de ARESTIN. Después de ayunar durante al menos 10 horas, los sujetos recibieron una aplicación subgingival de ARESTIN (1 mg por sitio de tratamiento) después del raspado y alisado radicular en un mínimo de 30 sitios en al menos 8 dientes. El medicamento en investigación se administró en todos los sitios elegibles a  $\geq 5$  mm de profundidad de sondeo. Se determinó que los valores normalizados de  $C_{max}$  y AUC (área bajo la curva) de saliva de la dosis media fueron aproximadamente 125 y 1000 veces superiores a los de los parámetros séricos, respectivamente.

### Estudios clínicos

En dos estudios bien controlados, multicéntricos, de investigador ciego, controlados con vehículo, de diseño paralelo (3 brazos), se inscribieron 748 sujetos (estudio OPI-103A=368, estudio OPI-103B=380) con periodontitis de adulto generalizada, de moderada a avanzada, caracterizada por una profundidad de sondeo media de 5.90 y 5.81 mm, respectivamente. Los sujetos recibieron 1 de 3 tratamientos: (1) raspado y alisado radicular (RAR), (2) RAR + vehículo (polímero biorreabsorbible,

PLGA) y (3) RAR + ARESTIN. Para calificar para el estudio, los sujetos debían tener 4 dientes con bolsas periodontales de 6 a 9 mm que sangraran con el sondeo. Sin embargo, el tratamiento se administró en todos los sitios con profundidades medias de sondeo de 5 mm o mayores. Los sujetos estudiados se encontraban en buen estado de salud. Los sujetos con control glucémico deficiente o enfermedades infecciosas activas fueron excluidos de los estudios. La repetición del tratamiento se produjo a los 3 y 6 meses posteriores al tratamiento inicial, y cualquier sitio nuevo con una profundidad de la bolsa de  $\geq 5$  mm también recibió tratamiento. Se observó que, en los sujetos tratados con ARESTIN, se redujo significativamente la profundidad de la bolsa en comparación con los que fueron tratados únicamente con RAR (raspado y alisado radicular) o RAR + vehículo a los 9 meses posteriores al tratamiento inicial, tal como se muestra en la Tabla 1.

Tabla 1: Profundidad de bolsa al inicio mediante el sondeo y cambio en la profundidad de la bolsa a los 9 meses en 2 ensayos clínicos multicéntricos en EE. UU.

Tiempo	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) al inicio, [Media $\pm$ SE]	5.88 $\pm$ 0.04	5.91 $\pm$ 0.04	5.88 $\pm$ 0.04	5.79 $\pm$ 0.03	5.82 $\pm$ 0.04	5.81 $\pm$ 0.04
PB (mm) cambio con respecto al inicio a los 9 meses [Media $\pm$ SE]	-1.04 $\pm$ 0.07	-0.90 $\pm$ 0.54	-1.20** $\pm$ 0.07	-1.32 $\pm$ 0.07	-1.30 $\pm$ 0.07	-1.63*** $\pm$ 0.07

SE = 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: † ( $P \leq 0.001$ )

En estos 2 estudios, un promedio de 29.5 (5-114), 31.7 (4-137) y 31 (5-108) sitios fueron tratados al inicio en los grupos RAR solo, RAR + vehículo y RAR + ARESTIN, respectivamente. Cuando se combinan estos estudios, la media del cambio de la profundidad de las bolsas a los 9 meses fue de -1.18 mm, -1.10 mm y -1.42 mm para RAR solo, RAR + vehículo y RAR + ARESTIN, respectivamente.

Tabla 2: Número (porcentaje) de bolsas que muestran un cambio de profundidad de la bolsa  $\geq 2$  mm a los 9 meses en 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 $\geq 2$ mm (% del total)	1046 (31.1%)	927 (25.7%)	1326 (36.5%)	1692 (42.2%)	1710 (40.0%)	2082 (51.0%)
Bolsas $\geq 3$ mm (% del total)	417 (12.4%)	315 (8.7%)	548 (15.1%)	553 (13.8%)	524 (12.3%)	704 (17.3%)

RAR + ARESTIN resultó en un porcentaje más alto de bolsas que mostró un cambio de PB  $\geq 2$  mm y  $\geq 3$  mm en comparación con RAR solo a los 9 meses, tal como se muestra en la Tabla 2.

Tabla 3: Media de cambios en la profundidad de la bolsa (SE) en subpoblaciones, estudios 103A y 103B combinados

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

RAR = raspado y alisado radicular; ADE = años de edad; CV = cardiovascular

\*RAR versus RAR + ARESTIN  $P \leq 0.05$ ; \*\*RAR versus RAR + ARESTIN  $P \leq 0.001$

En ambos estudios, los siguientes subgrupos de pacientes fueron analizados de forma prospectiva: fumadores, sujetos mayores y menores de 50 años de edad, y sujetos con un historial previo de enfermedad cardiovascular. Los resultados de los estudios combinados se presentan 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, pero la reducción de la profundidad de la bolsa media de 9 meses con RAR + ARESTIN fue significativamente mayor que con RAR + vehículo o RAR solo.

**Tabla 4: Cambio medio en la profundidad de la bolsa en sujetos con valor inicial promedio de PB  $\geq 5$  mm,  $\geq 6$  mm y  $\geq 7$  mm a los 9 meses de 2 ensayos clínicos multicéntricos en EE. UU.**

Profundidad inicial promedio de la bolsa	Estudio OPI-103A			Estudio OPI-103B		
	RAR solo	RAR + vehículo	RAR + ARESTIN	RAR solo	RAR + vehículo	RAR + ARESTIN
$\geq 5$ 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)
$\geq 6$ 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)
$\geq 7$ 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 combinados de estos 2 estudios también revelan que, para las bolsas de 5 mm a 7 mm al inicio, se dieron mayores reducciones en la profundidad de bolsa en las bolsas que eran más profundas al inicio.

#### INDICACIONES Y USO

ARESTIN está indicado como un complemento a los procedimientos de raspado y alisado radicular para la reducción de la profundidad de la bolsa en pacientes con periodontitis de adulto. ARESTIN se puede utilizar como parte de un programa de mantenimiento periodontal que incluya una buena higiene oral y raspado y alisado radicular.

#### CONTRAINDICACIONES

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

#### ADVERTENCIAS

EL USO DE MEDICAMENTOS DE LA CLASE DE LAS TETRACICLINAS DURANTE EL DESARROLLO DENTAL (ÚLTIMA MITAD DEL EMBARAZO, INFANCIA Y NIÑEZ HASTA LOS 8 AÑOS) PUEDE CAUSAR DECOLORACIÓN PERMANENTE DE LOS DIENTES (AMARILLO-GRIS-MARRÓN). Esta reacción adversa es más común durante el uso de largo plazo de los medicamentos, pero se ha observado después de ciclos repetidos de corta duración. También se ha reportado hipoplasia del esmalte. POR LO TANTO, LAS TETRACICLINAS NO DEBEN ADMINISTRARSE A ESTE GRUPO ETARIO, NI A MUJERES EMBARAZADAS O EN LACTANCIA, A MENOS QUE LOS POSIBLES BENEFICIOS SEAN SUPERIORES A LOS POSIBLES RIESGOS. Los resultados de estudios en animales indican que las tetraciclinas atraviesan la placenta, se encuentra en los tejidos fetales y pueden tener efectos tóxicos sobre el feto en desarrollo (a menudo relacionados con el retraso del desarrollo esquelético). También se ha observado evidencia de embriotoxicidad en los animales tratados al principio del embarazo. Si se utilizan tetraciclinas durante el embarazo, o si la paciente queda embarazada mientras toma este medicamento, debe informarse del daño potencial para el feto. En algunas personas bajo tratamiento con tetraciclina se ha observado fotosensibilidad manifestada por una reacción de quemadura solar exagerada. Los pacientes aptos para ser expuestos a la luz solar directa o luz ultravioleta deben ser advertidos de la posibilidad de que ocurra esta reacción con el uso de tetraciclinas, y el tratamiento debe suspenderse a la primera evidencia de eritema de la piel.

#### PRECAUCIONES

##### Reacciones de hipersensibilidad y síndrome de hipersensibilidad

Se han reportado los siguientes eventos adversos con los productos de minociclina cuando se toman de manera oral. Reacciones de hipersensibilidad y síndrome de hipersensibilidad que incluyen, entre otros, anafilaxis, reacción anafilactoide, edema angioneurótico, urticaria, sarpullido, eosinofilia y uno o más de los siguientes: hepatitis, neumonitis, nefritis, miocarditis y pericarditis. Se han reportado hinchazón de la cara, prurito, fiebre y linfadenopatía con el uso de ARESTIN. Algunas de estas reacciones resultaron ser graves. Con la minociclina oral, se han reportado casos de anafilaxis y reacciones cutáneas graves como el síndrome de Stevens-Johnson y eritema multiforme después de la comercialización.

##### Síndromes autoinmunes

Las tetraciclinas, incluso la minociclina oral, se han asociado con el desarrollo de síndromes autoinmunes que incluyen un síndrome similar al lupus manifestado por 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, manifestada por fiebre, exantema, artralgia, linfadenopatía y malestar general. En pacientes sintomáticos, deben realizarse pruebas de función hepática, ANA, CBC y otras pruebas apropiadas para evaluar a los pacientes. No debe administrarse al paciente ningún tratamiento adicional con ARESTIN. No se ha estudiado, ni se recomienda, el uso de ARESTIN en las bolsas periodontales con absceso agudo.

Si bien no se observó durante los ensayos clínicos ningún crecimiento excesivo de microorganismos oportunistas, tales como levadura, al igual que con otros antibióticos, el uso de ARESTIN puede producir un crecimiento excesivo de microorganismos no susceptibles, incluso hongos. No se han estudiado los efectos del tratamiento durante más de 6 meses.

ARESTIN debe utilizarse con precaución en pacientes que tienen un historial de predisposición a la candidiasis oral. No se ha establecido la seguridad y eficacia de ARESTIN para el tratamiento de la periodontitis en pacientes con coexistencia de candidiasis oral.

ARESTIN no ha sido probado clínicamente en pacientes inmunocomprometidos (tales como los que presentan inmunodepresión por la diabetes, quimioterapia, radioterapia o infección por el VIH).

Si se sospecha de sobreinfección, deben tomarse las medidas adecuadas.

ARESTIN no ha sido probado clínicamente en mujeres embarazadas.

ARESTIN no ha sido probado clínicamente en la regeneración de hueso alveolar, ya sea en la preparación o en combinación con la colocación de implantes óseos (dentales) o en el tratamiento de implantes que fallaron.

#### Información para los pacientes

Después del tratamiento, los pacientes deben evitar masticar alimentos duros, crujientes o pegajosos (p. ej., zanahorias, caramelos y goma de mascar) con los dientes tratados durante una semana, así como evitar tocar las áreas tratadas. Los pacientes también deben posponer el uso de dispositivos de limpieza interproximal alrededor de los sitios tratados durante 10 días después de la administración de ARESTIN. Se debe advertir a los pacientes que, aunque se espera cierta sensibilidad leve a moderada durante la primera semana posterior al RAR y la administración de ARESTIN, deben informar al dentista de inmediato si se produce dolor, hinchazón u otros problemas. Los pacientes deben ser notificados para que informen al dentista si se produce picazón, hinchazón, erupción, pápulas, enrojecimiento, dificultad para respirar u otros signos y síntomas de posible hipersensibilidad.

#### Carcinogenia, mutagenia, deterioro de la fertilidad

La administración dietética de minociclina en estudios de carcinogenia de largo plazo en ratas produjo evidencia de producción de tumores en la tiroides. También se ha encontrado que la minociclina produce hiperplasia de la tiroides en ratas y perros. Además, no ha habido evidencia de actividad oncogénica en ratas en estudios con un antibiótico relacionado, la oxitetraciclina (p. ej., tumores suprarrenales y de la pituitaria). La minociclina no demostró potencial de causar toxicidad genética en una serie de ensayos que incluyeron un ensayo de mutación inversa en bacterias (test de Ames), una prueba de mutación génica de células de mamífero *in vitro* (L5178Y/TK+/- ensayo de linfoma de ratón), un ensayo de aberraciones cromosómicas en mamíferos *in vitro* y un ensayo de micronúcleos llevado a cabo en ratones ICR *in vivo*.

Los estudios de fertilidad y reproducción general han proporcionado pruebas de que la minociclina daña la fertilidad en ratas macho.

#### Embarazo

*Efectos teratogénicos:* (ver **ADVERTENCIAS**).

#### Trabajo de parto y alumbramiento

Los efectos de las tetraciclinas en el parto son desconocidos.

#### Madres lactantes

Las tetraciclinas se secretan en la leche humana. Debido al potencial de reacciones adversas graves de las tetraciclinas en los lactantes, debe tomarse la decisión de interrumpir la lactancia o suspender el medicamento, teniendo en cuenta la importancia del medicamento para la madre (ver **ADVERTENCIAS**).

#### Uso pediátrico

Debido a que la periodontitis del adulto no afecta a los niños, no puede establecerse la seguridad y la eficacia de ARESTIN en pacientes pediátricos.

#### REACCIONES ADVERSAS

Los eventos adversos no dentales emergentes del tratamiento reportados con mayor frecuencia en los 3 ensayos multicéntricos en los EE. UU. fueron dolor de cabeza, infección, síndrome gripal y dolor.

**Tabla 5: Eventos adversos (EA) reportados en  $\geq 3$  % de la población combinada de ensayos clínicos de 3 ensayos multicéntricos en los EE. UU. por grupo de tratamiento**

	RAR solo N = 250	RAR + vehículo N = 249	RAR + ARESTIN® N = 423
Número (%) de EA surgidos del tratamiento en los sujetos	62.4%	71.9%	68.1%
Número total de EA	543	589	987
Periodontitis	25.6%	28.1%	16.3%
Trastorno dental	12.0%	13.7%	12.3%
Caries dental	9.2%	11.2%	9.9%
Dolor dental	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%
Ulceración de la boca	1.6%	3.2%	5.0%
Síndrome de gripe	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%
Trastorno de la membrana mucosa	2.4%	0.8%	3.3%

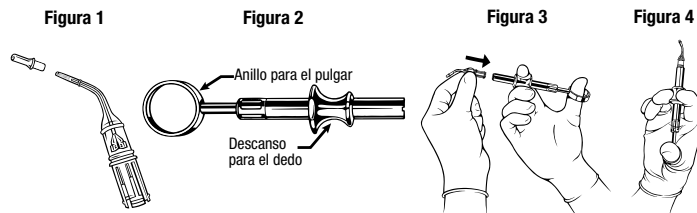
El cambio en los niveles de inserción clínica fue similar en todos los grupos del estudio, lo que sugiere que ni el vehículo ni ARESTIN comprometieron la inserción clínica.

**Para reportar SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS, comuníquese con Valeant Pharmaceuticals North America LLC al 1-800-321-4576 o la FDA al 1-800-FDA-1088 o [www.fda.gov/medwatch](http://www.fda.gov/medwatch).**

#### DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

ARESTIN se proporciona como un polvo seco, envasado en un cartucho de dosis unitaria con una punta deformable (ver **Figura 1**), que se inserta en un mecanismo de cartucho accionado por resorte (ver **Figura 2**) para administrar el producto.

El profesional del cuidado de la salud bucal saca el cartucho desechable de la bolsa y conecta el cartucho al mecanismo de mango (ver **Figuras 3 y 4**). ARESTIN es un producto de dosis variable, que depende del tamaño, la forma y el número de bolsas que estén siendo tratadas. En los ensayos clínicos en EE. UU., se utilizaron hasta 122 cartuchos de dosis unitarias en una sola visita y se administraron hasta 3 tratamientos, en intervalos de 3 meses, en las bolsas con profundidad de 5 mm o más.



La administración de ARESTIN no requiere anestesia local. La administración subgingival profesional se lleva a cabo mediante la inserción del cartucho de dosis unitaria a la base de la bolsa periodontal y luego presionando el anillo para el pulgar en el mecanismo de mango para expulsar el polvo mientras se retira poco a poco la punta de la base de la bolsa. El mecanismo de mango debe esterilizarse entre pacientes. No es necesario retirar el producto ARESTIN, ya que es biorreabsorbible, y tampoco es adhesivo ni necesita vendaje.

#### CÓMO SE SUMINISTRA

ARESTIN® (clorhidrato de minociclina) microesferas, 1 mg se suministra de la siguiente manera:

- |                  |   |
|------------------|---|
| NDC 65976-100-01 | 1 cartucho de dosis unitaria con desecante en una bolsa termosellada con revestimiento de papel aluminio  |
| NDC 65976-100-24 | 12 cartuchos de dosis unitaria con desecante en una bandeja en una bolsa termosellada con revestimiento de papel aluminio. Hay 2 bolsas en cada caja. |

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

#### Condiciones de almacenamiento

Almacenar a 20 - 25 °C (68 - 77 °F)/60 % HR: variaciones permitidas a 15 - 30 °C (59 - 86 °F). Evitar la exposición al calor excesivo.

#### Fabricado por:

OraPharma, una división de Valeant Pharmaceuticals North America LLC  
Bridgewater, NJ 08807 EE. UU.

Números de patentes de EE. UU.: 6,682,348; 7,699,609; 8,048,021; 9,566,141

Arestin es una marca registrada de Valeant Pharmaceuticals International, Inc. o sus filiales.

©Valeant Pharmaceuticals North America LLC

Rev. 05/2017

9546401 20001545B