



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

"2014 - Año de Honra al Almirante Guillermo Brown, en el Bicentenario del Combate Naval de Montevideo"

DISPOSICIÓN N° 3563

BUENOS AIRES, 02 JUN 2014

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-011529-13-5 y Disposición N° 0271/13 del registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma TAKEDA PHARMA S.A., solicita la corrección de errores materiales que se habrían deslizado en la Disposición N° 0271/13 por la cual se autoriza la inscripción en el REM de la especialidad medicinal denominada APATRIX / DEXLANZOPRAZOL, forma farmacéutica y concentración: CÁPSULAS DE LIBERACIÓN RETARDADA 30 mg y 60 mg; certificado N° 56.984.

Que los errores detectados recaen en la omisión de autorización del lugar de procedencia del producto.

Que dicho error material se considera subsanable en los términos de lo normado por el Artículo 101 del Decreto N° 1759/72 (T.O. 1991).



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° **3563**

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96 se encuentran establecidos en la disposición ANMAT N° 6077/97.

Que a fojas 121 el Departamento de Evaluación de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros 1.490/92 y 1271/13.

Por ello;

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL
DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- Rectifíquense los errores materiales detectados en el Anexo I y III de la Disposición N° 0271/13, para la especialidad medicinal denominada APATRIX / DEXLANZOPRAZOL; propiedad de la firma TAKEDA PHARMA S.A, según lo detallado en el Anexo de Modificaciones integrante de la presente.



2014 - Año de Honra al Almirante Guillermo Brown, en el Bicentenario del Combate Naval de Montevideo

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° **3563**

ARTÍCULO 2º.- Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a integrar parte de la disposición y el que deberá agregarse al certificado N° 56.984, en los términos de la Disposición ANMAT 6.077/97.

ARTÍCULO 3º.- Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición y Anexo, gírese al Departamento de Registro a los fines de adjuntar al legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

Expediente N° 1-0047-0000-011529-13-5

DISPOSICION N° **3563**

mb

Dr. OTTO A. ORSINGER
Sub Administrador Nacional
A.N.M.A.T.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

ANEXO DE AUTORIZACION DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N° **3563** a los efectos de ser anexado en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 56.984 y de acuerdo a lo solicitado por la firma TAKEDA PHARMA S.A la modificación de los datos característicos, que figuran en tabla al pie, del producto inscripto en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

8.

Nombre del Producto/Genérico: APATRIX / DEXLANZOPRAZOL, forma farmacéutica y concentración: CÁPSULAS DE LIBERACIÓN RETARDADA 30 mg y 60 mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 0271/13, Expediente trámite de autorización 1-0047-0000-018928-12-6.-

DATO IDENTIFICATORIO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACIÓN AUTORIZADA
Procedencia:	-----	PC, KKC 2200 - LAKE SHORE Dr. WOODSTOCK, IL 60098 - ESTADOS UNIDOS.-----
Rótulos y prospectos:	Disposición N° 0271/13	Rótulos de fojas 20 a 23, 41 a 44, 62 a 65, corresponde desglosar las fojas 20 a 23; Prospectos de fojas 3 a 19, 24 a 40, 45 a 61, corresponde desglosar las fojas 3 a 19.-----



"2014 - Año de Honores al Almirante Guillermo Brown, en el Bicentenario del Combate Naval de Montevideo"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al certificado de Autorización antes mencionado.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a TAKEDA PHARMA S.A Certificado de Autorización N° 56.984 Ciudad de Buenos Aires,.....a los días.....^{02 JUN 2014}....., del mes de

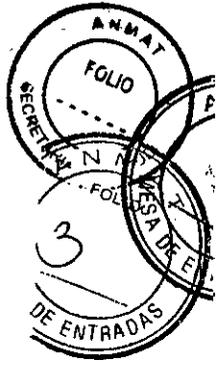
Expediente N° 1-0047-0000-011529-13-5

DISPOSICION N° **3563**

mb

Dr. OTTO A. ORSINGER
Sub Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

3563



PROYECTO DE PROSPECTO

APATRIX® 30 mg

APATRIX® 60 mg

DEXLANSOPRAZOL 30 mg y 60 mg

Cápsulas de liberación retardada

Venta Bajo Receta

Industria Japonesa

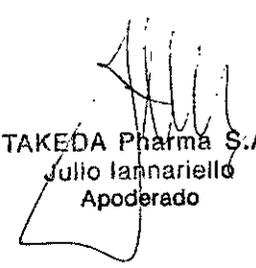
FÓRMULA

APATRIX 30 mg

Cada cápsula de liberación retardada contiene:

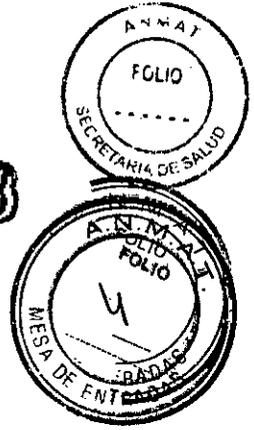
Dexlansoprazol.....	30,00 mg
Carbonato de Magnesio.....	11,50 mg
Azúcar.....	70,30 mg
Hidroxipropilcelulosa.....	8,98 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa.....	7,54 mg
Talco.....	16,64 mg
Dióxido de Titanio.....	5,50 mg
Dispersión de Copolímero del Acido Metacrílico.....	9,66 mg
Copolímero del Acido Metacrílico Tipo B	15,95 mg
Copolímero del Acido Metacrílico Tipo A	5,32 mg
Polietilenglicol 8000	0,96 mg
Polisorbato 80	0,44 mg
Trietilcitrate	2,12 mg
Dióxido de Silicio Coloidal	0,09 mg


TAKEDA PHARMA S.A.
SONIA SUTTER
DIRECTORA TECNICA


TAKEDA Pharma S.A.
Julio Iannariello
Apoderado



3563



APATRIX 60 mg

Cada cápsula de liberación retardada contiene:

Dexlansoprazol.....	60,00 mg
Carbonato de Magnesio.....	16,00 mg
Azúcar.....	79,52 mg
Hidroxipropilcelulosa.....	12,48 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa.....	10,51 mg
Talco.....	27,55 mg
Dióxido de Titanio.....	6,99 mg
Dispersión de Copolímero del Acido Metacrílico.....	7,02 mg
Copolímero del Acido Metacrílico Tipo B	31,90 mg
Copolímero del Acido Metacrílico Tipo A	10,64 mg
Polietilenglicol 8000	0,70 mg
Polisorbato 80	0,32 mg
Trietilcitrate	4,24 mg
Dióxido de Silicio Coloidal	0,13 mg

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Inhibidor de la secreción de ácido clorhídrico gástrico por acción selectiva sobre la bomba de protones de las células parietales.

INDICACIONES CLÍNICAS

Tratamiento de todos los grados de la esofagitis erosiva.

Tratamiento de mantenimiento de la curación de la esofagitis erosiva y para el alivio de la acidez.

Tratamiento de la acidez asociada con la enfermedad por reflujo gastroesofágico no erosivo sintomático (ERGE).

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

Mecanismo de acción

El dexlansoprazol es un inhibidor de la bomba de protones que suprime la secreción de ácido gástrico mediante la inhibición específica de la (H⁺,K⁺)-ATPasa en la célula parietal gástrica. Al actuar específicamente sobre la bomba de protones, el dexlansoprazol bloquea el paso final de la producción del ácido.

Actividad antisecretora

Se evaluaron los efectos de APATRIX 60 mg (n=20) o de lansoprazol 30 mg (n=23) diarios durante cinco días en el pH intragástrico durante 24 horas en personas sanas en un estudio cruzado de dosis múltiples. Se resumen los resultados en la Tabla 1

TAKEDA PHARMA S.A.
SONIA SUTTER
DIRECTORA TECNICA

TAKEDA Pharma S.A.
Julio Iannariello
Apoderado

3563

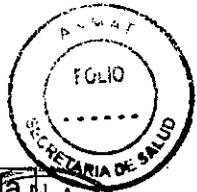


Tabla 1: Efecto en el pH intragástrico durante 24 horas en el día 5 luego de la administración de APATRIX o de lansoprazol	
APATRIX 60 mg	Lansoprazol 30 mg
PH intragástrico medio	
4,55	4,13
% tiempo pH intragástrico > 4 (horas)	
71 (17 horas)	60 (14 horas)



Efectos de gastrina sérica

El efecto de APATRIX en las concentraciones de gastrina sérica se evaluó en aproximadamente 3460 pacientes en estudios clínicos de hasta 8 semanas y en 1023 pacientes por 6 a 12 meses. Las concentraciones medias de la gastrina en ayunas aumentaron desde el línea base durante el tratamiento con dosis de 30 mg y 60 mg. En pacientes tratados por más de 6 meses, las concentraciones medias de la gastrina aumentaron durante aproximadamente los primeros 3 meses y se mantuvieron estables durante el resto del tratamiento. Las concentraciones medias de la gastrina volvieron a sus niveles previos al tratamiento una vez interrumpido éste.

Efectos celulares enterocromafines (ECL)

No se han recibido informes de hiperplasia de células ECL en muestras de biopsias gástricas obtenidas de 653 pacientes tratados con APATRIX 30 mg, 60 mg o 90 mg por hasta 12 meses. Durante la exposición en ratas que recibieron una dosis diaria de hasta 150 mg por kg por día de lansoprazol, se observó una marcada hipergastrinemia seguida de una proliferación de células ECL y la formación de tumores carcinoides, especialmente en hembras

Efecto en la repolarización cardíaca

Se llevó a cabo un estudio para determinar el potencial del fármaco para prolongar el intervalo QT/QT_c en adultos sanos. El APATRIX en dosis de 90 mg o 300 mg no retardó la repolarización cardíaca en comparación con el placebo. El control positivo (moxifloxacina) produjo un máximo medio significativamente mayor en términos estadísticos e intervalos QT/QT_c de tiempo promedio comparados con el placebo.

FARMACOCINÉTICA

La formulación de liberación retardada dual de APATRIX da como resultado un perfil de

TAKEDA PHARMA S.A.
SONIA SUTTER
DIRECTORA TECNICA

TAKEDA Pharma S.A.
Julio Ianmariello
Apoderado



tiempo de concentración plasmática del dexlansoprazol con dos picos distintos; el primero ocurre en 1 a 2 horas de la administración, seguido por un segundo pico dentro de las 4 a 5 horas (ver la Figura 1). El dexlansoprazol se elimina con una vida media de aproximadamente 1 a 2 horas en personas sanas y en pacientes con ERGE sintomático. No se produce la acumulación del dexlansoprazol luego de dosis diarias múltiples de 30 mg o 60 mg, si bien los valores medios AUC_t y C_{max} del dexlansoprazol fueron levemente superiores (menos del 10%) en el día 5 respecto del día 1.

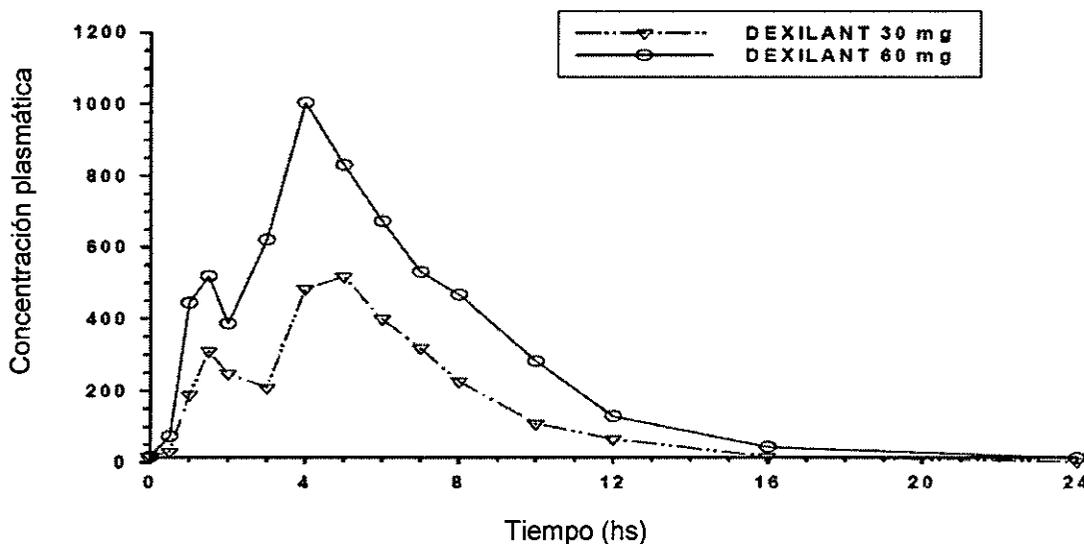


Figura 1: Tiempo medio de concentración plasmática de dexlansoprazol luego de la administración oral de 30 o 60 mg diarios durante 5 días en personas sanas

La farmacocinética de dexlansoprazol es altamente variable, con valores de variación de coeficiente porcentual (CV%) para C_{max}, AUC, y CL/F de más del 30% (ver la Tabla 2).

Dosis (mg)	C _{max} (ng/mL)	AUC ₂₄ (ng·h/mL)	CL/F (L/h)
30	658 (40%) (N=44)	3275 (47%) (N=43)	11.4 (48%) (N=43)
60	1397 (51%) (N=79)	6529 (60%) (N=73)	11.6 (46%) (N=41)

Absorción

Luego de la administración oral de APATRIX 30 mg o 60 mg a personas sanas y a

[Handwritten signature]
 TAKEDA PHARMA S.A.
 SONIA SUTTER
 DIRECTORA TECNICA

TAKEDA Pharma S.A.
 Julio Annarriello
 Apoderado



pacientes con ERGE sintomático, los valores medios de C_{max} y AUC subieron aproximadamente de modo proporcional a la dosis (ver la Figura 1).

Distribución

La unión a proteína plasmática del dexlansoprazol fue del 96,1% al 98,8% en personas sanas y resultó independiente de la concentración del 0,01 a 20 mcg por mL. El volumen de distribución aparente (V_z/F) luego de dosis múltiples a pacientes con ERGE sintomático fue de 40,3 L.

Metabolismo

El dexlansoprazol se metaboliza ampliamente a nivel hepático a través de oxidación, reducción y la subsecuente formación de conjugados con sulfato, glucurónido y glutatión, todos inactivos. Los metabolitos oxidativos se forman por acción de citocromo P450 (CYP), sistema enzimático que incluye la hidroxilación principalmente por CYP2C19 y oxidación a sulfona por la CYP3A4. Esta última es una enzima polimórfica con 3 variedades de expresión, metabolizadores extensos, intermedios y pobres. En los individuos metabolizadores extensos, los principales metabolitos son 5 hidroxidexlansoprazol y su conjugado glucurónido, mientras que en los metabolizadores pobres, el dexlansoprazol sulfona es el metabolito plasmático más común

Eliminación

Luego de la administración del fármaco, no se encuentra dexlansoprazol sin cambios en la orina. Posterior a la administración de dexlansoprazol marcado con C14, en individuos sanos, el 50.7% de la dosis fue eliminada por orina, y el 47.6% en heces. La eliminación aparente (CL/F) en personas sanas fue de 11,4 a 11,6 L/h, respectivamente, posterior a 5 días de administración diaria de 30 o 60 mg del fármaco.

Efecto de polimorfismo CYP2C19 en la exposición sistémica del dexlansoprazol

La exposición sistémica del dexlansoprazol es generalmente superior en metabolizadores intermedios y lentos. En sujetos masculinos japoneses que recibieron una dosis única de APATRIX 30 mg o 60 mg (N=2 a 6 sujetos/grupo), los valores medios de C_{max} y AUC fueron hasta dos veces mayores en intermedios en comparación con los mayores; en los lentos, el C_{max} medio fue hasta 4 veces superior y el AUC medio hasta 12 superior en comparación con los metabolizadores rápidos. Si bien este estudio no se llevó adelante para personas de raza caucásica y afroamericana, se espera que la exposición al dexlansoprazol en esas razas se vea también afectada por los fenotipos CYP2C19.

Efecto de la comida en la farmacocinética y la farmacodinámica

En estudios realizados para comprobar el efecto en sujetos sanos bajo tratamiento con


TAKEDA PHARMA S.A.
SONIA SUTTER
DIRECTORA TÉCNICA


TAKEDA Pharma S.A.
Julio Iannariello
Apoderado

APATRIX en diversas condiciones de alimentación en comparación con el ayuno, los aumentos del valor Cmax fueron del 12% al 55%, los del valor AUC del 9% al 37%, y el valor tmax se vio modificado (de una baja de 0,7 horas a un incremento de 3 horas). No se observan cambios significativos en las cifras promedio del pH intragástrico, durante el ayuno y diferentes condiciones de alimentación; sin embargo, el porcentaje de tiempo en el que el pH superó el 4, a lo largo de las 24 horas del día, disminuyó ligeramente cuando se administró el fármaco después de los alimentos (57%) en relación con el ayuno (64%), principalmente debido a una menor respuesta en el pH intragástrico durante las primeras 4 horas después de la administración. Por eso, si bien APATRIX puede tomarse sin consideración de las comidas, algunos pacientes pueden verse beneficiados con la administración de la dosis antes de las comidas si los síntomas se presentan luego de la ingesta de alimentos y no se resuelven bajo condiciones posteriores a la alimentación.

Poblaciones especiales

Uso pediátrico

No se ha estudiado la farmacocinética en menores de 18 años.

Uso geriátrico

La vida media de eliminación terminal del dexlansoprazol es significativamente superior en pacientes geriátricos en comparación con personas más jóvenes (2,23 y 1,5 horas, respectivamente); esta diferencia no es clínicamente relevante. El dexlansoprazol exhibió mayor exposición sistémica (AUC) en pacientes geriátricos (34,5% superior) en comparación con personas más jóvenes. No es preciso ajustar la dosis para estos pacientes

Insuficiencia renal

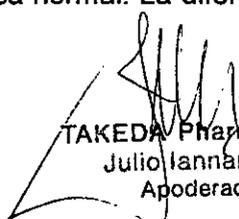
El dexlansoprazol se metaboliza ampliamente en el hígado a metabolitos inactivos, y no se recupera droga madre en la orina. Por lo tanto, no se han desarrollado estudios en pacientes insuficientes renales, pero debido a que no hay recuperación del medicamento original en orina, se estima que dicha patología no debe modificar la farmacocinética ni la dosis del medicamento. Además, los estudios con lansoprazol, no han demostrado la necesidad de modificar la dosis en este tipo de pacientes.

Insuficiencia hepática

En un estudio con 12 pacientes con la función hepática moderadamente afectada que recibieron una única dosis oral de APATRIX 60 mg, la exposición plasmática (AUC) del dexlansoprazol ligado y suelto en el grupo de insuficiencia hepática fue aproximadamente 2 veces mayor en comparación con personas de función hepática normal. La diferencia en



TAKEDA PHARMA S.A.
SONIA SUTTER
DIRECTORA TÉCNICA



TAKEDA Pharma S.A.
Julio Iannariello
Apoderado



la exposición no se debió a una diferencia en la unión de las proteínas entre los dos grupos. No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh Clase A). Debe considerarse la administración de APATRIX 30 mg para pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh Clase B). No se han desarrollado estudios en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh Clase C).

Sexo

En un estudio con 12 mujeres y 12 varones sanos que recibieron una dosis oral única de APATRIX 60 mg, las mujeres presentaron una exposición sistémica mayor (AUC) (42,8% superior) que los varones. No es necesario ajustar la dosis en función del sexo del paciente.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Adultos:

Dosis recomendada

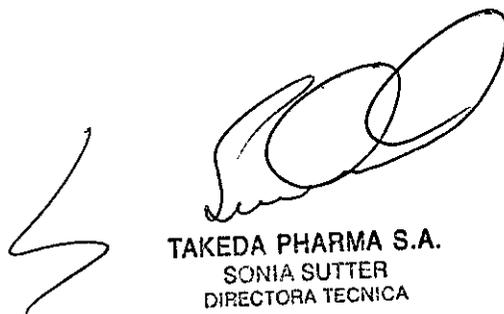
APATRIX se presenta en cápsulas de 30 mg y 60 mg para adultos. Se resumen en la Tabla 3 las indicaciones para su uso en cada caso.

Tabla 3: Dosis recomendadas de APATRIX		
Indicación	Recomendación	Frecuencia
Curación de la EE	60 mg	Diarios, por hasta 8 semanas
Mantenimiento de la curación de la EE y alivio de la acidez	30 mg	Diarios*
ERGE no erosiva sintomático	30 mg	Diarios, por 4 semanas

*Los estudios controlados no se extendieron por más de 6 meses.

Información importante sobre la administración

APATRIX puede tomarse fuera de las comidas. La cápsula de APATRIX debe ingerirse entera. Opcionalmente, pueden abrirse las cápsulas, esparcir su contenido en una cucharada de puré de manzana y deglutir de inmediato. No deben masticarse los gránulos.



TAKEDA PHARMA S.A.
SONIA SUTTER
DIRECTORA TECNICA



TAKEDA Pharma S.A.
Julio Iannariello
Apoderado

3563



CONTRAINDICACIONES

APATRIX está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a alguno de los componentes de la fórmula. Se han informado casos de hipersensibilidad y de anafilaxia con el uso de APATRIX.



PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

Enfermedad gástrica maligna

La respuesta sintomática con APATRIX no excluye la presencia de una enfermedad gástrica maligna.

Fractura ósea

En varios estudios publicados, se observó que la terapia con inhibidor de la bomba de protones (IBP) puede estar asociada con un mayor riesgo de fracturas de la cadera, muñeca o columna vinculadas con la osteoporosis. El riesgo de fractura se incrementaba en pacientes que recibían dosis altas, definidas como dosis diarias múltiples, y un tratamiento con IBP prolongado (de un año o más). Debe utilizarse la menor dosis y en el menor plazo posible, conforme a la enfermedad de que se trate. Los pacientes con riesgo de sufrir fracturas vinculadas con la deben seguir las pautas establecidas para el tratamiento [ver Posología].

Hipomagnesemia

Se han informado pocos casos de hipomagnesemia, tanto sintomática como asintomática, en pacientes bajo tratamiento con IBP de por lo menos tres meses, y en la mayoría de los casos luego de transcurrido un año. Entre los eventos adversos más graves, se informaron casos de tetania, arritmias y convulsiones. En la mayoría de los pacientes, fue necesario tratar la hipomagnesemia con suplementos de magnesio y debió interrumpirse la administración del IBP. Para los pacientes que deban llevar adelante un tratamiento prolongado o que deban tomar el IBP con fármacos como la digoxina u otros que causen hipomagnesemia (p. ej., diuréticos), los profesionales de la salud podrán considerar controlar los niveles de magnesio antes de dar inicio al tratamiento con un IBP y luego repetir los controles periódicamente.

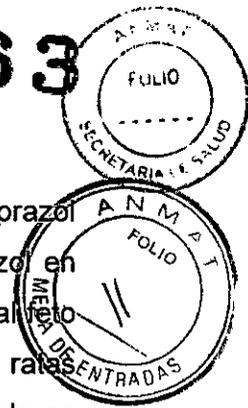
Embarazo

Efectos teratogénicos

Embarazo categoría B. No hay experiencia adecuada ni bien controlada en mujeres embarazadas. No se registraron efectos fetales adversos en estudios de reproducción con animales del dexlansoprazol en conejos. Dado que los estudios con animales no siempre son predictivos de la respuesta en humanos, APATRIX no debe ser usado durante el embarazo, salvo que sea claramente necesario

TAKEDA PHARMA S.A.
SONIA SUTTER
DIRECTORA TÉCNICA

TAKEDA Pharma S.A.
Julio Iannariello
Apoderado



En un estudio de reproducción llevado a cabo en conejos con dosis de dexlansoprazol oral de aproximadamente 9 veces la dosis máxima recomendada de dexlansoprazol en humanos (60 mg diarios), no se detectaron afectaciones a la fertilidad ni de daño al feto causado por el dexlansoprazol. Además, se realizaron estudios reproductivos en ratas embarazadas con lansoprazol oral a dosis de hasta 40 veces las dosis recomendada en humanos y en conejas embarazadas de hasta 16 veces la dosis recomendada en humanos, y no se observó ni afectación a la fertilidad ni daño al feto como consecuencia de dicha administración de lansoprazol.

Lactancia

Se desconoce si el dexlansoprazol es eliminado en la leche humana. Sin embargo, se ha descrito la presencia de lansoprazol y sus metabolitos en la leche de ratas luego de la administración de lansoprazol. Como muchos fármacos son eliminados por la leche humana, y dado el potencial de tumorigenicidad exhibido por el lansoprazol en estudios carcinogenicidad, deberá evaluarse si se suspende la lactancia o el tratamiento, teniendo en cuenta la importancia del fármaco para la madre.

Uso pediátrico

No se han establecido ni la seguridad ni la eficacia de APATRIX en pacientes pediátricos (menos de 18 años de edad).

Uso geriátrico

En los estudios clínicos de APATRIX, el 11% de los pacientes tenían de 65 años de edad en adelante. No se observaron diferencias respecto de la seguridad ni de la eficacia entre estos pacientes y los de menor edad, y no se han detectado diferencias de importancia en las respuestas entre unos y otros, si bien no puede descartarse una mayor sensibilidad de algunas personas de mayor edad.

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal. La farmacocinética del dexlansoprazol en pacientes con insuficiencia renal no debería verse modificada, dado que el dexlansoprazol se metaboliza ampliamente en el hígado a metabolitos activos, y no se recupera droga madre en la orina luego de una dosis oral de dexlansoprazol.

Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh Clase A). Se recomienda utilizar una dosis de 30 mg diarios en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh Clase B). No se han realizado estudios en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh Clase C).

TAKEDA PHARMA S.A.
SONIA SUTTER
DIRECTORA TECNICA

TAKEDA Pharma S.A.
Julio Iannafiello
Apoderado

3563



Toxicología no clínica

Carcinogénesis, mutagénesis, afectación de la fertilidad

El potencial carcinogénico de dexlansoprazol se evaluó con base en los estudios de lansoprazol. En dos estudios de carcinogenicidad de 24 meses se trataron ratas Sprague-Dawley con lansoprazol en dosis orales de 5 a 150 mg por kg al día, aproximadamente 1 a 40 veces la exposición en base a la superficie corporal (mg/m^2) de una persona de 50 kg y de estatura promedio [$1,46 \text{ m}^2$ de área de superficie corporal ASC] dada la dosis recomendada para humanos de lansoprazol de 30 mg por día. El lansoprazol produjo una hiperplasia de células ECL gástricas relacionada con la dosis y carcinoides en células ECL en ratas hembras y machos.

En las ratas el lansoprazol también aumento la incidencia de metaplasia intestinal del epitelio gástrico en ambos sexos. En las ratas macho, el lansoprazol produjo un aumento de adenomas en las células intersticiales testiculares relacionado con la dosis. La incidencia de estos adenomas en ratas que recibieron dosis de 15 a 150 mg por kg al día (4 a 40 veces la dosis de lansoprazol recomendada para humanos en base al ASC) excedió la baja incidencia histórica (rango = 1,4 a 10%) de este tipo de rata. -

En un estudio de carcinogenicidad de 24 meses, ratones CD-1 fueron tratados con dosis de lansoprazol de 15 mg a 600 mg por kg al día, 2 a 80 veces la dosis recomendada para humanos en base al ASC. El lansoprazol produjo un aumento de incidencia de hiperplasia en células ECL gástricas relacionado con la dosis. Además produjo un aumento de incidencia de tumores hepáticos (adenoma hepatocelular más carcinoma). Las incidencias de tumores en ratones machos tratados con 300 mg y 600 mg de lansoprazol por kg al día (40 a 80 veces la dosis de lansoprazol recomendada para humanos en base al ASC) y los ratones hembras tratados con 150 a 600 mg de lansoprazol por kg al día (20 a 80 veces la dosis recomendada para humanos en base al ASC) excedieron los rangos de incidencias en los antecedentes de los controles históricos de este tipo de ratones. El tratamiento con lansoprazol produjo adenomas de rete testis en ratones machos que recibieron 75 a 600 mg por kg al día (10 a 80 veces la dosis de lansoprazol recomendada para humanos en base al ASC).

Un estudio con duración de 26 semanas de la carcinogenicidad de lansoprazol en ratones transgénicos p53 (+/-) no fue positivo. El lansoprazol resultó negativo en la prueba de Ames, la prueba de síntesis de ADN no programada de hepatocitos de rata *ex vivo*, la prueba de micro núcleo en ratones *in vivo* y la prueba de aberración cromosómica de células de médula ósea en ratas. El lansoprazol resultó positivo en las pruebas de

TAKEDA PHARMA S.A.
SONIA SUTTER
DIRECTORA TECNICA

TAKEDA Pharma S.A.
Julio Iannariello
Apoderado



aberración cromosómica de linfocitos humanos *in vitro*. El dexlansoprazol resultó positivo en la prueba Ames y en la prueba de aberración cromosómica *in vitro* usando células de pulmón de hámster chino. El dexlansoprazol resultó negativo en la prueba de micro núcleo en ratones *in vivo*.

Se evaluaron los efectos potenciales del dexlansoprazol en la fertilidad y la capacidad reproductiva mediante estudios con lansoprazol. Se observó que la administración de lansoprazol en dosis orales de 150 mg por kg por día (40 veces la dosis recomendada de lansoprazol para humanos en base al ASC) no produjo efecto alguno ni en la fertilidad ni en la capacidad reproductiva de ratas tanto hembras como machos.

Toxicología y/o farmacología en animales

Estudios de toxicología reproductiva

En un estudio de reproducción realizado con conejos que recibieron dosis orales de dexlansoprazol de hasta 30 mg por kg por día (aproximadamente 9 veces la dosis máxima recomendada para humanos [60 mg por día] en base al ASC), no se observó ninguna afectación a la fertilidad ni daño al feto. Además, los estudios de reproducción realizados con ratas embarazadas a las que se administró lansoprazol oral en dosis de hasta 150 mg por kg por día (40 veces la dosis máxima recomendada para humanos en base al ASC) y en conejas embarazadas a las que se administró lansoprazol oral en dosis de hasta 30 mg por kg por día (16 veces la dosis máxima recomendada para humanos en base al ASC) no revelaron hallazgo alguno respecto de afectaciones a la fertilidad ni daño al feto.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Fármacos con farmacocinética de absorción dependiente del pH

APATRIX produce una inhibición de la secreción ácida gástrica, por lo cual disminuiría sustancialmente la concentración sistémica del inhibidor de la proteasa HIV atazanavir, cuya absorción depende de la presencia de ácido gástrico. Esto puede ocasionar una disminución del efecto terapéutico del atazanavir y en el desarrollo de la resistencia HIV. Por ende, no debe administrarse APATRIX concomitantemente con atazanavir.

APATRIX puede interferir con la absorción de otros fármacos para los cual el pH gástrico sea un determinante importante para la biodisponibilidad oral (p. ej., ésteres de ampicilina, digoxina, sales de hierro, ketoconazol).

TAKEDA PHARMA S.A.
SONIA SUTTER
DIRECTORA TECNICA

TAKEDA Pharma S.A.
Julio Iannariello
Apoderado



Interacciones con el citocromo P 450

El dexlansoprazol se metaboliza, en parte, por CYP2C19 y CYP3A4.

En estudios in vitro, se ha comprobado la baja probabilidad de que el dexlansoprazol inhiba las isoformas CYP 1A1, 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2D6, 2E1 o 3A4. Así, no se espera que se produzcan interacciones clínicamente relevantes con fármacos metabolizados por estas enzimas CYP. Asimismo, en estudios in vivo se comprobó que el APATRIX no afecta la farmacocinética de la fenitoína coadministrada (sustrato de la CYP2C9) ni de la teofilina (sustrato de la CYP1A2). Los genotipos CYP1A2 de los sujetos en el estudio de interacciones entre medicamentos con la teofilina no fueron determinados. Si bien de los estudios in vitro surge que el APATRIX tiene potencial para inhibir la CYP2C19 in vivo, en un estudio de interacción entre medicamentos in vivo de los metabolizadores rápidos e intermedios de la CYP2C19 se observó que APATRIX no afecta la farmacocinética de diazepam (sustrato de la CYP2C19).

Warfarina

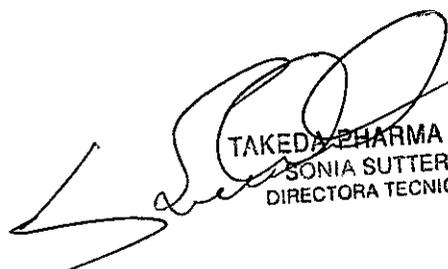
La administración concomitante de APATRIX 90 mg y warfarina 25 mg no afectó la farmacocinética de la warfarina ni del RIN. Sin embargo, se ha informado el aumento del RIN y del tiempo de protrombina en pacientes tratados con IBP y warfarina de modo concomitante, lo que puede ocasionar sangrado anormal, e incluso la muerte. Se recomienda controlar el RIN y el tiempo de protrombina en pacientes tratados con APATRIX y warfarina concomitantemente.

Tacrolimus

La administración concomitante de dexlansoprazol y tacrolimus puede aumentar la concentración sanguínea de tacrolimus, especialmente en pacientes trasplantados que sean metabolizadores débiles o intermedios de CYP2C19.

Clopidogrel

La administración concomitante de dexlansoprazol y clopidogrel en personas sanas no presenta ningún efecto clínicamente destacable ante la exposición al metabolito activo del clopidogrel o de la inhibición de plaquetas inducida por el clopidogrel. No es necesario ajustar la dosis de clopidogrel si se administra con una dosis aprobada de APATRIX.


TAKEDA PHARMA S.A.
SONIA SUTTER
DIRECTORA TECNICA


TAKEDA Pharma S.A.
Julio Iannariello
Apoderado



EFFECTOS ADVERSOS. REACCIONES TÓXICAS

Estudios clínicos

Dado que los estudios clínicos se llevan a cabo bajo una gran diversidad de condiciones, los índices de reacciones adversas que se observan en ellos respecto de un fármaco no pueden extrapolarse directamente a los que se obtienen en estudios realizados para otros fármacos, y pueden no reflejar los índices que se observan en la práctica.

Se evaluó la seguridad de APATRIX en 4548 pacientes en estudios controlados y no controlados, que incluyeron a 863 pacientes bajo tratamiento como mínimo durante 6 meses y 203 pacientes bajo tratamiento durante un año. Su edades iban de los 18 a los 90 años (edad promedio: 48 años), con un 54% de mujeres, un 85% de raza caucásico, 8% de raza negra, 4% asiáticos y 3% de otras razas.

Se llevaron a cabo seis estudios clínicos aleatorios para el tratamiento de la EE, el mantenimiento de la curación de la EE y la ERGE sintomático, con 896 pacientes en el grupo de placebo, 455 pacientes en el de APATRIX 30 mg, 2218 pacientes en el de APATRIX 60 mg, y 1363 pacientes en uno grupo con lansoprazol 30 mg diarios.

Reacciones adversas informadas con mayor frecuencia

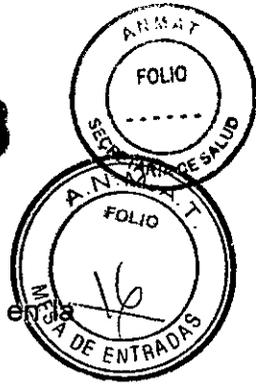
Se exponen en la Tabla 4 las reacciones adversas ($\geq 2\%$) que se produjeron con mayor incidencia para APATRIX que para el placebo en los estudios controlados

Tabla 4: Incidencia de las reacciones adversas in los estudios controlados					
Reacción adversa	Placebo (N=896) %	APATRIX 30 mg (N=455) %	APATRIX 60 mg (N=2218) %	APATRIX Total (N=2621) %	Lansoprazol 30 mg (N=1363) %
Diarrea	2,9	5,1	4,7	4,8	3,2
Dolor abdominal	3,5	3,5	4,0	4,0	2,6
Nausea	2,6	3,3	2,8	2,9	1,8
Infección del tracto respiratorio superior	0,8	2,9	1,7	1,9	0,8
Vómitos	0,8	2,2	1,4	1,6	1,1
Flatulencia	0,6	2,6	1,4	1,6	1,2

TAKEDA PHARMA S.A.
SONIA SUTTER
DIRECTORA TECNICA

TAKEDA Pharma S.A.
Julio Iannariello
Apoderado

3563



Reacciones adversas que ocasionaron el abandono del tratamiento

En los estudios clínicos controlados, la reacción adversa más habitual que derivó en la interrupción del tratamiento con APATRIX fue la diarrea (0,7

Otras Reacciones adversas

Se detallan a continuación las reacciones adversas que se informaron en estudios controlados con una incidencia de menos del 2

Hematológicas y linfáticas: anemia, linfadenopatía

Cardiológicas: angina, arritmia, bradicardia, dolor torácico, edema, infarto de miocardio, palpitaciones, taquicardia

Otológicas: otalgia, tinnitus, vértigo

Endocrinas: bocio

Ofélmicas: irritación ocular, edema ocular

Gastrointestinales: malestar abdominal, dolor a la palpación abdominal, heces anormales, malestar anal, esófago de Barrett, bezoar, ruidos intestinales anormales, mal aliento, colitis microscópica, pólipo colónico, constipación, sequedad bucal, duodenitis, dispepsia, disfagia, enteritis, eructación, esofagitis, pólipo gástrico, gastritis, gastroenteritis, trastornos gastrointestinales, trastornos por hipermovilidad gastrointestinal, ERGE, úlceras gastrointestinales y perforación, hematemesis, proctorragia, hemorroides, alteración del vaciamiento gástrico, síndrome de colon irritable, heces mucosas, ampollas de la mucosa oral, defecación dolorosa, proctitis, parestesia oral, hemorragia rectal, arcadas.

Generales y del lugar de administración: reacción adversa sin especificar, astenia, dolor torácico, escalofríos, sensación anormal, inflamación, inflamación de la mucosa, nódulo, dolor, pirexia.

Hepatobiliares: cólico biliar, colelitiasis, hepatomegalia

Inmunológicos: hipersensibilidad

Infeciosas: infecciones por *Candida*, gripe, rinofaringitis, herpes oral, faringitis, sinusitis, infección viral, infección vulvo-vaginal.

Lesiones, intoxicaciones: caídas, fracturas, esguinces, sobredosis, procedimientos dolorosos, quemadura solar

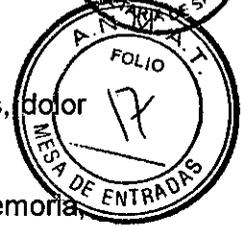
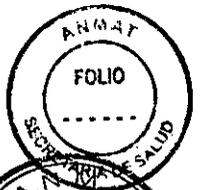
Alteraciones de laboratorio: aumento de la ALP, aumento de la ALT, aumento de la AST, hipo o hiperbilirrubinemia, aumento de la creatinina sanguínea, hipergastrinemia, hiperglucemia, hiperkalemia, alteración de las pruebas de función hepática, trombopenia, aumento de las proteínas totales, aumento de peso

Metabolismo y nutrición: cambios del


TAKEDA PHARMA S.A.
SONIA SUTTER
DIRECTORA TÉCNICA


TAKEDA Pharma S.A.
Julio Iannariello
Apoderado

3 5 6 3



apetito, hipercalcemia, hipokalemia

Músculoesqueléticas y del tejido conectivo: artralgia, artritis, calambres musculares, dolor músculoesquelético, mialgia.

Neurológicas: disgeusia, convulsiones, mareos, cefalea, alteración de la memoria, parestesia, hiperactividad psicomotriz, temblor, neuralgia del trigémino.

Psiquiátricas: sueños anormales, angustia, depresión, insomnio, cambios en la

Renales y urinarias: disuria, urgencia miccional.

Genitourinarias: dismenorrea, dispareunia, menorragia, trastorno menstrual.

Respiratorias: aspiración, asma, bronquitis, tos, disnea, hipo, hiperventilación, congestión del tracto respiratorio, dolor de garganta.

Dermatológicas: acné, dermatitis, eritema, prurito, rash, lesión cutánea, urticaria

Vasculares: trombosis venosa profunda, tuforadas, hipertensión.

También se han informado las siguientes reacciones adversas en un estudio no controlado de largo plazo, consideradas relacionadas con APATRIX por el médico tratante: anafilaxia, alucinaciones auditivas, linfoma de células B, bursitis, obesidad central, colecistitis aguda, deshidratación, diabetes mellitus, disfonía, epistaxis, foliculitis, gota, herpes zoster, hiperlipidemia, hipotiroidismo, neutrofilia, disminución de la hemoglobina corpuscular media, neutropenia, tenesmo rectal, síndrome de piernas inquietas, somnolencia, tonsilitis.

Experiencia posterior a la comercialización.

Se han identificado las siguientes reacciones adversas posteriormente a la aprobación de APATRIX. Como estas reacciones son voluntariamente informadas respecto de una población de tamaño incierto, no es siempre posible estimar de modo confiable su frecuencia ni establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

Hematológicas y linfáticas: anemia hemolítica autoinmune, púrpura trombocitopénica idiopática.

Otológicas: sordera.

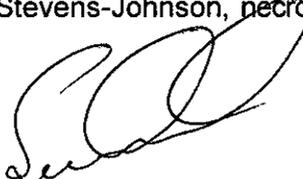
Oftalmológicas: visión borrosa.

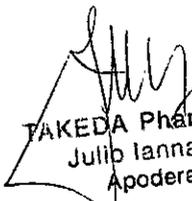
Gastrointestinales: edema oral, pancreatitis.

Generales y del lugar de administración: edema facial.

Hepatobiliares: hepatitis inducida por el fármaco.

Inmunológicas: shock anafiláctico (que requiere atención de emergencia), dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica (en algunos casos, fatal).


TAKEDA PHARMA S.A.
SONIA SUTTER
DIRECTORA TÉCNICA


TAKEDA Pharma S.A.
Julio Iannariello
Apoderado

3563



Metabolismo y nutrición: hipomagnesemia, hiponatremia .

Músculoesqueléticas: fractura ósea.

Neurológicos: accidente cerebrovascular, ataque isquémico transitorio.

Renal y urinarias: insuficiencia renal aguda.

Respiratorios: edema faríngeo, estrechez de garganta.

Dermatológicos: rash generalizado, vasculitis leucocitoclástica.



ANTAGONISMOS Y ANTIDOTISMOS

No se conocen hasta el presente.

SOBREDOSIFICACIÓN

No existen informes de sobredosis significativas. Se ha informado que la administración de dosis múltiples de 120 mg y una dosis única de APATRIX 300 mg no produjo ninguna reacción adversa significativa. Sin embargo, se han informado casos de eventos adversos graves de hipertensión con dos dosis diarias de 60 mg, así como otros leves, tales como rubor, contusión, dolor orofaríngeo y pérdida de peso. El dexlansoprazol no es eliminado por hemodiálisis. Ante la eventualidad de una sobredosificación, el tratamiento debe ser sintomático y de apoyo.

En la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIÉRREZ: (011) 4962-6666/2247.

HOSPITAL A. POSADAS: (011) 4654-6648/658-7777.

Optativamente con otros Centros de Intoxicaciones.

**MANTENER ÉSTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS
FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica.

PRESENTACIONES

Envases con 7, 14, 15, 28, 30 y 60 cápsulas de liberación retardada.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservar a 25°C; el rango permitido de temperatura es de 15-30°C, dentro de su envase original, junto con su prospecto, fuera del alcance de los niños.

CÓDIGO ATC: A02 BC06

TAKEDA PHARMA S.A.
SONIA SUTTER
DIRECTORA TÉCNICA

TAKEDA Pharma S.A.
Julio Iannariello
Apoderado

3563



Fecha de revisión del texto:

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

Director Técnico: Dra. Sonia Sutter, Farmacéutica.

Elaborado en:

Takeda Pharmaceutical Company Limited, Planta de Osaka

17-85, Jusohonmachi 2-chome, Yodogawa-ku, Osaka 532-8686, Japón

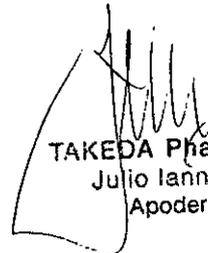
Procedencia:

Estados Unidos

Empacado en: PC , KKC 2200 – Lake Shore Dr, Woodstock, IL 60098, Estados Unidos

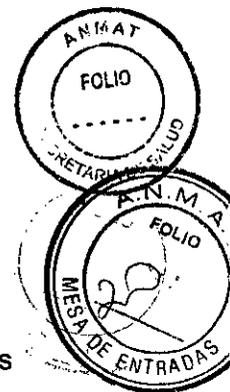
Importado por:

Takeda Pharma S.A. Tronador 4890 – Buenos Aires – Argentina


TAKEDA Pharma S.A.
Julio Iannariello
Apoderado


TAKEDA PHARMA S.A.
SONIA SUTTER
DIRECTORA TECNICA

3563



PROYECTO DE ROTULO

Industria Japonesa

Envases por 7 cápsulas

APATRIX® 30 mg

DEXLANSOPRAZOL 30 mg

Cápsulas de liberación retardada

Venta Bajo Receta

FÓRMULA

Cada cápsula de liberación retardada contiene:

Dexlansoprazol.....	30,00 mg
Carbonato de Magnesio.....	11,50 mg
Azúcar.....	70,30 mg
Hidroxipropilcelulosa.....	8,98 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa.....	7,54 mg
Talco.....	16,64 mg
Dióxido de Titanio.....	5,50 mg
Dispersión de Copolímero del AcidoMetacrílico.....	9,66 mg
Copolímero del Acido Metacrílico Tipo B	15,95 mg
Copolímero del Acido Metacrílico Tipo A	5,32 mg
Polietilenglicol 8000	0,96 mg
Polisorbato 80	0,44 mg
Trietilcitrate	2,12 mg
Dióxido de Silicio Coloidal	0,09 mg

POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION: Ver folleto interno

**ESTE MEDICAMENTO, COMO CUALQUIER OTRO, DEBE MANTENERSE FUERA DEL
ALCANCE DE LOS NIÑOS.
ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE CON SU MÉDICO Y/O FARMACÉUTICO.**

NOTA: idéntico texto llevarán las presentaciones por 14, 15, 28, 30 y 60 cápsulas de liberación retardada.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservar a 25°C; el rango permitido de temperatura es de 15-30°C, dentro de su envase original, junto con su prospecto, fuera del alcance de los niños.

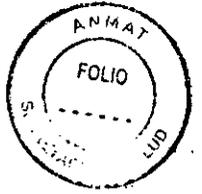
Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

TAKEDA PHARMA S.A.
SONIA SUTTER
DIRECTORA TECNICA

TAKEDA Pharma S.A.
Julio Iannariello
Apoderado

3563



Lote/partida N°:

Fecha de vencimiento:

Director Técnico: Dra. Sonia Sutter, Farmacéutica.

Elaborado en:

**Takeda Pharmaceutical Company Limited, Planta de Osaka,
17-85, Jusohonmachi 2-chome, Yodogawa-ku, Osaka (532-8686), Japón**

Procedencia:

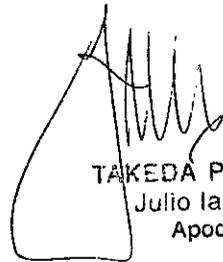
Estados Unidos –

Empacado en: PC , KKC 2200 – Lake Shore Dr, Woodstock, IL 60098, USA

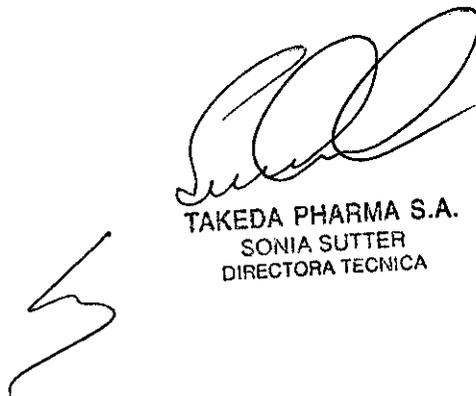
Importado por:

Takeda Pharma S.A.

Tronador 4890 – Buenos Aires – Argentina

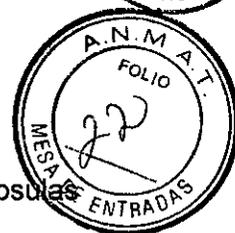


TAKEDA Pharma S.A.
Julio Iannariello
Apoderado



TAKEDA PHARMA S.A.
SONIA SUTTER
DIRECTORA TECNICA

B 563



PROYECTO DE ROTULO

Industria Japonesa

Envases por 7 cápsulas

APATRIX® 60 mg

DEXLANSOPRAZOL 60 mg

Capsulas de liberación retardada

Venta Bajo Receta

FÓRMULA

Cada cápsula de liberación retardada contiene:

Dexlansoprazol.....	60,00 mg
Carbonato de Magnesio.....	16,00 mg
Azúcar.....	79,52 mg
Hidroxipropilcelulosa.....	12,48 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa.....	10,51 mg
Talco.....	27,55 mg
Dióxido de Titanio.....	6,99 mg
Dispersión de Copolímero del Acido Metacrílico.....	7,02 mg
Copolímero del Acido Metacrílico Tipo B	31,90 mg
Copolímero del Acido Metacrílico Tipo A	10,64 mg
Polietilenglicol 8000	0,70 mg
Polisorbato 80	0,32 mg
Trietilcitrate	4,24 mg
Dióxido de Silicio Coloidal	0,13 mg

POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION: Ver folleto interno

**ESTE MEDICAMENTO, COMO CUALQUIER OTRO, DEBE MANTENERSE FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.
ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE CON SU MÉDICO Y/O FARMACÉUTICO.**

NOTA: idéntico texto llevarán las presentaciones por 14, 15, 28, 30 y 60 cápsulas de liberación retardada.

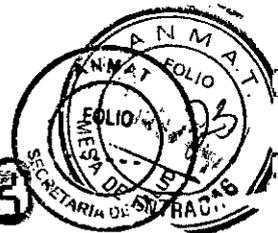
CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservar a 25°C; el rango permitido de temperatura es de 15-30°C, dentro de su envase original, junto con su prospecto, fuera del alcance de los niños.

TAKEDA PHARMA S.A.
SONIA SUTTER
DIRECTORA TECNICA

TAKEDA Pharma S.A.
Julio Iannariello
Apoderado

3563



Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

Lote/partida N°:

Fecha de vencimiento:

Director Técnico: Dra. Sonia Sutter, Farmacéutica.

Elaborado en:

Takeda Pharmaceutical Company Limited, Planta de Osaka,
17-85, Jusohonmachi 2-chome, Yodogawa-ku, Osaka (532-8686), Japón

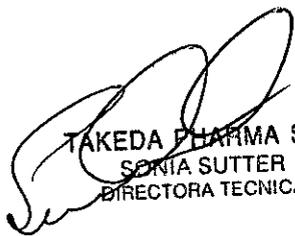
Procedencia:

Estados Unidos –

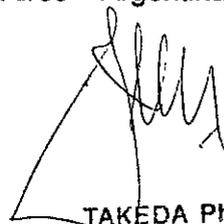
Empacado en: PC , KKC 2200 – Lake Shore Dr, Woodstock, IL 60098, USA

Importado por:

Takeda Pharma S.A. Tronador 4890 – Buenos Aires – Argentina



TAKEDA PHARMA S.A.
SONIA SUTTER
DIRECTORA TECNICA



TAKEDA Pharma S.A.
Julio Iannariello
Apoderado