



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.*

DISPOSICIÓN N° 0239

BUENOS AIRES, 06 ENE. 2017

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-014570-16-1 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 aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada APATRIX / DEXLANSOPRAZOL, Forma farmacéutica y concentración: CAPSULAS DE LIBERACION RETARDADA, DEXLANSOPRAZOL 30 mg - 60 mg, aprobada por Certificado N° 56.984.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96.

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.

UR

MA



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

DISPOSICIÓN N° 0 239

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y Decreto N° 101 de fecha 16 de Diciembre de 2015.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada APATRIX / DEXLANSOPRAZOL, Forma farmacéutica y concentración: CAPSULAS DE LIBERACION RETARDADA, DEXLANSOPRAZOL 30 mg – 60 mg, aprobada por Certificado N° 56.984 y Disposición N° 0271/13, propiedad de la firma TAKEDA PHARMA S.A., cuyos textos constan de fojas 53 a 103.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 0271/13 los prospectos autorizados por las fojas 53 a 69, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán el Anexo de la presente.

UP 4 1



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

DISPOSICIÓN N°

0 239

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 56.984 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos y Anexos, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-014570-16-1

DISPOSICIÓN N°

Jfs

0 239


Dr. ROBERTO LEBE
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.



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

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°... **0239** ... a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 56.984 y de acuerdo a lo solicitado por la firma TAKEDA PHARMA S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: APATRIX / DEXLANSOPRAZOL, Forma farmacéutica y concentración: CAPSULAS DE LIBERACION RETARDADA, DEXLANSOPRAZOL 30 mg – 60 mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 0271/13.

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-018928-12-6.

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos	Anexo de Disposición N° 3563/14.	Prospectos de fs. 53 a 103, corresponde desglosar de fs. 53 a 69.-

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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM



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

a la firma TAKEDA PHARMA S.A., Titular del Certificado de Autorización
Nº 56.984 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días.....,del mes
de..... **06 ENE. 2017**

Expediente Nº 1-0047-0000-014570-16-1

DISPOSICIÓN Nº

0 239

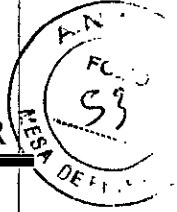
Jfs

4

GR

Dr. ROBERTO LEDE
Subadministrador Nacional
A.N.M.A.T.

PROYECTO DE PROSPECTO DE INFORMACION PARA EL PRESCRIPTOR



APATRIX® 30 mg

APATRIX® 60 mg

DEXLANSOPRAZOL 30 mg y 60 mg

Cápsulas de liberación retardada

0239
06 ENE. 2017

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 Ácido Metacrílico.....	9,66 mg
Copolímero del Ácido Metacrílico Tipo B	15,95 mg
Copolímero del Ácido 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

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 Ácido Metacrílico.....	7,02 mg
Copolímero del Ácido Metacrílico Tipo B	31,90 mg
Copolímero del Ácido 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

ROSANNA JIMENEZ
APODERADA LEGAL
GERENTE DE ASUNTOS REGULATORIOS
TAKEDA PHARMA S.A.

SONIA SUTTER
DIRECTORA TECNICA
M.N. N° 13.071
TAKEDA PHARMA S.A.



PROYECTO DE PROSPECTO DE INFORMACION PARA EL PRESCRIPTOR

0239

ACCIÓN TERAPÉUTICA

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

INDICACIONES CLÍNICAS

APATRIX está indicado en adultos y adolescentes de 12 a 17 años de edad en las siguientes indicaciones:

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

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	Lanzoprazol 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

ROSANNA JIMENEZ
APODERADA LEGAL
GERENTE DE ASUNTOS REGULATORIOS
TAKEDA PHARMA S.A.

SONIA SUTTER
DIRECTORA TÉCNICA
M.N. Nº 13.071
TAKEDA PHARMA S.A.

PROYECTO DE PROSPECTO DE INFORMACION PARA EL PRESCRIPTOR

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.

0.239

Efectos celulares enterocromafines (ECL)

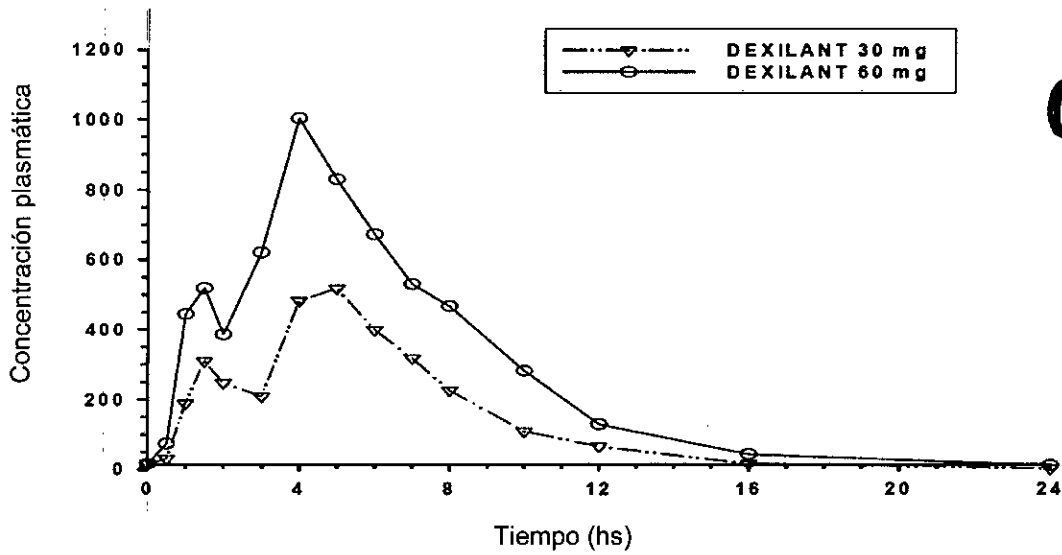
No se han recibido informes de hiperplasia de células ECL en muestras de biopsias gástricas obtenidas de 653 pacientes tratados con APATRIX 30 mg, 60 mg o 90 mg por hasta 12 meses. Durante la exposición en ratas que recibieron una dosis diaria de hasta 150 mg por kg por día de lansoprazol, se observó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



0239

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).

Tabla 2: Parámetros farmacocinéticos medios (CV%) en el día 5 luego de la administración de APATRIX

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)

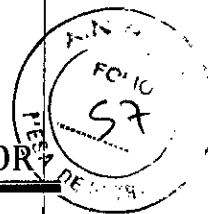
Absorción

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

PROYECTO DE PROSPECTO DE INFORMACION PARA EL PRESCRIPTOR



Metabolismo

El dexlansoprazol se metaboliza ampliamente a nivel hepático a través de oxidación, reducción y la subsecuente formación de conjugados con sulfato, glucurónido y glucuronidación, 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

0239

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.

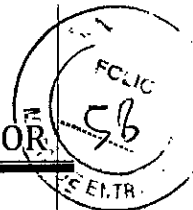
Efecto de polimorfismo CYP2C19 en la exposición sistémica del dexlansoprazol

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 Cmax y AUC fueron hasta dos veces mayores en intermedios en comparación con los mayores; en los lentos, el Cmax 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 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%),

PROYECTO DE PROSPECTO DE INFORMACION PARA EL PRESCRIPTOR



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.

0239

Poblaciones especiales

Uso pediátrico

No se ha estudiado la farmacocinética en menores de 12 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 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

ROSANNA JIMENEZ
APODERADA LEGAL
GERENTE DE ASUNTOS REGULATORIOS
TAKEDA PHARMASIA

SONIA SUTTER
DIRECTORA TÉCNICA
M.N. Nº 10.071
TAKEDA PHARMASIA S.A.

PROYECTO DE PROSPECTO DE INFORMACION PARA EL PRESCRIPTOR

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.

0239

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Adultos:

Dosis recomendada

APATRIX se presenta en cápsulas de 30 mg y 60 mg para pacientes a partir de los 12 años de edad. 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 en adultos y 16 semanas en pacientes de 12 a 17 años de edad.

Información importante sobre la administración

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

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

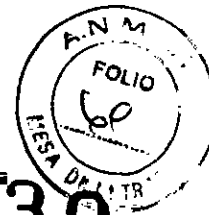
Enfermedad gástrica maligna

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 inhibidores de la bomba de

PROYECTO DE PROSPECTO DE INFORMACION PARA EL PRESCRIPTOR



0239

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]

Diarrea asociada a *Clostridium difficile*:

Los estudios observacionales publicados sugieren que la terapia con IBP como APATRIX pueden estar asociados con un riesgo incrementado de diarrea asociada a *Clostridium difficile*, especialmente en pacientes hospitalizados. Este diagnóstico debe ser considerado para aquellos casos de pacientes con diarrea que no mejoran (ver reacciones adversas).

Los pacientes deben usar la dosis más baja y con la terapia de IBP de menor duración apropiada a la condición que está siendo tratada.

Metotrexato: El uso concomitante con altas dosis de metotrexato puede elevar y prolongar los niveles séricos de metotrexato y/o de su metabolito, que puede dar lugar a toxicidad por metotrexato.

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 las 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.

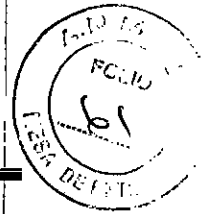
Influencia sobre la absorción de la Cianocobalamina (Vitamina B-12): El tratamiento diario con medicamentos inhibidores del ácido por un periodo largo de tiempo (ej. más de 3 años), puede conducir a la malabsorción de cianocobalamina (vitamina B12) causada por hipo- o aclorhidria. Reportes poco comunes de deficiencia de cianocobalamina que ocurre durante la terapia con inhibidores del ácido han sido reportados en la literatura. Este diagnóstico debe ser considerado si se observan síntomas consistentes con deficiencia de cianocobalamina.

Interferencia con las Pruebas de Laboratorio: El aumento en el nivel de Cromogranina A (CgA) puede interferir con las investigaciones de los tumores neuroendocrinos. Para evitar esta interferencia, el tratamiento con inhibidor de la bomba de protones debe ser detenido 14 días antes de las mediciones de CgA.

ROSANNA JIMENEZ
APODERADA LEGAL
GERENTE DE ASUNTOS REGULATORIOS
TAKEDA PHARMA S.A.

ROSANNA SUTTER
DIRECTORA TÉCNICA
M.N. Nº 15.071
TAKEDA PHARMA S.A.

PROYECTO DE PROSPECTO DE INFORMACION PARA EL PRESCRIPTOR



Inhibidores de Proteasa del HIV: La coadministración de dextansoprazol no es recomendada con inhibidores de la proteasa del HIV, para los cuales la absorción es dependiente del pH intragástrico ácido, tales como atazanavir y nelfinavir; debido a una reducción significativa en su biodisponibilidad.

0239

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 dextansoprazol 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

En un estudio de reproducción llevado a cabo en conejos con dosis de dextansoprazol oral de aproximadamente 9 veces la dosis máxima recomendada de dextansoprazol en humanos (60 mg diarios), no se detectaron afectaciones a la fertilidad ni de daño al feto causado por el dextansoprazol. 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 dextansoprazol 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 de 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 menores de 12 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).

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/m²) de una persona de 50 kg y de estatura promedio [1,46 m² 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

ROSANNA JIMENEZ
APODERADA LEGAL
GERENTE DE ASUNTOS REGULATORIOS
TAKEDA PHARMA S.A.

SONIA SUTTER
DIRECTORA TÉCNICA
M.N. Nº 16.071
TAKEDA PHARMA S.A.



PROYECTO DE PROSPECTO DE INFORMACION PARA EL PRESCRIPTOR

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 en 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).

0239

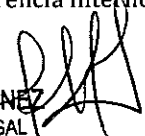
Un estudio con duración de 26 semanas de la carcinogenicidad de lansoprazol en ratones transgénicos p53 (+/-) no fue positivo. El lansoprazol resultó negativo en la prueba de Ames, la prueba de síntesis de ADN no programada de hepatocitos de rata *ex vivo*, la prueba de micro núcleo en ratones *in vivo*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

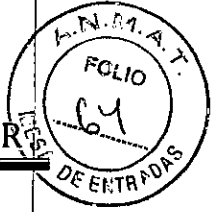
Toxicología y/o farmacología en animales

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.


 ROSANNA JIMENEZ
 APODERADA LEGAL
 GERENTE DE ASUNTOS REGULATORIOS
 TAKEDA PHARMA S.A.


 SONIA SUTTER
 DIRECTORA TÉCNICA
 M.N. Nº 10.071
 TAKERDA PHARMA S.A.



INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Fármacos con farmacocinética de absorción dependiente del pH

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).

Inhibidores de Proteasa del HIV: No se recomienda la co-administración de APATRIX con inhibidores de la proteasa del VIH para los que su absorción depende del pH intragástrico ácido como atazanavir, nelfinavir; debido a reducción significativa en su biodisponibilidad.

Metotrexato: El uso concomitante con dosis elevadas de Metotrexato puede aumentar y prolongar los niveles séricos de metotrexato y/o su metabolito, llevando posiblemente a toxicidades del metotrexato.

Clopidogrel

La administración concomitante de APATRIX 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.

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 de INR. Sin embargo, se ha informado el aumento del INR y del tiempo de protrombina en pacientes tratados con IBP y warfarina de modo concomitante. Los incrementos del INR y tiempo de protombina pueden ocasionar sangrado anormal, e incluso la muerte. Se recomienda controlar por posibles incrementos en el INR y en el tiempo de protrombina a pacientes tratados con APATRIX y warfarina concomitantemente.

Fármacos que inhiben o inducen CYP2C19 (Tacrolimus, Fluvoxamina): La administración concomitante de APATRIX y Tacrolimus puede aumentar la concentración sanguínea de Tacrolimus, especialmente en pacientes trasplantados que sean metabolizadores débiles o intermedios de CYP2C19. Los inhibidores de CYP2C19, tales como fluvoxamina, probablemente aumentarían la exposición sistémica a APATRIX.

EFECTOS ADVERSOS.

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.

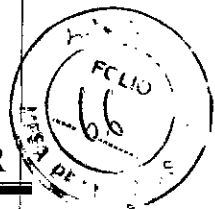
Adultos:

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



PROYECTO DE PROSPECTO DE INFORMACION PARA EL PRESCRIPTOR

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

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 %)

Reacciones adversas menos frecuentes

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

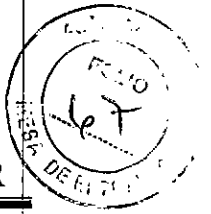
Cardiológicas: angina, arritmia, bradicardia, dolor torácico, edema, infarto de miocardio, palpitaciones, taquicardia

Otológicas: otalgia, tinnitus, vértigo

Endocrinas: bocio

Oftálmicas: 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.



PROYECTO DE PROSPECTO DE INFORMACION PARA EL PRESCRIPTOR

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 cándida, 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 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 libido.

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.

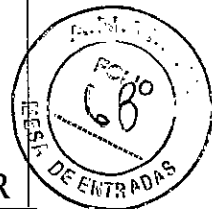
Pacientes pediátricos:

La seguridad de las cápsulas de APATRIX fue evaluada en estudios controlados de un solo brazo incluyendo 166 pacientes pediátricos, de 12 a 17 años de edad para el tratamiento de ERGE no erosiva sintomática, curación de la EE, mantenimiento de la curación de la EE y alivio de la acidez.

ROSANNA JIMENEZ
APODERADA LEGAL
CENTRO DE ASUNTOS REGULATORIOS
TAKEDA PHARMA S.A.

SONIA SUTTER
DIRECTORA TÉCNICA
M.N. Nº 13.071
TAKEDA PHARMA S.A.

0239



PROYECTO DE PROSPECTO DE INFORMACION PARA EL PRESCRIPTOR

El perfil de reacciones adversas fue similar al de adultos. Las reacciones adversas más comunes que ocurrieron en $\geq 5\%$ de los pacientes fueron dolor de cabeza, dolor abdominal, diarrea, nasofaringitis y dolor oro faríngeo.

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).

Infecciones e infestaciones: *Clostridium difficile* asociado a diarrea

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

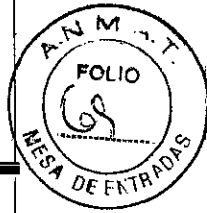
No existen informes de sobredosis significativas. Se ha informado que la administración de dosis múltiples de 120 mg y una dosis única de APATRIX 300 mg no produjo ninguna reacción adversa significativa. Sin embargo, se han informado casos de eventos adversos graves de hipertensión con dos dosis diarias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

ROSANNA JIMENEZ
APODERADA LEGAL
COMITENTE DE ASUNTOS REGULATORIOS
TAKEDA PHARMA S.A.

SONIA SUTTER
DIRECTORA TÉCNICA
M.N. Nº 16.071
TAKEDA PHARMA S.A.

0239

PROYECTO DE PROSPECTO DE INFORMACION PARA EL PRESCRIPTOR



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 15 y 30 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

Fecha de revisión del texto:

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 56.984

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

Importado por:

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