



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Disposición

Número:

Referencia: EX-2019-62068753-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2019-62068753-APN-DGA#ANMAT 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 DENZIZA / VONOPRAZAN, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDO RECUBIERTO, VONOPRAZAN 10 mg – 20 mg, aprobada por Certificado N° 58.914.

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 por Disposición A.N.M.A.T. N° 680/13 se adoptó el SISTEMA DE GESTION ELECTRONICA CON FIRMA DIGITAL para el trámite de SOLICITUD DE INSCRIPCION EN EL REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM) encuadrada en el Artículo 3° del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993) para ingredientes activos (IFA'S) de origen sintético y semisintético, otorgándose certificados firmados digitalmente.

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 sus modificatorios.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE

MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma TAKEDA PHARMA S.A., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada DENZIZA / VONOPRAZAN, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDO RECUBIERTO, VONOPRAZAN 10 mg – 20 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2019-88062126-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Extiéndase por la Dirección de Gestión de Información Técnica, el Certificado actualizado N° 58.914, consignando lo autorizado por el artículo precedente, cancelándose la versión anterior.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de copia autenticada de la presente Disposición y prospectos. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2019-62068753-APN-DGA#ANMAT

Digitally signed by BELLOSO Waldo Horacio
Date: 2019.10.28 15:39:11 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRÓNICA - GDE
Date: 2019.10.28 15:39:14 -03:00

PROYECTO DE PROSPECTO

DENZIZA® VONOPRAZAN 10 mg – 20 mg Comprimidos Recubiertos

Elaborado en Japón
Venta Bajo Receta

Composición

Cada comprimido recubierto de DENZIZA® 10 mg contiene:
Vonoprazan 10 mg (equivalente a 13,36 mg de Vonoprazan fumarato); Excipientes: D-Manitol, Celulosa microcristalina, Hidroxipropilcelulosa, Ácido fumárico, Croscarmelosa sódica, Estearato de magnesio, Hipromelosa, Macrogol 6000, Óxido de titanio, Óxido férrico amarillo, Tinta para impresión gris F1, Alcohol butílico c.s.

Cada comprimido recubierto de DENZIZA® 20 mg contiene:
Vonoprazan 20 mg (equivalente a 26,72 mg de Vonoprazan fumarato); Excipientes: D-Manitol, Celulosa microcristalina, Hidroxipropilcelulosa, Ácido fumárico, Croscarmelosa sódica, Estearato de magnesio, Hipromelosa, Macrogol 6000, Óxido de titanio, Óxido férrico rojo, Tinta para impresión gris F1, Alcohol butílico c.s.

Datos Clínicos

Acción Terapéutica

Bloqueador de ácido competitivo con potasio (BAC-P). Tratamiento de la úlcera péptica y reflujo gastro-esofágico (Clasificación ATC A02BX).

Indicaciones Terapéuticas

Tratamiento de úlcera gástrica (GU)
Tratamiento de úlcera duodenal (DU)
Tratamiento de esofagitis por reflujo (RE) (esofagitis erosiva EE)
Tratamiento de mantenimiento de esofagitis por reflujo (esofagitis erosiva) en pacientes con reaparición y recaída repetida de la condición.
Prevención de la reaparición de úlcera gástrica o duodenal durante la administración de aspirina de baja dosis.
Prevención de la reaparición de úlcera gástrica o duodenal durante la administración de AINES (antiinflamatorios no-esteroides).
Adyuvante para la erradicación de *Helicobacter pylori*.

Posología Y Forma De Administración

Dosis adultos

Úlcera gástrica

La dosis usual es de 20 mg de vonoprazan una vez por día. Su administración debe estar limitada a 8 semanas.



Sonia Sutter
Directora Técnica

Úlcera de duodeno

La dosis usual es de 20 mg de vonoprazan una vez por día. Su administración debe estar limitada a 6 semanas.

Esofagitis por reflujo (esofagitis erosiva)

La dosis usual es de 20 mg de vonoprazan una vez por día. Su administración debe estar limitada a 4 semanas. Sin embargo, cuando el efecto es insuficiente, el tratamiento debe ser continuado por un máximo de 8 semanas. Además, para mantener la curación de la esofagitis por reflujo en pacientes con recurrencia y recaída de la condición, se administra una dosis de 10 mg una vez por día, sin embargo, cuando la eficacia es inadecuada, se debería administrar una dosis de 20 mg una vez por día.

Prevención de la reaparición de úlcera gástrica o duodenal durante la administración de aspirina de baja dosis.

La dosis usual es de 10 mg de vonoprazan una vez por día.

Prevención de la reaparición de úlcera gástrica o duodenal durante la administración de AINES.

La dosis usual es de 10 mg de vonoprazan una vez por día.

Ayudante para la erradicación de Helicobacter pylori

Normalmente, los 3 siguientes medicamentos son administrados vía oral al mismo tiempo dos veces al día durante 7 días: 20 mg de vonoprazan, 750 mg de amoxicilina y 200 mg de claritromicina. La dosis de claritromicina puede ser incrementada de forma apropiada como sea requerido, sin embargo, el límite máximo es de 400 mg dos veces al día.

Cuando el tratamiento de erradicación de *Helicobacter pylori* con el inhibidor de la bomba de protones, amoxicilina y claritromicina no resulta satisfactorio, se recomienda el tratamiento alternativo con los siguientes 3 medicamentos: 20 mg de vonoprazan, 750 mg de amoxicilina y 250 mg de metronidazol, administrados vía oral al mismo tiempo dos veces al día durante 7 días. Las dosis de antibiótico se administran siguiendo los lineamientos recomendados para la erradicación del *H. pylori*.

Método De Administración

Vonoprazan puede ser tomado junto con o sin los alimentos.

Población Especial De Pacientes

Pacientes De Edad Avanzada

Ya que las funciones fisiológicas como la función hepática y renal disminuyen en general en pacientes de edad avanzada, se les debe administrar vonoprazan con precaución. (Ver abajo las secciones de función renal y hepática disminuida).

Pacientes Pediátricos

Vonoprazan no ha sido estudiado en pacientes menores de 18 años de edad.

Función Renal Disminuida

Vonoprazan deberá ser administrado con precaución en pacientes con enfermedades renales, ya que puede ocurrir una demora en la excreción del vonoprazan, lo cual puede resultar en un incremento en la concentración de vonoprazan en la sangre. (Ver sección Propiedades Farmacocinéticas).

Función Hepática Disminuida

Vonoprazan deberá ser administrado con precaución en pacientes con enfermedades hepáticas, ya que puede ocurrir una demora en el metabolismo y la excreción del vonoprazan, lo cual puede resultar en un incremento en la concentración de vonoprazan en la sangre. (Ver sección Propiedades Farmacocinéticas).

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a los ingredientes activos o a alguno de los excipientes. Pacientes que reciben sulfato de atazanavir, nelfinavir, clorhidrato de rilpivirina (Ver Sección Interacción Con Otros Medicamentos Y Otras Formas De Interacción).

Advertencias Y Precauciones Especiales Para El Uso

Se debe realizar una observación rigurosa por medios tales como la endoscopia en el tratamiento a largo plazo con vonoprazan.

Hepatotoxicidad

En estudios clínicos se han reportado anomalías en la función hepática incluyendo daño hepático (ver sección Efectos Adversos). También se han recibido reportes post-comercialización de pacientes tratados con vonoprazan, muchos de los cuales ocurrieron poco después de comenzar el tratamiento. Se recomienda discontinuar el uso de vonoprazan en pacientes que presentan anomalías en la función hepática o si ellos desarrollan signos o síntomas que sugieren insuficiencia hepática.

Incremento del pH intragástrico

La administración de vonoprazan genera un incremento en el pH intragástrico y es por esto que no se recomienda tomarlo con medicamentos que su absorción dependa de un pH intragástrico ácido. (Ver sección Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción). Una respuesta sintomática al vonoprazan no descarta la presencia de una enfermedad gástrica.

Otras Precauciones Recomendadas:

Se observó un caso de pólipo benigno gástrico con la administración a largo plazo del fármaco.

La administración de vonoprazan podría enmascarar los síntomas del cáncer gástrico. Por lo tanto, se recomienda verificar que la úlcera gástrica no es maligna antes de iniciar el tratamiento con vonoprazan.

En estudios observacionales de pacientes tratados con inhibidores de la bomba de protones se observó un incremento del riesgo de fracturas de cadera, muñeca o columna relacionadas

con la osteoporosis. El riesgo de fractura se observó aumentado en pacientes que recibían el tratamiento con dosis altas de inhibidores de la bomba de protones (tratamiento durante un año o más de duración).

En estudios observacionales, particularmente de pacientes hospitalizados, se reportó un aumento en el riesgo de infección gastrointestinal provocada por el *Clostridium difficile* en pacientes que estaban recibiendo inhibidores de la bomba de protones.

Interacción Con Otros Medicamentos Y Otras Formas De Interacción

La administración de vonoprazan genera un incremento en el pH intragástrico, lo que sugiere que puede interferir con la absorción de medicamentos donde el pH gástrico es un determinante importante de la biodisponibilidad oral. Es por esto que no se recomienda el uso de vonoprazan con algunos de estos medicamentos, para los cuales la absorción depende de un pH intragástrico ácido, como atazanavir, clorhidrato de rilpivirina y nelfinavir, debido a una reducción significativa de su biodisponibilidad (ver Sección Contraindicaciones).

Vonoprazan es metabolizado principalmente por la enzima hepática metabolizadora de medicamentos CYP3A4 y de forma parcial por CYP2B6, CYP2C19 y CYP2D6.

Con fuertes inhibidores CYP3A4, ej. claritromicina, la concentración de vonoprazan en la sangre puede aumentar. Se ha reportado que la concentración de vonoprazan en la sangre incrementa con el uso simultáneo de claritromicina en 1.5 veces, pero no se considera necesario un ajuste en la dosis de vonoprazan.

La coadministración de vonoprazan con el régimen de antibióticos claritromicina y amoxicilina incrementó las concentraciones de vonoprazan a más de 1.9 veces. No se observó un incremento con el régimen de antibióticos metronidazol y amoxicilina. No se considera necesario un ajuste de la dosis de vonoprazan.

No hubo efectos clínicos significativos en la farmacocinética del vonoprazan con aspirina de baja dosis o AINEs ni efectos clínicos significativos del vonoprazan en la farmacocinética de la aspirina de baja dosis o AINEs. El efecto en la actividad inhibidora en la agregación de plaquetas de la aspirina de baja dosis no fue considerado clínicamente significativo.

Los efectos de la digoxina y metildigoxina podrían verse aumentados con la co-administración con vonoprazan. El efecto antisecretorio gástrico de vonoprazan puede inhibir la hidrólisis de la digoxina, resultando en un incremento de la concentración plasmática de la digoxina.

Los efectos del itraconazol, los inhibidores de la tirosina cinasa (gefitinib, nilotinib, erlotinib) y nelfinavir mesilato podrían ser disminuidos cuando se co-administra con vonoprazan. El efecto antisecretorio gástrico de vonoprazan podría ocasionar una disminución de la concentración plasmática de estos fármacos.



Embarazo Y Lactancia

No se han realizado estudios clínicos hasta la fecha para evaluar el vonoprazan en personas embarazadas o en lactancia.

En un estudio toxicológico en ratas, se observó la toxicidad embriofetal mediante una exposición de más de 28 veces a la exposición (AUC) a la dosis clínica máxima (40 mg/día) de vonoprazan. Se desconoce si el vonoprazan es excretado en la leche materna. En estudios en animales se observó que el vonoprazan es excretado en la leche materna.

Como precaución, no se debe administrar vonoprazan a mujeres que estén o puedan estar embarazadas, a menos que se espere que los beneficios terapéuticos son mayores a algún posible riesgo.

Durante el tratamiento con vonoprazan, se debe evitar la lactancia.

Efectos En La Habilidad Para Manejar Y Usar Máquinas

La influencia del vonoprazan en la habilidad para manejar y usar máquinas es desconocida.

Efectos Adversos

La siguiente convención es utilizada para la clasificación de la frecuencia de reacciones adversas a medicamentos (RAM) y se basa en los lineamientos del Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS): muy común ($\geq 1/10$); común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco común ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$); raro ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$); muy raro ($< 1/10,000$); no conocido (no se puede estimar de los datos disponibles).

Ensayos clínicos

Los datos de los ensayos clínicos para eventos adversos esperados se basa en la combinación de análisis de seguridad de los siguientes estudios: curación de EE (CCT-001 y CCT-002), terapia de mantenimiento para EE (CCT-003 y OCT-001), curación de GU (CCT-101), curación de DU (CCT-102), prevención de la reaparición de úlcera péptica asociada con el uso de AINEs (CCT-301, OCT-301 y OCT-303), prevención de la reaparición de úlcera péptica asociada con el uso de LDA (CCT-302, OCT-302 y OCT-304) y tratamiento de enfermedad por reflujo no erosivo (NERD; CCT-201). Aunque los estudios en pacientes con NERD tienen grupos placebo y es considerado como los mejores datos, el número de pacientes (N=449 y 278 para TAK-438 y placebo, respectivamente) es relativamente pequeño comparado al número de pacientes de todos los demás estudios comparativos de activos combinados (N=3162 y 1392 para TAK-438 y AG-1749 [Lansoprazol], respectivamente). Es por esto que los datos de seguridad combinados de los estudios comparativos de activos son usados para el análisis principal. Los datos de seguridad del estudio CCT-201 son analizados por separado. (Nota: AG-1749 (Lansoprazol) es el único comparador usado en los estudios comparativos.)



Sonia Sutter
Directora Técnica
M.M.N° 16071

Tabla 1. Reacciones Adversas De Vonoprazan En Estudios Clínicos

Frecuencia/ Grupo sistémico	Muy común	Común	Poco común	Raro
Enfermedades gastrointestinales		Diarrea Estreñimiento	Náuseas Distensión abdominal	
Investigaciones			Incremento en la gamma-glutamyl-transferasa, Incremento en aspartato aminotransferasa, Anomalía en la prueba de función hepática, Incremento en alanina aminotransferasa	

Post-Comercialización

A continuación una lista de las RAM que se observaron luego de la comercialización y no están incluidos arriba:

Tabla 2. Reacciones Adversas Post-Comercialización De Vonoprazan (frecuencia desconocida)

Grupo Sistémico	Terminología Preferida
Enfermedades del sistema inmunológico	Hipersensibilidad a los medicamentos (incluyendo shock anafiláctico) Erupción por fármacos Urticaria
Enfermedades hepatobiliares	Hepatotoxicidad Ictericia
Enfermedades de la piel y tejidos subcutáneos	Erupción Eritema multiforme Síndrome de Stevens-Johnson Necrólisis epidérmica tóxica

Se han observado los siguientes eventos adversos potenciales identificados:
Interacción con otras drogas debido al aumento del pH gástrico, fractura ósea, infección entérica por *Clostridium difficile*, tumor neuro-endócrino gástrico debido al aumento del nivel de gastrina en suero, neumonía, edema y eosinofilia.

Notificación De Sospechas De Reacciones Adversas

Se invita a los profesionales de la salud a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación en la Página Web de la ANMAT:



<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a "ANMAT responde" 0800-333-1234.

Sobredosis

No se ha experimentado sobredosis con vonoprazan.

Vonoprazan no es eliminado de la circulación por hemodiálisis. Si ocurre una sobredosis, el tratamiento debe ser sintomático y de soporte.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (01) 4962-6666/2247.

Hospital A. Posadas: (01) 4654-6648 / 4658-7777.

Hospital Fernández: (01) 4801-7767.

Optativamente otros Centros de Intoxicaciones.

Abuso Y Dependencia A Los Fármacos

Vonoprazan no presenta potencial de abuso y dependencia.

Propiedades Farmacológicas

Propiedades Farmacodinámicas

Mecanismos De Acción

Vonoprazan es un bloqueador de ácido competitivo con potasio (BAC-P) e inhibe H⁺, K⁺-ATPasa de modo reversible y competitivo. No requiere activación por ácido. Vonoprazan es una base fuerte con gran afinidad para el bombeo de ácido de las células gástricas que inhiben la producción de ácido gástrico.

Propiedades Farmacocinéticas

Siguiendo una dosis al día por 7 días de vonoprazan en dosis de 10-40 mg en hombres adultos sano, se incrementó el AUC_{t,ss} y C_{max,ss} un poco más que en la forma proporcional de la dosis. Se alcanzó un estado estable en el día 3 de la administración, ya que el nivel mínimo de la concentración de vonoprazan en la sangre fue constante entre el día 3 y 7 de administración.

Además, vonoprazan no muestra farmacocinética dependiente del tiempo. La siguiente tabla muestra los parámetros farmacocinéticos del vonoprazan en el día 7 de la administración.

Dosis	10 mg	20 mg
t _{max,ss} (h)	1.5 (0.75, 3.0)	1.5 (0.75, 3.0)
C _{max,ss} (ng/mL)	12.0±1.8	23.3±6.6
t _{1/2z} (h)	7.0±1.6	6.1±1.2
AUC _{t,ss} (h ng/mL)	79.5±16.1	151.6±40.3

Promedio± DS de 9 sujetos (t_{max,ss} está expresado por la mediana (valor mínimo, valor máximo))



Sonia Sutter
Directora Técnica

Absorción

La biodisponibilidad absoluta no ha sido determinada. Los parámetros farmacocinéticos de vonoprazan siguiendo la administración simple de vonoprazan a hombres adultos sanos por 20 mg en ayuno y al comer son presentados en la tabla inferior.

Condiciones de la dosis	En ayuno	Después de comer
$t_{\max,ss}$ (h)	1.5 (1.0, 3.0)	3.0 (1.0, 4.0)
$C_{\max,ss}$ (ng/mL)	24.3±6.6	26.8±9.6
$t_{1/2z}$ (h)	7.7±1.0	7.7±1.2
AUC_{48} (h ng/mL)	222.1±69.7	238.3±71.1

Media±S.D. de 12 sujetos ($T_{\max,ss}$ es expresado por la mediana (valor mínimo, valor máximo))

Distribución

La tasa media de unión es 85.2 a 88.0% cuando [14C] vonoprazan es añadido a plasma humano en el rango de 0.1 to 10 µg/mL (*in vitro*).

Metabolismo

Vonoprazan es metabolizado principalmente por la enzima hepática metabolizadora de medicamentos CYP3A4 y de forma parcial por CYP2B6, CYP2C19 y CYP2D6.

Vonoprazan también es metabolizado por sulfotransferasa SUL2A1 (*in vitro*).

Vonoprazan exhibe un efecto inhibidor tiempo-dependiente en CYP2B6, CYP2C19 y CYP3A4/5 (*in vitro*). Adicionalmente, vonoprazan muestra un ligero efecto inductivo dependiente de la concentración en CYP1A2, pero muestra poco efecto inductivo en CYP2B6 y CYP23A4/5 (*in vitro*).

Excreción Y Eliminación

Cuando el medicamento marcado radioactivo (15 mg de vonoprazan) fue administrado a hombres adultos sanos, 98.5% de la radioactividad administrada fue excretada en orina y heces después de 168 horas de la administración: 67.4% en orina y 31.1% en heces.

Población Especial

Función Renal Disminuida

El efecto de las enfermedades renales en la farmacocinética de vonoprazan en sujetos con función renal normal, pacientes con enfermedad renal leve, moderada y severa, y pacientes con enfermedad renal terminal (ESRD) cuando se les administró el medicamento en una dosis simple de vonoprazan 20 mg mostró que AUC_{∞} y C_{\max} fueron mayores por 1.3 a 2.4 veces y 1.2 a 1.8 veces, respectivamente, en pacientes con enfermedad renal leve, moderada y severa comparada a sujetos con función renal normal, mostrando un incremento con una reducción en la función renal. AUC_{∞} y C_{\max} fueron mayores 1.3 y 1.2 veces, respectivamente, en pacientes con ESRD comparados a aquellos sujetos con función renal normal.

Función Hepática Disminuida

El efecto de las enfermedades hepáticas en la farmacocinética en sujetos con función hepática normal y pacientes con enfermedad hepática leve, moderada y severa cuando se



les administró el medicamento como una dosis simple de vonoprazan 20 mg mostró que AUC_{∞} y C_{max} fueron mayores por 1.2 a 2.6 veces 1.2 a 1.8 veces, respectivamente, en pacientes con enfermedad hepática leve, moderada y severa, comparado a los sujetos con función hepática normal.

Edad, Género, Raza

Vonoprazan no ha sido estudiado en pacientes menores de 18 años de edad. No hay efectos clínicos del vonoprazan por género relevantes.

No hay estudios dedicados a la comparación étnica de vonoprazan.

Se realizó un análisis de sensibilidad étnica basado en los principios de la Conferencia Internacional de Armonización (ICH) E5 para evaluar si las propiedades moleculares de vonoprazan son sensibles a las diferencias de factores étnicos, y si el diagnóstico, la práctica médica, las opciones de tratamiento y otros factores epidemiológicos para los trastornos relacionados a la acidez variarían dramáticamente en otras zonas que no sean Japón. Se concluyó que vonoprazan es insensible a las diferencias de los factores étnicos.

Interacción Con Medicamentos

Vonoprazan Y Claritromicina

Hombres adultos saludables fueron administrados con una dosis simple de vonoprazan (40 mg), 30 minutos después del desayuno y almuerzo en el día 1 y 8, y con dosis repetidas de claritromicina 500 mg (potencia) 2 veces al día 30 minutos antes del desayuno y la cena al día 3 - 9. El AUC_{∞} y C_{max} del vonoprazan incrementaron por 1.6 y 1.4 veces, respectivamente, cuando se administra simultáneamente con claritromicina en comparación de aquellos que tomaron solo vonoprazan.

Vonoprazan, Amoxicilina Y Claritromicina

El estudio de interacción de medicamentos en hombres adultos saludables administrados dos veces al día con vonoprazan 20 mg, amoxicilina 750 mg y claritromicina 400 mg simultáneamente por 7 días no muestra efecto en la farmacocinética de la amoxicilina sin cambios, sin embargo, el AUC_{12} y C_{max} de vonoprazan incrementó en 1.8 y 1.9 veces, respectivamente y el AUC_{12} y C_{max} de la claritromicina sin modificar incrementó en 1.5 veces y 1.6 veces, respectivamente.

Vonoprazan, Amoxicilina Y Metronidazol

El estudio de interacción de medicamentos en hombres adultos saludables administrados dos veces al día con vonoprazan 20 mg, amoxicilina 750 mg y metronidazol 250 mg simultáneamente por 7 días mostró pequeñas diferencias en la farmacocinética del vonoprazan, cuando se administraba solo o como una terapia triple. No se observó una diferencia en la farmacocinética del metronidazol o de la amoxicilina cuando se administra sola o como terapia triple.

Vonoprazan, Bismuto, Claritromicina y Amoxicilina

El estudio de interacción farmacológica en adultos positivos para *Helicobacter pylori*, administrados dos veces al día vonoprazan 20 mg o lansoprazol 30 mg con dicitrato de bismuto tripotásico 600 mg, claritromicina 500 mg y amoxicilina 1000 mg concomitante

durante 14 días, muestra la falta de un efecto clínicamente significativo de vonoprazan en la farmacocinética de bismuto en comparación con lansoprazol.

Vonoprazan Y Baja Dosis De Aspirina O Vonoprazan Y AINES

El estudio de interacción de medicamentos en hombres adultos saludables administrados con vonoprazan 40 mg y aspirina 100 mg o AINES (loxoprofeno sódico 60 mg, diclofenac sódico 25 mg o meloxicam 10 mg) simultáneamente no mostró un claro efecto de la aspirina de baja dosis o los AINES en la farmacocinética del vonoprazan y del vonoprazan en la farmacocinética de la aspirina de baja dosis o AINES.

Datos De Seguridad Preclínica

Carcinogénesis

Vonoprazan no fue carcinogénico en un estudio de carcinogenicidad a largo plazo en ratones administrados con el medicamento por alimentación forzada por más de 2 años a 0.6, 20, 60, y 200 mg/kg/día. Se notaron tumores relacionados al tratamiento en el estómago e hígado, relacionados a farmacología exagerada o especificidad de la sepsis. En el estómago, se observaron tumores neuroendocrinos benignos y malignos en ≥ 20 (machos) y ≥ 60 (hembras) mg/kg/día y ≥ 6 (machos) y ≥ 60 (hembras) mg/kg/día, respectivamente. En el hígado, un aumento de incidentes de adenoma y carcinoma hepatocelular fue observado en ≥ 20 (machos) y ≥ 60 (hembras) mg/kg/día y ≥ 60 (machos) y ≥ 200 (hembras) mg/kg/día, respectivamente. Hiperplasia de las células neuroendocrinas y tumores asociados en el estómago pueden deberse a la hipergastrinemia como consecuencia de inhibir la secreción de ácido gástrico. Los tumores hepatocelulares son descubrimientos específicos en roedores que se atribuyen a la inducción prolongada a las enzimas metabolizadoras de medicamentos hepáticos. El NOAEL fue <6 mg/kg/día.

Vonoprazan no fue carcinogénico en un estudio de carcinogenicidad a largo plazo en ratas administradas con el medicamento por alimentación forzada 5, 15, 50, y 150 mg/kg/día. Se notaron tumores relacionados al tratamiento en el estómago e hígado, relacionados a farmacología exagerada o a una especie en específico. En el estómago, se observaron tumores neuroendocrinos benignos y malignos en ≥ 5 mg/kg/día excepto por tumores neuroendocrinos malignos a 50 mg/kg/día (machos). En algunos casos, en los tumores neuroendocrinos benignos y malignos, las células mostraron un cambio eosinofílico, pero estos tumores también se consideraron ser de origen de las células neuroendocrinas. En el hígado, un aumento de incidentes de adenoma y carcinoma hepatocelular fue observado en ≥ 50 mg/kg/día excepto por carcinoma hepatocelular en 50 mg/kg/day (hembras). Se cree que los descubrimientos de tumores en el estómago e hígado se deben a hipergastrinemia como consecuencia de inhibir la secreción de ácido gástrico y la inducción específica en roedores de enzimas metabolizadoras de medicamentos hepáticos, respectivamente. La ocurrencia de 4 tumores hepatocolangiocelulares fue considerada estar relacionada al tratamiento porque se asoció con la inducción del tumor hepatocelular, pero la comparación no mostró un efecto estadísticamente considerable.

Mutagenicidad

Vonoprazan no muestra alguna actividad mutagénica o clastogénica en el ensayo Ames *in*



in vitro ensayo de aberración cromosómica en mamíferos *in vitro* y ensayo de micronúcleos en ratas *in vivo*.

Fertilidad

Cuando se administró diariamente por administración forzada a ratas machos y hembras, a los machos se les administró vonoprazan antes y durante el apareamiento y a las hembras con dosis 2 semanas antes del apareamiento hasta el día de gestación (GD) 6, no hubieron efectos en el análisis de esperma, ciclos estrogénico o número de cuerpo lúteo observado en dosis mayores a 300 mg/kg/dosis. El NOAEL de toxicidad general para machos y hembras fue 30 mg/kg/día y ≥ 300 mg/kg/día para la función reproductiva y desarrollo temprano del embrión.

Particularidades Farmacéuticas

Precauciones Especiales De Conservación

Conservar a temperatura ambiente por debajo de 25°C. No congelar.

Al igual que otros medicamentos mantener alejado de la vista y el alcance de los niños.

Presentación

DENZIZA® (Vonoprazan) 10 mg-20 mg Comprimidos Recubiertos se presenta en envases conteniendo 10, 14, 20, 28, 30, 100, 500 y 1000 comprimidos recubiertos, siendo las tres últimas de uso exclusivo hospitalario.

Elaborado por: Takeda Pharmaceutical Company Limited, Hikari, Japón.
Acondicionado en Kokando Co., Ltd., Toyama, Japón

Importado por Takeda Pharma S.A., Tronador 4890 C1430DNN CABA
Dirección Técnica: Farmacéutica Sonia Sutter
Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud - Certificado N° 58.914
Fecha de la última revisión:



Sonia Sutter
Directora Técnica
M M N° 16071
Takeda Pharma S.A.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2019-62068753- TAKEDA - Prospectos - Certificado N58914

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 11 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.09.27 15:06:48 -0300'

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA,
serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.09.27 15:06:49 -0300'