



PROYECTO DE PROSPECTO

BELPRAM
VONOPRAZAN 10 mg y 20 mg
Comprimidos recubiertos
Industria Argentina
Venta bajo receta

Fórmula

Cada comprimido recubierto de 10 mg contiene:

Vonoprazan Fumarato	13,360 mg
Celulosa Microcristalina pH 200.....	11,000 mg
Croscarmelosa Sódica.....	5,500 mg
Hidroxipropilcelulosa.....	3,300 mg
Ácido Fumárico	0,110 mg
Estearato de Mg.....	1,500 mg
Manitol CD	115,230 mg
Hpmc 2910 5	4,474 mg
Polietilenglicol 400	0,599 mg
Dióxido de titanio.....	2,340 mg
Polisorbato 80	0,075 mg
Óxido de Hierro Rojo	0,012 mg

Cada comprimido recubierto de 20 mg contiene:

Vonoprazan Fumarato	26,720 mg
Celulosa Microcristalina pH 200.....	22,000 mg
Croscarmelosa Sódica.....	11,000 mg
Hidroxipropilcelulosa.....	6,600 mg
Ácido Fumárico	0,220 mg
Estearato de Mg.....	3,000 mg
Manitol CD	230,460 mg
Hpmc 2910 5	8,948 mg
Polietilenglicol 400	1,198 mg
Dióxido de titanio.....	4,680 mg
Polisorbato 80	0,150 mg
Óxido de Hierro Rojo	0,024 mg

Acción terapéutica

Inhibidor de la bomba de protones. Clasificación ATC: A02BC08.

Indicaciones

- Tratamiento de la úlcera gástrica.
- Tratamiento de la úlcera duodenal.
- Tratamiento de la esofagitis por reflujo (esofagitis erosiva).
- Tratamiento de mantenimiento de esofagitis por reflujo (esofagitis erosiva) en pacientes con reaparición y recaída repetida de la condición.
- Prevención de la reaparición de la úlcera gástrica o duodenal durante la administración de aspirina a bajas dosis.
- Prevención de la reaparición de úlcera gástrica o duodenal durante la administración de AINEs.
- Adyuvante para la erradicación del *Helicobacter pylori*.

Propiedades farmacológicas

Mecanismo de acción

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

Farmacocinética

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

Dosis	Vonoprazan 10 mg	Vonoprazan 20 mg
T _{max,ss} (h)	1.5 (0.75, 3.0)	1.5 (0.75, 3.0)
C _{max,ss} (ng/ml)	12 ± 1,8	23,3 ± 6,6
t _{1/2z} (h)	7 ± 1,6	6,1 ± 1,2
AUC (h*ng/mL)	79,8 ± 6,1	151,6 ± 40,3

Promedio $\pm$ DS de 9 sujetos (t_{max,ss} esta expresado por la mediana (valor mínimo, valor máximo)).

Absorción

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

Dosis	Vonoprazan 10 mg	Vonoprazan 20 mg
T _{max,ss} (h)	1.5 (1-3)	3 (1-3)
C _{max,ss} (ng/ml)	24,3 $\pm$ 6,6	26,8 $\pm$ 9,6
t _{1/2z} (h)	7,7 $\pm$ 1	7,7 $\pm$ 1,2
AUC (h*ng/mL)	222,1 $\pm$ 69,7	238,3 $\pm$ 71,1

Media $\pm$ DS de 12 sujetos (t_{max,ss} esta expresado por la mediana (valor mínimo, valor máximo))

Distribución:

La tasa media de unión es 85,2 a 88 % cuando se añade [C14]-vonoprazan al in vitro.

Metabolismo:

Vonoprazan es metabolizado principalmente por CYP3A4 y de forma parcial por CYP2B6, CYP2C19 y CYP2D6. Vonoprazan también es metabolizado por sulfotransferasa SULT2A1 (in vitro). Vonoprazan exhibe un efecto inhibidor tiempo-dependiente de CYP2B6, CYP2C19 y CYP3A4/5 (in vitro). Adicionalmente vonoprazan muestra un ligero efecto inductor dependiente de la concentración de CYP1A2, pero muestra poco efecto inductor sobre CYP2B6 y CYP23A4/5 (in vitro).

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 (67,4 %) y heces (31,1 %) después de 168 horas de la administración.

Farmacocinética en poblaciones especiales

Insuficiencia renal:

Cuando se administró una dosis única de 20 mg de vonoprazan el AUC y la 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 grave comparados con sujetos con función renal normal, lo que demuestra un incremento con la reducción de la función renal. En pacientes con enfermedad

renal terminal el AUC y Cmax fueron 1,3 y 1,2 veces mayores que en sujetos con función renal normal.

Insuficiencia hepática:

Cuando se administró una dosis única de 20 mg de vonoprazan el AUC y la Cmax fueron mayores por 1,2 a 2,6 veces y 1,2 a 1,8 veces, respectivamente en pacientes con enfermedad hepática leve, moderada y grave comparados con sujetos con función hepática normal.

Edad, género y raza:

Vonoprazan no ha sido estudiado en pacientes menores de 18 años de edad. No hay efectos clínicos de 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 diferencias de los factores étnicos.

Datos preclínicos sobre seguridad

Carcinogénesis, Mutagénesis, Deterioro de la Fertilidad

Carcinogénesis

Carcinogénesis: Vonoprazan no fue carcinogénico en un estudio de carcinogenicidad a largo plazo en ratones con dosis de 0,6; 20; 60 y 200 mg/kg/día administradas por vía oral durante más de 2 años. Se notaron tumores relacionados al tratamiento en el estómago e hígado, relacionados con la farmacología exagerada o especificidad de la especie. En el estómago, se observaron tumores neuroendócrinos benignos y malignos con dosis ≥ 20 (machos) y ≥ 60 (hembras) mg/kg/día y ≥ 6 (machos) y ≥ 60 (hembras) mg/kg/día respectivamente. En el hígado se observó un aumento de la incidencia de adenoma y carcinoma hepatocelular con dosis de dosis ≥ 20 (machos) y ≥ 60 (hembras) mg/kg/día y ≥ 20 (machos) y ≥ 200 (hembras) mg/kg/día respectivamente. La hiperplasia de las células neuroendócrinas 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 con dosis orales de 5; 15; 50 y 150 mg/kg/día a largo plazo en ratas. Se notaron tumores relacionados al tratamiento en el estómago e hígado, relacionados a farmacología exagerada o especificidad de la especie. En el estómago, se observaron tumores neuroendócrinos benignos y malignos con dosis ≥ 5 mg/kg/ días excepto

por tumores malignos con dosis de 50 mg/kg/día (machos). En algunos casos, en los tumores neuroendócrinos benignos y malignos, las células mostraron un cambio eosinofílico, pero estos tumores también se consideraron ser de origen de las células neuroendócrinas. En el hígado se observó un aumento en la incidencia de adenoma y carcinoma hepatocelular con dosis ≥ 50 mg/kg/día, excepto por el carcinoma hepatocelular con dosis de 50 mg/kg/día (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 como relacionada al tratamiento porque se asoció con la inducción del tumor hepatocelular, pero la comparación no mostro un efecto estadísticamente considerable.

Mutagénesis:

Vonoprazan no mostró actividad mutagénica ni clastogénica en el ensayo de Ames in vitro, ensayo de aberración cromosómica en mamíferos in vitro y ensayo de micronúcleos en ratas in vivo.

Fertilidad:

Cuando se administró vonoprazan diariamente por vía oral a ratas macho antes y durante el apareamiento y a ratas hembra 2 semanas antes del apareamiento y hasta el día 6 de la gestación, no hubo efectos en el análisis de esperma, ciclos estrogénicos o número de cuerpos lúteos con dosis mayores a 300 mg/kg/día. El NOAEL de toxicidad general para ratas macho y hembra fue 30 mg/kg/día y ≥ 300 mg/kg/día para la función reproductiva y desarrollo temprano del embrión.

Posología y administración

- Tratamiento de la úlcera gástrica:
La dosis oral recomendada para adultos es de BELPRAM 20 mg una vez al día durante 8 semanas.
- Tratamiento de la úlcera duodenal;
La dosis oral recomendada para adultos es de BELPRAM 20 mg una vez al día durante 6 semanas.
- Tratamiento de la esofagitis por reflujo (esofagitis erosiva):
La dosis oral recomendada para adultos es de BELPRAM 20 mg una vez al día durante 4 semanas. Sin embargo, cuando el efecto es insuficiente, el tratamiento debe ser continuado por máximo de 8 semanas.
- Tratamiento de mantenimiento de esofagitis por reflujo (esofagitis erosiva) en pacientes con reaparición y recaída repetida de la condición:

La dosis oral recomendada para adultos es de BELPRAM 10 mg una vez al día, sin embargo, cuando la eficacia sea inadecuada, se debería administrar una dosis de 20 mg una vez al día.

- Prevención de la reaparición de la úlcera gástrica o duodenal durante la administración de aspirina a bajas dosis:

La dosis oral recomendada para adultos es de BELPRAM 10 mg una vez al día.

- Prevención de la reaparición de úlcera gástrica o duodenal durante la administración de AINEs:

La dosis oral recomendada para adultos es de BELPRAM 10 mg una vez al día

- Adyuvante para la erradicación del *Helicobacter pylori*:

Normalmente, los 3 siguientes medicamentos 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 resultara 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 por vía oral al mismo tiempo dos veces al día durante 7 días. Las dosis de antibióticos se administran siguiendo los lineamientos recomendados para la erradicación de *H. pylori*.

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.

Pacientes pediátricos: Vonoprazan no ha sido estudiado en pacientes menores de 18 años.

Insuficiencia renal: Vonoprazan deberá ser administrado con precaución en pacientes con enfermedades renales, ya que puede ocurrir una demora en la excreción de Vonoprazan, lo cual puede resultar en un incremento de su concentración en la sangre.

Insuficiencia hepática: Vonoprazan deberá ser administrado con precaución en pacientes con enfermedades hepáticas, ya que puede ocurrir una demora en el metabolismo y la excreción de Vonoprazan, lo cual puede resultar en un incremento de su concentración en la sangre.

Forma de administración

Vonoprazan puede ser tomado junto con o sin alimentos.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a Vonoprazan o a cualquiera de los excipientes del producto.

Pacientes en tratamiento con Atazanavir, Nelfinavir y Rilpivirina.

Advertencias

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. También se han recibido reportes posteriores a la 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 de la función hepática o si ellos desarrollan signos o síntomas que sugieren insuficiencia hepática.

Incremento del pH gástrico

La administración de vonoprazan genera un incremento del pH intragástrico y es por esto que no se recomienda tomarlo con medicamentos cuya absorción dependa de un pH intragástrico ácido.

Una respuesta sintomática al vonoprazan no descarta la presencia de una enfermedad gástrica.

Otras

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).

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

Precauciones

Interacciones



La administración de vonoprazan genera un incremento en el pH gástrico, 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, rilpivirina y nelfinavir, debido a una reducción significativa de su biodisponibilidad.

Vonoprazan es metabolizado principalmente por CYP3A4 y de forma parcial por CYP2B6, CYP2C19 y CYP2D6.

La concentración de vonoprazan en sangre puede aumentar con la coadministración de inhibidores potentes de CYP3A4 como claritromicina. Se ha reportado que la concentración de vonoprazan en sangre se incrementó 1,5 veces con el uso simultáneo de claritromicina, pero no se considera necesario el ajuste de dosis de vonoprazan.

La coadministración de vonoprazan con claritromicina y amoxicilina aumento sus concentraciones a más de 1,9 veces. No se observó un incremento con amoxicilina y metronidazol. No se considera necesario un ajuste de dosis de vonoprazan.

No hubo efectos clínicos significativos en la farmacocinética de vonoprazan con aspirina a bajas dosis o AINEs ni viceversa. El efecto en la actividad inhibidora de la agregación plaquetaria de la aspirina a bajas dosis no fue considerado clínicamente significativo.

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

Los efectos de itraconazol, los inhibidores de la tirosina quinasa (gefitinib, nilotinib, erlotinib) y nelfinavir podrían verse disminuidos cuando se coadministran con vonoprazan. El efecto antisecretorio gástrico de vonoprazan podría ocasionar una disminución de la concentración plasmática de estos fármacos.

Embarazo

No se han realizado estudios clínicos hasta la fecha para evaluar el uso de vonoprazan en embarazadas. En un estudio toxicológico en ratas, se observó la toxicidad embriofetal con una exposición de más de 28 veces la exposición (AUC) a la dosis clínica máxima (40 mg/día) de vonoprazan. Como precaución, no se debe administrar vonoprazan a mujeres que estén o puedan estar embarazadas, a menos que se espere que los beneficios terapéuticos sean mayores a algún posible riesgo.

Lactancia

No se han realizado estudios clínicos hasta la fecha para evaluar el uso de vonoprazan en mujeres durante el periodo de lactancia. Se desconoce si vonoprazan es excretado en la leche materna humana. En estudios en animales se observó que vonoprazan es excretado en la leche materna. Durante el tratamiento con vonoprazan se debe evitar la lactancia. Efectos sobre la capacidad para manejar y utilizar maquinarias La influencia de vonoprazan en la habilidad para manejar y usar maquinas es desconocida.

Reacciones adversas

Se han agrupado las reacciones adversas de acuerdo a sus frecuencias. Los grupos de frecuencia están definidos por la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$); muy raras ($< 1/10000$); y no conocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

Reacciones adversas

La siguiente convención es utilizada para la clasificación de la frecuencia de reacciones adversas a medicamentos): muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$); no conocida (no se puede estimar de los datos disponibles).

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: Diarrea, constipación.

Poco frecuentes: Náuseas, distensión abdominal.

Trastornos hepatobiliares

Poco frecuentes: Aumento de gama-glutamilttransferasa, aumento de AST, alteraciones en las pruebas de función hepática, aumento ALT.

. Experiencia posterior a la comercialización

A continuación, se describen reacciones adversas que se observaron luego de la comercialización, no incluidas anteriormente.

Trastornos del sistema inmunológico

Hipersensibilidad (incluyendo shock anafiláctico)

Trastornos hepatobiliares

Hepatotoxicidad. Ictericia.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Erupción

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 neuroendócrino gástrico debido al aumento del nivel de gastrina en suero, neumonía, edema y eosinofilia.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema Nacional de Farmacovigilancia al siguiente link:

http://sistemas.anmat.gov.ar/aplicaciones_net/applications/fvg_eventos_adversos_nuevo/index.html

Sobredosificación

No se ha experimentado sobredosis con Vonoprazan.

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

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

Hospital de Clínicas Gral. San Martín (011) 4961-6001

Hospital de Niños R. Gutiérrez (011) 4962-6666/2247

Hospital A. Posadas (011) 4654-6648/4658-7777

Presentación:

Envases conteniendo 1, 2, 3, 6 y 10 blisters por 10 comprimidos recubiertos, siendo el último de uso exclusivo hospitalario.

Conservación:

Conservar en su envase original a temperatura ambiente hasta 30°C.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

Dr. LAZAR y Cía S.A.Q. e I.

Av. Vélez Sarsfield 5853/5855 B1605EPI Munro, Pcia. de Buenos Aires

Directora Técnica: Daniela A. Casas, Farmacéutica y Bioquímica.

Última revisión de prospecto: