

PROYECTO DE PROSPECTO

DECNOV® (Dexlansoprazol) 30 mg cápsulas de liberación prolongada

DECNOV® (Dexlansoprazol) 60 mg cápsulas de liberación prolongada

Industria Argentina

Venta Bajo Receta

Este medicamento contiene
Sacarosa. Si el médico le ha dicho que tiene intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de
tomar este medicamento.

FORMULA CUALICUANTITATIVA

DECNOV® 30 mg

Cada cápsula de liberación prolongada:

Principio activo: Dexlansoprazol sesquihidrato 32,17 mg

Excipientes: Esferas de azúcar (30#40) 18,12 mg, Carbonato de magnesio 15,03 mg, Hipromelosa (HPMC E3) 10,79 mg, Lauril sulfato de sodio 9,88 mg, Hidroxipropilcelulosa de baja sustitución (L HPC-LH-31) 7,03 mg, Talco (MP6030) 12,97 mg, Dióxido de titanio 1,33 mg, Copolímero del ácido metacrílico y etilacrilato tipo A 9,09 mg, Polietilenoglicol 20000 (macrogola 20000) 0,36 mg, Polisorbato 80 0,36 mg, Silica coloidal anhidra (Aerosil) 0,18 mg, Copolímero del ácido metacrílico y metacrilato de metilo (1:1) 7,45 mg, Copolímero del ácido metacrílico y metacrilato de metilo (1:2) 3,09 mg, Citrato de trietilo 3,76 mg, Copolímero de metacrilato de amonio tipo B 1,70 mg. Composición de la cápsula: Hipromelosa c.s.p., agua purificada 5 %, carragenina 2 %, cloruro de potasio 1,5 %, dióxido de titanio 7,5049 %, laca aluminica azul FD&C n°2 0,0753 %, óxido de hierro negro 0,2510 %.

DECNOV® 60 mg

Cada cápsula de liberación prolongada:

Principio activo: Dexlansoprazol sesquihidrato 64,35 mg

Excipientes: Esferas de azúcar (30#40) 36,23 mg, Carbonato de magnesio 30,05 mg, Hipromelosa (HPMC E3) 21,57 mg, Lauril sulfato de sodio 19,75 mg, Hidroxipropilcelulosa de baja sustitución (L HPC-LH-31) 14,06 mg, Talco (MP6030) 25,93 mg, Dióxido de titanio 2,67 mg, Copolímero del ácido metacrílico y etilacrilato tipo A 18,18 mg, Polietilenoglicol 20000 (macrogola 20000) 0,73 mg, Polisorbato 80 0,73 mg, Silica coloidal anhidra (Aerosil) 0,36 mg, Copolímero del ácido metacrílico y metacrilato de metilo (1:1) 7,45 mg, Copolímero del ácido metacrílico y metacrilato de metilo (1:2) 6,18 mg, Citrato de trietilo 7,51 mg, Copolímero de metacrilato de amonio tipo B 3,39 mg. Composición de la cápsula: Hipromelosa c.s.p., agua purificada 5 %, carragenina 2 %, cloruro de potasio 1,5 %, dióxido de titanio 6,526 %, laca aluminica azul FD&C n°2 0,1506 %.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

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

CÓDIGO ATC: A02BC06

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 Dexlansoprazol 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 Dexlansoprazol o de Lansoprazol	
Dexlansoprazol 60 mg	Lansoprazol 30 mg
PH intragástrico medio	
4,55	4,13
% tiempo PH intragástrico > 4 (horas)	
71 (17 horas)	60 (14 horas)

Efectos de gastrina sérica

El efecto de Dexlansoprazol 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 la línea base durante el tratamiento con dosis de 30 mg y 60 mg. En pacientes tratados por más de 6 meses, las concentraciones medias de la gastrina aumentaron durante aproximadamente los primeros 3 meses y se mantuvieron estables durante el resto del tratamiento. Las concentraciones medias de la gastrina volvieron a sus niveles previos al tratamiento una vez interrumpido éste.

Efectos celulares enterocromafines (ECL)

No se han recibido informes de hiperplasia de células ECL en muestras de biopsias gástricas obtenidas de 653 pacientes tratados con Dexlansoprazol 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/QTc en adultos sanos. El Dexlansoprazol 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/QTc de tiempo promedio comparados con el placebo.

FARMACOCINÉTICA

La formulación de liberación prolongada de Dexlansoprazol 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 AUCt y Cmax del Dexlansoprazol fueron levemente superiores (menos del 1 0%) en el día 5 respecto del día 1.

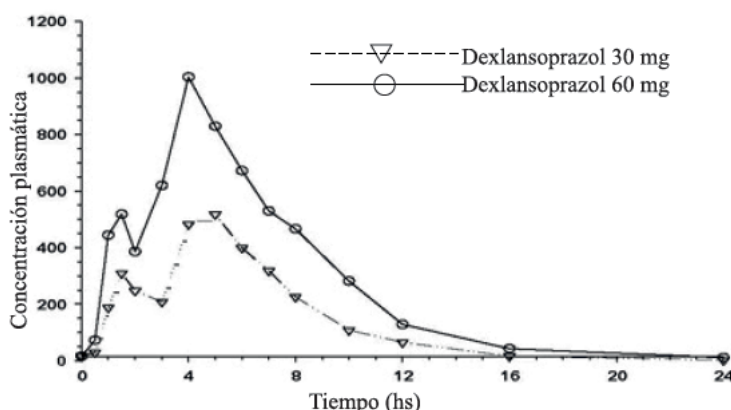


Figura 1: Tiempo medio de concentración plasmática de Dexlansoprazol luego de la administración oral de 30 o 60 mg diarios durante 5 días en personas sanas. La farmacocinética de Dexlansoprazol es altamente variable, con valores de variación de coeficiente porcentual (CV%) para Cmax, AUC, y CL/F de más del 30% (ver la Tabla 2).

Tabla 2: Parámetros farmacocinéticos medios (CV%) en el día 5 luego de la administración de Dexlansoprazol			
Dosis(mg)	Cmax (ng/mL)	AUC24 (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 Dexlansoprazol 30 mg o 60 mg a personas sanas y a pacientes con ERGE sintomático, los valores medios de Cmax 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 o.o 1 a 20 mcg por ml. El volumen de distribución aparente (Vz/F) luego de dosis múltiples a pacientes con ERGE sintomático fue de 40,3 L.

Metabolismo

El Dexlansoprazol se metaboliza ampliamente a nivel hepático a través de oxidación, reducción y la subse-cuente formación de conjugados con sulfato, glucurónido y glutatión, todos inactivos. Los metabolitos oxidativos se forman por acción de citocromo P450 (CYP), sistema enzimático que incluye la hidroxilación principalmente por CYP2C 19 y oxidación a sultana por la CYP3A4. Esta última es una enzima polimórfica con 3 variedades de expresión, metabolizadores extensos, intermedios y pobres. En los individuos metabolizadores extensos, los principales metabolitos son 5 hidroxidexlansoprazol y su conjugado glucurónido, mientras que en los metabolizadores pobres, el Dexlansoprazol sulfona es el metabolito plasmático más común.

Eliminación

Luego de la administración del fármaco, no se encuentra Dexlansoprazol sin cambios en la orina. Posterior a la administración de Dexlansoprazol marcado con C14, en individuos sanos, el 50.7% de la dosis fue eliminada por orina, y el 47.6% en heces. La eliminación aparente (CL/F) en personas sanas fue de 11.4 a 11,6 L/h, respectivamente, posterior a 5 días de administración diaria de 30 o 60 mg del fármaco. Efecto de

polimorfismo CYP2C19 en la exposición sistémica del Dexlansoprazol

La exposición sistémica del Dexlansoprazol es general-mente superior en metabolizadores intermedios y lentos. En sujetos masculinos japoneses que recibie-ron una dosis única de Dexlansoprazol 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 metaboliza-dores 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 Dexlansoprazol en diversas condiciones de alimentación en comparación con el ayuno. los aumentos del valor Cmax fueron del 12% al 55%, los del valor AUC del 9% al 37%. y el valor tmax se vio modificado (de una baja de 0.7 horas a un incremento de 3 horas). No se observan cambios significativos en las cifras promedio del pH intragástrico. durante el ayuno y diferentes condiciones de alimentación; sin embargo, el porcentaje de tiempo en el que el pH superó el 4, a lo largo de las 24 horas del día, disminuyó ligeramente cuando se administró el fármaco después de los alimentos (57%) en relación con el ayuno (64%). principalmente debido a una menor respuesta en el pH intragástrico durante las primeras 4 horas después de la administración. Por eso. si bien Dexlansoprazol 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 condicio-nes posteriores a la alimentación.

Poblaciones especiales

Uso pediátrico

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

Uso geriátrico

La vida media de eliminación terminal del Dexlansoprazol es significativamente superior en pacientes geriátricos en comparación con personas más jóvenes (2,23 y 1,5 horas. respectivamente); esta diferencia no es clínicamente relevante. El Dexlansoprazol exhibió mayor exposición sistémica (AUC) en pacien-tes 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 hepáti-ca moderadamente afectada que recibieron una única dosis oral de Dexlansoprazol 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-Pu- gh Clase A). Debe considerarse la administración de Dexlansoprazol 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 Dexlansoprazol 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.

POSOLÓGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN ADULTOS:

Dosis recomendada

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

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

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

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

CONTRAINDICACIONES

DECNOV® 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 DECNOV®.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

Enfermedad gástrica maligna

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

Fractura ósea

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

Hipomagnesemia

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

Embarazo

Efectos teratogénicos

Embarazo categoría B. No hay experiencia adecuada ni bien controlada en mujeres embarazadas. No se registraron efectos fetales adversos en estudios de reproducción con animales del Dexlansoprazol en conejos. Dado que los estudios con animales no siempre son predictivos de la respuesta en humanos, Dexlansoprazol 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 Dexlansoprazol oral de aproxima_

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

Lactancia

Se desconoce si el Dexlansoprazol es eliminado en la leche humana. Sin embargo, se ha descrito la presencia de lansoprazol y sus metabolitos en la leche de ratas luego de la administración de lansoprazol. Como muchos fármacos son eliminados por la leche humana, y dado el potencial de tumorigenicidad exhibido por el lansoprazol en estudios 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 Dexlansoprazol en pacientes pediátricos (menos de 18 años de edad).

Uso geriátrico

En los estudios clínicos de Dexlansoprazol, el 11% de los pacientes tengan 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 hembra y machos.

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

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

da para humanos en base al ASC).

Un estudio con duración de 26 semanas de la carcinogenicidad de lansoprazol en ratones transgénicos p53 (+/-) no fue positivo. El lansoprazol resultó negativo en la prueba de Ames, la prueba de síntesis de ADN no programada de hepatocitos de rata ex vivo, la prueba de micronúcleo 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 micronúcleo en ratones in vivo.

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

Toxicología y/o farmacología en animales Estudios de toxicología reproductiva

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

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Fármacos con farmacocinética de absorción dependiente del pH

Dexlansoprazol produce una inhibición de la secreción ácida

gástrica, por lo cual disminuirla sustancialmente la concentración sistémica del inhibidor de la proteasa HIV atazanavir, cuya absorción depende de la presencia de ácido gástrico. Esto puede ocasionar una disminución del efecto terapéutico del atazanavir y en el desarrollo de la resistencia HIV.

Por ende, no debe administrarse Dexlansoprazol concomitantemente con atazanavir.

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

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 Dexlansoprazol 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 Dexlansoprazol 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 Dexlansoprazol no afecta la farmacocinética de diazepam (sustrato de la CYP2C19).

Warfarina

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

Tacrolimus

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

Clopidogrel

La administración concomitante de Dexlansoprazol y clopidogrel en personas sanas no presenta ningún efecto cl nicamente 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 Dexlansoprazol.

EFFECTOS ADVERSOS. REACCIONES TÓXICAS

Estudios clínicos

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

Se evaluó la seguridad de Dexlansoprazol en 4548 pacientes en estudios controlados y no controlados, que incluye- ron a 863 pacientes bajo tratamiento como mínimo durante 6 meses y 203 pacientes bajo tratamiento durante un año. Sus 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 Dexlansoprazol 30 mg, 2218 pacientes en el de Dexlansoprazol 60 mg, y 1363 pacientes en un grupo con lansoprazol 30 mg diarios.

Reacciones adversas informadas con mayor frecuencia

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

Tabla 4: Incidencia de las relaciones adversas en los estudios controlados					
Reacción adversa	Placebo (N=8986) %	Dexlansoprazol 30 mg (N=455) %	Dexlansoprazol 60 mg (N=2218) %	Dexlansoprazol 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 Dexlansoprazol fue la diarrea (0,7%).

Otras Reacciones adversas

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

Hematológicas y linfáticas: anemia, linfadenopatía. Cardiológicas: angina, arritmia, bradicardia, dolor torácico, edema, infarto de miocardio, palpitaciones, taquicardia.

Otológicas: otalgia, tinnitus, vértigo. Endocrinas: bocio.

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 gástri_ co, gastritis, gastroenteritis. trastornos gastrointestinales, trastornos por hipermovilidad gastrointestinal,

ERGE, úlceras gastrointestinales y perforación, hematemesis, proctorragia, hemorroides, alteración del vaciamiento gástrico, síndrome de colon irritable, heces mucosas, ampollas de la mucosa oral, defecación dolorosa, proctitis, parestesia oral, hemorragia rectal, arcadas.

Generales y del lugar de administración: reacción

adversa sin especificar, astenia, dolor torácico, escalofríos. sensación anormal, inflamación, inflamación de la mucosa, nódulo, dolor, pirexia.

Hepatobiliares: cólico biliar, colelitiasis, hepatomegalia.

Inmunológicos: hipersensibilidad.

Infecciosas: infecciones por candida, gripe, rinofaringitis, herpes oral. faringitis, sinusitis, infección viral. infección vulva-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, hipercalcemia, 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, tutoradas, hipertensión.

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

Experiencia posterior a la comercialización.

Se han identificado las siguientes reacciones adversas posteriormente a la aprobación de Dexlansoprazol. 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).

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 Dexlansoprazol 300 mg no produjo ninguna reacción adversa significativa. Sin embargo, se han informado casos de eventos adversos graves de hipertensión con dos dosis diarias de 60 mg, así como otros leves, tales como rubor, contusión, dolor orofaríngeo y pérdida de peso.

El Dexlansoprazol no es eliminado por hemodiálisis.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, el tratamiento debe ser sintomático y de apoyo.

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

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

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

Optativamente con otros Centros de Intoxicaciones.

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA.

“ESTE MEDICAMENTO COMO CUALQUIER OTRO DEBE MANTENERSE FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS”

PRESENTACIONES

DECNOV® 30 mg

Envases conteniendo 30 cápsulas de liberación prolongada.

DECNOV® 60 mg

Envases conteniendo 30 cápsulas de liberación prolongada.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservar a temperatura ambiente hasta 25 °C, dentro de su envase original.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 60.184

Elaborado y comercializado por: **EUROFARMA ARGENTINA S.A**

Avda. Gral. San Martín 4550, La Tablada.

Provincia de Buenos Aires, Argentina.

Tel/fax: (54-11) 4003-6400.

Director técnico: Farm. Sergio Berrueta

Fecha de revisión del texto: Junio/2024