

IBEPRAL 30

IBEPRAL 60

DEXLANSOPRAZOL 30 mg y 60 mg

Cápsulas conteniendo microgranulos de liberación prolongada

Vía de administración oral

INDUSTRIA ARGENTINA - VENTA BAJO RECETA

FÓRMULA:

IBEPRAL 30

Cada cápsula conteniendo microgranulos de liberación prolongada contiene:

Principio activo: Dexlansoprazol 30 mg.

Excipientes: Esferas de azúcar 39.38 mg, Óxido de magnesio 10.80 mg, Colorante Amarillo Ocaso Laca de Aluminio (Cl 15985) 1.13 mg, Manitol 10.20 mg, Lauril sulfato de sodio 6.75 mg, Talco 3.15 mg, Croscarmelosa sódica 2.40 mg, Fosfato dibásico de sodio dihidrato 1.80 mg, Hidroxipropilmetilcelulosa 2910 7.92 mg, Trietil citrato 3.60 mg, Dióxido de titanio 1.35 mg, Copolímero del ácido metacrílico- Metil metacrilato (1:2) 23.64 mg, Copolímero del ácido metacrílico - Metil metacrilato (1:1) 7.89 mg. Capsula: Colorante Dióxido de Titanio (Cl 77891) 0.411 mg, Gelatina c.s.p. 48 mg.

IBEPRAL 60

Cada cápsula conteniendo microgranulos de liberación prolongada contiene:

Principio activo: Dexlansoprazol 60 mg.

Excipientes: Esferas de azúcar 78.75 mg, Óxido de magnesio 21.60 mg, Colorante Amarillo Ocaso Laca de Aluminio (Cl 15985) 2.25 mg, Manitol 20.40 mg, Lauril sulfato de sodio 13.50 mg, Talco 6.30 mg, Croscarmelosa sódica 4.80 mg, Fosfato dibásico de sodio dihidrato 3.60 mg, Hidroxipropilmetilcelulosa 2910 15.84 mg, Trietil citrato 7.20 mg, Dióxido de titanio 2.70 mg, Copolímero del ácido metacrílico- Metil metacrilato (1:2) 47.28 mg, Copolímero del ácido metacrílico - Metil metacrilato (1:1) 15.78 mg. Capsula: Colorante Azul Brillante (Cl 42090) 0.076 mg, Colorante Rojo Eritrosina (Cl 45430) 0.002 mg, Colorante Amaranto (Cl 16185) 0.003 mg, Colorante Dióxido de Titanio (Cl 77891) 0.493 mg, Gelatina 76.0 mg

ACCION TERAPEUTICA

Agentes contra padecimientos funcionales del estómago e intestino, Inhibidores de la bomba de protones. Código ATC: A02B C06

INDICACIONES

IBEPRAL está indicado en pacientes adultos para:

- Tratamiento curativo de todos los grados de esofagitis erosiva.
- Tratamiento de mantenimiento de la esofagitis erosiva
- Tratamiento de la acidez asociada con la enfermedad por reflujo gastroesofágico no erosiva.

ACCION FARMACOLOGICA

El dexlansoprazol es un inhibidor de la bomba de protones que suprime la secreción ácida gástrica por inhibición específica del sistema enzimático ATPasa H⁺/K⁺ en la superficie secretoria de las células parietales gástricas, es decir que bloquea el último paso en la producción de ácido clorhídrico.

FARMACOCINETICA

La farmacocinética del dexlansoprazol es altamente variable.

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

Absorción: La absorción es proporcional a la dosis administrada.

Unión a proteínas: Se ha informado que el dexlansoprazol circula unido a las proteínas plasmáticas en el orden de 96 a 99%.

Tmáx: la formulación de dexlansoprazol de liberación diferida produce dos picos de concentración plasmática máxima; el primero 1 a 2 horas después de la administración y el segundo a las 4 a 5 horas.

Vida media de eliminación: La vida media de eliminación del dexlansoprazol es de 1 a 2 horas. No se ha informado acumulación con la administración de dosis múltiples, una vez por día. Se ha descrito un aumento de la vida media de eliminación terminal y del AUC en los ancianos pero sin significación clínica para justificar modificación de la dosis.

Metabolismo: El dexlansoprazol es ampliamente metabolizado en el hígado por oxidación, reducción y formación subsiguiente de conjugados inactivos con sulfato, glucurónido y glutatión. El metabolismo oxidativo incluye la hidroxilación por el CYP2C19 y la oxidación a sulfona por el CYP3A4.

Se ha observado mayor exposición sistémica al dexlansoprazol en individuos metabolizadores intermedios y lentos.

Los alimentos no modifican significativamente los efectos del dexlansoprazol.

El metabolismo hepático de la droga y los datos farmacocinéticos informados en pacientes con alteración de la función renal leve, moderada y severa, indican que no es necesario modificar las dosis en pacientes con insuficiencia renal. No es necesario modificar las dosis en pacientes con deterioro hepático leve (clasificación Child-Pugh A); se recomienda utilizar la dosis menor (30 mg) en pacientes con deterioro hepático moderado (clase Child-Pugh B). Se recomienda no administrarlo a pacientes con deterioro hepático severo (clase Child-Pugh C).

Distribución: El volumen de distribución ha sido estimado en 40.3 L.

Eliminación: La eliminación en la orina se efectúa íntegramente en forma de metabolitos. Luego de la administración de dexlansoprazol marcado, aproximadamente el 51% de la radioactividad se eliminó en la orina y 48% en las heces.

POSOLOGÍA - MODO DE ADMINISTRACIÓN

Adultos

Tratamiento curativo de la esofagitis erosiva: Una (1) cápsula de Ibepral 60 una vez al día, durante hasta 8 semanas.

Tratamiento de mantenimiento de la esofagitis erosiva: Tratamiento curativo de la esofagitis erosiva: Una (1) cápsula de Ibepral 30 una vez al día, durante hasta 6 meses.

Tratamiento de la enfermedad por reflujo gastroesofágico, sintomática no erosiva: Una (1) cápsula de Ibepral 30 una vez al día, durante hasta 4 semanas.

Poblaciones especiales: No es necesario modificar la dosis en pacientes con deterioro hepático leve (clase Child-Pugh A). Se recomienda utilizar una dosis máxima de 30 mg por día en pacientes con deterioro hepático moderado (clase Child-Pugh B). Se recomienda no administrar a pacientes con deterioro hepático severo (clase Child-Pugh C). No es necesario modificar la dosis en pacientes ancianos o pacientes con deterioro de la función renal.

Forma de administración:

Ibepral puede tomarse sin tener en cuenta las comidas.

Las cápsulas deben ingerirse enteras.

Las cápsulas deben tragarse enteras, con líquido; no deben masticarse.

Alternativamente puede administrarse de la siguiente manera:

1.- Abrir la cápsula.

2.- Esparcir los microgranulos contenidos en la cápsula sobre una cucharada de puré o compota de manzana.

3.- Deglutir inmediatamente, sin masticar la mezcla.

Para los pacientes que tienen dificultad para ingerirlas, se pueden administrar de la siguiente manera:

- Abrir las cápsulas y dispersar su contenido (microgranulos intactos) en medio vaso de agua sin gas. No se deben usar otros líquidos porque pueden disolver el recubrimiento entérico de los microgranulos.

- Agitar hasta que el contenido de las cápsulas se disperse y beber inmediatamente el líquido con los microgranulos. No se debe dejar en reposo la suspensión con los microgranulos.

Si queda un resto de microgranulos, añadir un poco más de agua sin gas, agitar y beber inmediatamente.

Los microgranulos no deben masticarse ni triturarse.

Para los pacientes que no pueden deglutir, abrir la cápsula, dispersar su contenido en agua sin gas, colocarlo dentro de una jeringa adecuada y administrar mediante sonda gástrica. Esta vía de administración debe ser empleada exclusivamente por profesionales de la salud.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad conocida al dexlansoprazol, al lansoprazol o a cualquiera de los componentes de la fórmula. Se han informado casos de hipersensibilidad y anafilaxia con el uso de dexlansoprazol. Lactancia. Insuficiencia hepática severa (clase Child-Pugh C). Al igual que otros IBPs, no debe administrarse concomitantemente con atazanavir o nelfinavir.

ADVERTENCIAS

La respuesta terapéutica sintomática no excluye la posibilidad de una enfermedad gástrica maligna.

También se debe excluir una enfermedad maligna del esófago antes de iniciar el tratamiento de la esofagitis por reflujo. El diagnóstico de la esofagitis por reflujo debería ser determinado por endoscopia.

Como sucede con todos los inhibidores de la secreción gástrica, Ibepral puede favorecer el desarrollo bacteriano intragástrico. El tratamiento con IBPs puede aumentar ligeramente el riesgo de infecciones gastrointestinales, como *Salmonella*, *Campylobacter* y *Clostridium difficile*.

Se recomienda controlar periódicamente los niveles de magnesio en pacientes que requieren tratamientos prolongados y en aquellos que reciben medicamentos que pueden causar hipomagnesemia como la digoxina y los diuréticos. Los efectos de los IBPs sobre los niveles de magnesio parecen ser reversibles y se discontinuó el tratamiento y la hipomagnesemia mejoró mediante suplementación con magnesio.

La administración conjunta de dexlansoprazol y digoxina puede aumentar la concentración plasmática de digoxina; puede ser necesario ajustar la dosis al inicio y final del tratamiento con dexlansoprazol.

Se recomienda prescribir este medicamento como cualquier otro IBP, a la menor dosis y durante el tiempo más corto posible que permitan la resolución del cuadro clínico del paciente.

Este medicamento contiene fructosa, por lo tanto los pacientes con problemas hereditarios de intolerancia a la fructosa, mala absorción de glucosa-galactosa o insuficiencia de sucrasa-isomaltasa, no deben tomar este medicamento.

Se ha comunicado un aumento de las concentraciones de metotrexato en algunos pacientes cuando se administra junto con IBPs. Si se administra metotrexato en dosis altas, podría ser necesario considerar la suspensión temporal del tratamiento con dexlansoprazol.

Advertencia para el paciente: Si se olvidó de tomar una dosis, debe tomarla tan pronto como lo recuerde. Si está cerca de tomar la próxima dosis, omite la dosis olvidada y continúe con el esquema de dosis habitual. No duplicar la dosis.

PRECAUCIONES

Carcinogénesis. Genotoxicidad. Fertilidad: No hay estudios específicos con dexlansoprazol. No hubo indicios de deterioro de la fertilidad tras la administración de lansoprazol en estudios con animales. Podrían esperarse resultados similares con dexlansoprazol.

Embarazo. Efectos teratogénicos: (Categoría C) Los estudios toxicológicos preclínicos no han evidenciado efectos teratogénicos, pero no existe experiencia adecuada y bien

controlada en mujeres embarazadas. Por lo tanto, Ibepral no debe ser administrado durante el embarazo, salvo que sea claramente necesario.

Lactancia: Se desconoce si el dexlansoprazol es eliminado en la leche humana. Se ha descrito la presencia de lansoprazol y sus metabolitos en la leche de animales de experimentación. Ibepral no debe ser administrado durante la lactancia. Si el médico considera que el uso de Ibepral es esencial para la madre, deberá evaluar la posibilidad de interrumpir la lactancia antes de iniciar el tratamiento.

Pediatría: No se ha establecido la seguridad y eficacia del dexlansoprazol en individuos menores de 18 años.

Geriatría: No se han informado diferencias en los efectos del dexlansoprazol en pacientes ancianos respecto a los individuos más jóvenes, aunque no debe descartarse una mayor sensibilidad de algunos individuos ancianos.

Insuficiencia renal: El dexlansoprazol es metabolizado ampliamente en el hígado a metabolitos inactivos y no se recupera droga inalterada en la orina. No es necesario modificar la dosis en pacientes con insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática: No es necesario modificar la dosis en pacientes con deterioro hepático leve (clase Child-Pugh A). Se recomienda utilizar una dosis máxima de 30 mg por día en pacientes con deterioro hepático moderado (clase Child-Pugh B). Se recomienda no administrar a pacientes con deterioro hepático severo (clase Child-Pugh C).

Interacciones medicamentosas: El dexlansoprazol produce una inhibición profunda y prolongada de la secreción ácida gástrica, por lo cual disminuiría sustancialmente la concentración sistémica del inhibidor de proteasa del VIH atazanavir, cuya absorción depende de la presencia de ácido gástrico. Esto puede resultar en una disminución del efecto terapéutico del atazanavir y en el desarrollo de resistencia VIH. Ibepral no debe administrarse concomitantemente con atazanavir, indinavir y nelfinavir. La disminución de la acidez intragástrica puede aumentar o disminuir la absorción de otras drogas si su mecanismo de absorción está influenciado por la acidez gástrica. Al igual que con el uso de otros inhibidores de secreción ácida o antiácidos, la absorción de ketonazolol, itraconazol y rifampicina y erlotinib, puede disminuir durante el tratamiento concomitante. También puede disminuir la absorción de sales de hierro administradas oralmente.

Se ha informado aumento del RIN y del tiempo de protrombina en pacientes tratados concomitantemente con inhibidores de la bomba de protones y warfarina, que puede ocasionar sangrado anormal. Debe controlarse el RIN y el tiempo de protrombina en pacientes tratados concomitantemente con Ibepral y warfarina.

Se ha demostrado que las enzimas CYP2C19 y CYP3A4 intervienen en el metabolismo del dexlansoprazol. Los inductores enzimáticos que afectan a CYP2C19 como la rimpacimina y a CYP3A4, como la hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) pueden reducir las concentraciones plasmáticas de dexlansoprazol.

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

Cuando se combinan inhibidores de la secreción gástrica con drogas metabolizadas por CYP2C19, tales como el diazepam y otras benzodiazepinas, citalopran, imipramina, clomipramina, fenitoina, etc, las concentraciones plasmáticas de estas drogas pueden aumentar y podría necesitarse una reducción de las dosis.

Los estudios "in vitro" han demostrado que no es probable que el dexlansoprazol inhiba enzimas de la citocromo P450 (CYP). Estudios "in vivo" revelaron que no afecta la farmacocinética de fenitoina ni de teofilina cuando se administraron en forma concomitante. Aunque los estudios "in vitro" demostraron que el dexlansoprazol puede inhibir la CYP2C19, un estudio de interacciones farmacológicas "in vivo" realizado principalmente en metabolizadores de CYP2C19 rápidos e intermedios evidenció que el dexlansoprazol no afecta la farmacocinética de diazepam (sustrato de CYP2C19).

Algunos inhibidores de la bomba de protones pueden disminuir el efecto terapéutico del clodrogrel. La administración concomitante de dexlansoprazol no tuvo efectos clínicamente significativos en la farmacodinamia de clodrogrel. No es necesario ajustar la dosis de clodrogrel cuando se administra con una dosis aprobada de dexlansoprazol.

Se ha comunicado un aumento de las concentraciones de metotrexate en algunos pacientes cuando se administra junto con IBPs. Si se administra metotrexate en dosis altas, podría ser necesario considerar la suspensión temporal del tratamiento con dexlansoprazol.

El succralfato y los antiácidos pueden disminuir la biodisponibilidad del dexlansoprazol; por lo tanto el dexlansoprazol debe tomarse al menos una hora después de la toma de estos medicamentos.

EFFECTOS ADVERSOS

De acuerdo a los estudios realizados y a los casos reportados la frecuencia de efectos adversos presentados con el tratamiento con dexlansoprazol fue la siguiente:

El efecto adverso más frecuente ($\geq 2\%$): diarrea, dolor abdominal, náuseas, infección del tracto respiratorio superior, vómitos y flatulencia.

Poco frecuentes: ($< 2\%$) se han informado las siguientes reacciones adversas, sin aclararse la relación causal con la droga.

Generales: astenia, dolor torácico, escalofríos, sensación anormal, inflamación, inflamación mucosa, nódulo, dolor, fiebre, aumento de peso, cambios en el apetito, debilidad.

Cardiológicos: Angina, arritmia, bradicardia, dolor torácico, edema, infarto de miocardio, palpitaciones, taquicardia.

Dermatológicas: Acné, dermatitis, eritema, prurito, rash, lesión cutánea, urticaria.

Endocrinas: Bocio.

Gastrointestinales: malestar abdominal, dolor a la palpación abdominal, heces anormales, malestar anal, esófago de Barret, bezoar, ruidos intestinales anormales, halitosis, colitis microscópica, pólipos colónicos, constipación, sequedad bucal, duodenitis, dispepsia, disfagia, enteritis, eructos, esofagitis, pólipos gástrico, gastroenteritis, alteración del gusto, sequedad de la boca, sofocos trastornos gastrointestinales, trastornos por hipermotilidad gastrointestinal, enfermedad por reflujo gastroesofágico, úlceras gastrointestinales y perforación, hematemesis, proctorragia, hemorroides, alteración de la mucosa oral, defecación dolorosa, proctitis, parestesia oral, hemorragia rectal.

Genitourinarias: disuria, urgencia urinaria, dismenorrea, dispareunia, menorragia,

trastorno menstrual.

Hematológicas y límfáticas: Anemia, linfadenopatía, anemia hemolítica, Púrpura trombocitopénica idiopática.

Hepatobiliares: Cólico biliar, colelitiasis, hepatomegalia.

Infecciosas: infecciones por candida, gripe, rinofaringitis, herpes oral, faringitis, sinusitis, infección viral, infección vulvo-vaginal.

Inmunológicas: Hipersensibilidad.

Lesiones, intoxicaciones: Caídas, fracturas, esguinces, sobredosis, quemadura solar.

Músculoesqueléticas: Artralgia, artritis, calambres musculares, mialgia.

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

Oftálmicas: Irritación ocular, edema ocular.

Otológicas: Otalgia, tinnitus, vértigo.

Psiquiátricas: sueños anormales, ansiedad, depresión, insomnio, cambios en la libido.

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

Vasculares: Trombosis venosa profunda, tuforadas, hipertensión, hormigueo o entumecimiento.

También se han informado las siguientes reacciones adversas en tratamientos a largo plazo, consideradas relacionadas con el dexlansoprazol por el médico tratante alucinaciones auditivas, linfoma de células B, bursitis, obesidad, colecistitis aguda, hipohemoglobinemia, deshidratación, diabetes mellitus, disfonía, epistaxis, foliulitis, dolor gastrointestinal, gota, herpes zoster, hiperlucemia, hiperlipidemia, hipotiroidismo, neutrofilia, disminución de la hemoglobina corpuscular media, neutropenia, trastorno del tejido bucal, poliposia, poluria, tenesmo rectal, síndrome de piernas inquietas, somnolencia, trombotocitemia, tonsilitis.

Además deben considerarse las reacciones adversas descritas para el racemato (Iansoprazol) y no observadas con el dexlansoprazol.

Se ha informado un posible aumento del riesgo de fracturas de cadera, muñeca y columna vertebral en pacientes, especialmente mayores de 50 años o en presencia de otros factores de riesgo conocidos, que utilizan inhibidores de la bomba de protones (IBPs) en dosis altas y/o durante un periodo de tiempo prolongado (un año o más). Los pacientes con riesgo de osteoporosis deben recibir además un aporte adecuado de Vitamina D y calcio.

Se han reportado casos graves de hipomagnesemia asociada al uso prolongado de IBPs (durante al menos tres meses y habitualmente mayor a un año).

En pacientes que han recibido dosis altas de dexlansoprazol, se han comunicado los siguientes síntomas: Tensión arterial alta, sofocos, hematomas, dolor de garganta y pérdida de peso.

SOBREDOSIFICACIÓN

No existen informes de sobredosis significativas. Se ha informado que la administración de dosis múltiples de 120 mg y una dosis única de 300 mg de dexlansoprazol no produjo reacciones adversas significativas.

En la eventualidad de una sobredosis, se recomienda control clínico y tratamiento sintomático y de soporte. No se han descrito antídotos específicos. El dexlansoprazol no es eliminado por hemodiálisis.

Ante 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) 4654-6648/4658-7777.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

CONSERVE A TEMPERATURA INFERIOR A 30°C, PREFERENTEMENTE ENTRE (15°C - 30°C), EN LUGAR SECO, en su envase original.

PRESENTACIÓN

IBEPRAL 30

Envases conteniendo 15, 30, 60, 100, 500 y 1000 cápsulas conteniendo microgránulos de liberación prolongada, siendo los tres últimos para uso exclusivo de hospitales.

IBEPRAL 60

Envases conteniendo 15, 30, 60, 100, 500 y 1000 cápsulas conteniendo microgránulos de liberación prolongada, siendo los tres últimos para uso exclusivo de hospitales.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado Nº 58126

Directora Técnica: Farm. Sandra Carina Rismondo.

Elaboración: Santa Rosa 3676, Victoria, Buenos Aires, Argentina

Acondicionamiento: Cnel. Chilavert 1124, CABA, Buenos Aires, Argentina/ Av. La Plata 2552, CABA, Buenos Aires, Argentina.

Fecha de última revisión: Septiembre 2016