

PROYECTO DE PROSPECTO

Uldoral 10 - 20 **Vonoprazan 10 - 20 mg** **Comprimidos Recubiertos**



Industria Argentina
EXPENDIO BAJO RECETA

FÓRMULA

Uldoral 10: cada Comprimido Recubierto contiene: Vonoprazan (como Vonoprazan Fumarato) 10,00 mg. Excipientes: Ácido Fumárico 0,11 mg; Carboximetilcelulosa Reticulada 4,00 mg; Celulosa Microcristalina 45,00 mg; Estearato de Magnesio 1,50 mg; Lactosa c.s.p 150,00 mg. Copolímero con injerto de Polivinilalcohol – Polietilenglicol 1,800 mg; Talco 1,238 mg; Dióxido de Titanio 1,125 mg; Esteres de Mono y Diglicéridos de Ácidos Grasos 0,180 mg; Alcohol Polivinílico 0,158 mg; Amarillo Óxido Férrico 0,160 mg.

Uldoral 20: cada Comprimido Recubierto contiene: Vonoprazan (como Vonoprazan Fumarato) 20,00 mg. Excipientes: Ácido Fumárico 0,22 mg; Carboximetilcelulosa Reticulada 8,00 mg; Celulosa Microcristalina 90,00 mg; Estearato de Magnesio 3,00 mg; Lactosa c.s.p 300,00 mg. Copolímero con injerto de Polivinilalcohol – Polietilenglicol 3,600 mg; Talco 2,475 mg; Dióxido de Titanio 2,250 mg; Ésteres de Mono y Diglicéridos de Ácidos Grasos 0,360 mg; Alcohol Polivinílico 0,315 mg; Amarillo Óxido Férrico 0,320 mg.

Este Medicamento es Libre de Gluten.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

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

INDICACIONES

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*.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES

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 inhibe 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 Área Bajo la Curva en un intervalo de dosis (ABCt) y la concentración plasmática máxima (C_{máx}) 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
tmáx (h)	1.5 (0.75, 3.0)	1.5 (0.75, 3.0)
C _{máx} (ng/mL)	12.0 ± 1.8	23.3 ± 6.6
t _{1/2z} (h)	7.0 ± 1.6	6.1 ± 1.2
ABCt (h ng/mL)	79.5 ± 16.1	151.6 ± 40.3

Promedio ± DS de 9 Sujetos (tmáx está expresado por la mediana (valor mínimo, valor máximo))

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
tmáx (h)	1.5 (1.0, 3.0)	3.0 (1.0, 4.0)
C _{máx} (ng/mL)	24.3 ± 6.6	26.8 ± 9.6
t _{1/2z} (h)	7.7 ± 1.0	7.7 ± 1.2
ABC 48 (h ng/mL)	222.1 ± 69.7	238.3 ± 71.1

Media ± S.D. de 12 sujetos (tmáx 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 hasta 10 mcg/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 SULT2A1 (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 radiactivo (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.

Poblaciones Especiales

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 el Área Bajo la Curva de 0 a infinito (ABCinf) y C_{máx} 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. ABCinf y C_{máx} 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 ABCinf y C_{máx} 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 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) 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

Se les administró una dosis simple de Vonoprazan (40 mg) a adultos sanos de sexo masculino, 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 ABCinf y C_{máx} 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 adultos sanos de sexo masculino a los que se les administró dos veces al día 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 ABC₁₂ y C_{máx} de Vonoprazan incrementó en 1.8 y 1.9 veces, respectivamente y el ABC₁₂ y C_{máx} 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 adultos sanos de sexo masculino a los que se les administró dos veces al día 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 ó 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 la acción farmacológica exagerada o por especificidad de la especie. 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 máximo nivel de dosis al que no se observan efectos adversos (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 la acción farmacológica exagerada o por especificidad de la especie. 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/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 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 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.

POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN

La dosis se adaptará según criterio médico al cuadro clínico del paciente. Como posología habitual de orientación se aconseja:

Dosis adultos

Úlcera gástrica

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

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 al 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.

Adyuvante 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 con o sin los alimentos.

Poblaciones especiales

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 “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 “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 “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 “interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción”).

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Precauciones especiales de 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 “Reacciones Adversas”). También se han recibido reportes poscomercialización 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 en los cuales su absorción dependa de un pH intragástrico ácido. (Ver “Interacciones con otros medicamentos y otras formas de

interacción"). Una respuesta sintomática al Vonoprazan no descarta la presencia de una enfermedad gástrica.

Nefritis tubulointersticial

Se ha observado nefritis tubulointersticial (NTI) aguda en pacientes que tomaban Inhibidores de Bomba de Protones (IBP) y puede aparecer en cualquier momento durante el tratamiento con IBP. La nefritis tubulointersticial aguda puede evolucionar a insuficiencia renal. El IBP debe suspenderse en caso de sospecha de NTI, y debe iniciarse rápidamente el tratamiento adecuado.

Otras precauciones

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 presente signos histopatológicos de malignidad antes de iniciar el tratamiento con Vonoprazan.

En presencia de cualquier síntoma de alarma (por ejemplo, pérdida de peso involuntaria significativa, vómitos recurrentes, disfagia, hematemesis o melena) y ante la sospecha o presencia de úlcera gástrica, deberá descartarse la posibilidad de un proceso maligno, ya que el tratamiento puede aliviar los síntomas y retrasar el diagnóstico.

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.

Como todos los medicamentos inhibidores de la secreción gástrica de ácido, el Vonoprazan puede disminuir la absorción de la vitamina B12 (cianocobalamina) debido a la hipo- o aclorhidria. Esto debe tenerse en cuenta en el tratamiento a largo plazo de pacientes con depósitos corporales reducidos o factores de riesgo de disminución de la absorción de vitamina B12.

Se han notificado casos graves de hipomagnesemia en pacientes tratados con inhibidores de la bomba de protones durante al menos tres meses y en la mayoría de los casos tratados durante un año. Se pueden presentar síntomas graves de hipomagnesemia como fatiga, tetania, delirio, convulsiones, mareos y arritmia ventricular que aparecen de forma insidiosa y pasan desapercibidos. En la mayoría de los pacientes afectados, la hipomagnesemia mejora cuando se repone el magnesio y se suspende el tratamiento con el inhibidor de la bomba de protones. Para pacientes que pueden tener un tratamiento prolongado o que toman IBP con digoxina o medicamentos que puedan producir hipomagnesemia (por ejemplo, los diuréticos), se debe valorar la determinación de los niveles de magnesio antes de comenzar el tratamiento con IBP y periódicamente durante el mismo.

Se han notificado reacciones adversas cutáneas graves, incluido el síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y la necrólisis epidérmica tóxica (NET) en pacientes tratados con Vonoprazan. Ante los primeros signos o síntomas de reacciones adversas cutáneas graves u otros signos de hipersensibilidad Vonoprazan debe suspenderse y se deben realizar evaluaciones adicionales.

Los inhibidores de la bomba de protones se asocian a casos muy infrecuentemente de *Lupus* eritematoso cutáneo subagudo (LECS). Si se producen lesiones, especialmente en zonas de la piel expuestas al sol, acompañadas de artralgia, el paciente debe solicitar asistencia médica

rápidamente y el profesional sanitario debe considerar la interrupción del tratamiento con Vonoprazan. La aparición de un LECS después del tratamiento con un inhibidor de la bomba de protones puede aumentar el riesgo de LECS con otros 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 “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, ejemplo, 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 coadministración con Vonoprazan. El efecto antsecretorio 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 antsecretorio 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 período de lactancia.

En un estudio toxicológico en ratas, se observó la toxicidad embrio-fetal mediante una exposición de más de 28 veces a la exposición (ABC) 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.

Interferencia con las pruebas de laboratorio

Las concentraciones elevadas de cromogranina A (CgA), pueden interferir en las exploraciones de los tumores neuroendocrinos. Para evitar esta interferencia, el tratamiento con **Uldoral** se debe interrumpir durante al menos cinco días antes de la medida de CgA. Si los niveles de CgA y gastrina no vuelven al intervalo de referencia después de la medición inicial, se deben repetir

las mediciones 14 días después de la suspensión del tratamiento con el inhibidor de la bomba de protones.

Pacientes con intolerancia a la lactosa

Por contener lactosa no debe ser administrado a los pacientes con intolerancia hereditaria a la galactosa, insuficiencia de lactasa Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinarias

La influencia del Vonoprazan en la habilidad para manejar y usar maquinarias es desconocida.

REACCIONES ADVERSAS

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 ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raro ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$); muy raro ($< 1/10000$); no conocido (no se puede estimar de los datos disponibles).

Tabla 1. Reacciones adversas de Vonoprazan en estudios clínicos

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

Reacciones adversas reportadas durante la poscomercialización

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

Tabla 2. Reacciones adversas reportadas en la poscomercialización de Vonoprazan (frecuencia desconocida)

Grupo Sistémico	Terminología preferida
Enfermedades del sistema inmunológico	Hipersensibilidad a los medicamentos (incluyendo <i>shock</i> 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.

SOBREDOSIFICACIÓN

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 un Centro de Toxicología, en especial:

- Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, Tel.: (011) 4962-6666/2247,
- Hospital Pedro de Elizalde (ex Casa Cuna), Tel.: (011) 4300-2115,
- Hospital Nacional Prof. Dr. Alejandro Posadas, Tel.: (011) 4654-6648/4658-7777.

Abuso y dependencia a los fármacos

Vonoprazan no presenta potencial de abuso y dependencia.

PRESENTACIONES

Uldoral 10 - 20: Envases conteniendo 10, 20 y 30 Comprimidos Recubiertos, lisos, con logo Bagó en una de sus caras, color amarillo anaranjado.

Conservar el producto a temperatura ambiente no mayor de 30 °C. Mantener en su envase original.

AL IGUAL QUE TODO MEDICAMENTO, **ULDORAL** DEBE SER MANTENIDO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Esta especialidad medicinal se encuentra incluida dentro de un Plan de Gestión de Riesgo.

Para información adicional del producto comunicarse con el Servicio de Orientación Integral Bagó al 0800-666-2454 /soibago@bago.com.ar.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado Nro.

Prospecto autorizado por A.N.M.A.T. Disp. Nro.

Ante cualquier inconveniente con el producto, puede llenar la ficha en la Página Web de A.N.M.A.T.: <http://www.argentina.gob.ar/anmat/farmacovigilancia> o llamar a A.N.M.A.T. Responde 0800-333-1234.

Elaborado en: calle 4 Nro. 1429 (B1904CIA) La Plata. Pcia. de Buenos Aires. Argentina.



LABORATORIOS BAGÓ S.A.

Bernardo de Irigoyen Nro. 248 (C1072AAF). Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Argentina.

Tel.: (011) 4344-2000/19.

Director Técnico: Juan Manuel Apella. Farmacéutico.