INZELM®

(fumarato de vonoprazana)

Takeda Pharma Ltda.

Comprimido Revestido

10 mg

20 mg

INZELM®
fumarato de vonoprazana

APRESENTAÇÕES
Comprimidos revestidos contendo 10 mg ou 20 mg de vonoprazana. Embalagem com 15, 30 ou 60 comprimidos revestidos.

USO ORAL
USO ADULTO

COMPOSIÇÃO
INZELM 10 mg
Cada comprimido revestido contém 10 mg de vonoprazana (equivalente a 13,36 mg de fumarato de vonoprazana).
Excipientes: manitol, celulose microcristalina, hiprolose, ácido fumárico, croscarmelose sódica, estearato de magnésio, hipromelose, macrogol 6000*, óxido de titânio e óxido de ferro amarelo.
*Macrogol 6000 é um nome na Farmacopeia Japonesa. Sua massa molecular média é de aproximadamente 8300. Portanto, é diferente do Macrogol 6000 na Farmacopeia Europeia (Farm. Eur.) ou Polietilenoglicol 6000 no *US National Formulary* (NF), cuja massa molecular média é de 6000; é equivalente ao Macrogol 8000 na Farm. Eur. e Polietilenoglicol 8000 na NF.

INZELM 20 mg
Cada comprimido revestido contém 20 mg de vonoprazana (equivalente a 26,72 mg de fumarato de vonoprazana).
Excipientes: manitol, celulose microcristalina, hiprolose, ácido fumárico, croscarmelose sódica, estearato de magnésio, hipromelose, macrogol 6000*, óxido de titânio e óxido de ferro vermelho.
*Macrogol 6000 é um nome na Farmacopeia Japonesa. Sua massa molecular média é de aproximadamente 8300. Portanto, é diferente do Macrogol 6000 na Farmacopeia Europeia (Farm. Eur.) ou Polietilenoglicol 6000 no *US National Formulary* (NF), cuja massa molecular média é de 6000; é equivalente ao Macrogol 8000 na Farm. Eur. e Polietilenoglicol 8000 na NF.

1. INDICAÇÕES
INZELM é indicado para o tratamento de doenças ácido-pépticas:
- Tratamento de úlcera gástrica (UG);
- Tratamento de úlcera duodenal (UD);
- Tratamento de esofagite de refluxo (ER) (esofagite erosiva EE) em todas as classificações de LA (A-D);
- Tratamento de manutenção de esofagite de refluxo (esofagite erosiva) em pacientes com recidivas e recaídas repetidas da condição;
- Prevenção de recidiva de úlcera gástrica ou úlcera duodenal durante administração de baixas doses de ácido acetilsalicílico;
- Prevenção de recidiva de úlcera gástrica ou úlcera duodenal durante a administração de anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs).

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA
Estudos Clínicos
A eficácia de vonoprazana foi demonstrada em diversos estudos clínicos em várias indicações, incluindo UG, UD, ER e prevenção de UG/UD durante administração de dose baixa de ácido acetilsalicílico ou AINE. A eficácia clínica dos estudos de Fase 2 e 3 concluídos está resumida na Tabela 2. Estes dados estão divididos em categorias com base na indicação específica, incluindo UG, UD, RE e prevenção de úlcera gástrica ou duodenal durante a administração de baixa dose de ácido acetilsalicílico ou AINE.[15]
Os principais critérios de inclusão dos estudos clínicos de Fase 3 com vonoprazana em pacientes japoneses são descritos na Tabela 1 abaixo:

Tabela 1. Visão geral dos principais critérios de inclusão dos estudos clínicos fases 2 e 3 completos com vonoprazana em pacientes japoneses

Nome do estudo / desenho	Descrição do estudo/desfecho	Principais critérios de inclusão
ER (EE) (cicatrização)		
CCT-002: Fase 3 em EE	Taxa de cicatrização em EE em 8 semanas	Pacientes com ER endoscopicamente confirmada (EE) da Classificação de LA (A-D).

Nome do estudo / desenho	Descrição do estudo/desfecho	Principais critérios de inclusão
CCT-003: Fase 3 em EE (período de tratamento)	Taxa de cicatrização em EE em 8 semanas	Pacientes com ER endoscopicamente confirmada (EE) da Classificação de LA (A-D).
RE (EE) (manutenção)		
CCT-003: Fase 3 manutenção em EE (período de manutenção)	Taxa de recorrência em EE	Pacientes que completaram com sucesso o estudo de cicatrização da ER (EE) com cicatrização endoscópica da ER (EE) definida como confirmação endoscópica da mucosa em Grau O pela Classificação de LA.
OCT-001: Fase 3 em EE	Taxa de recorrência em EE	Pacientes que completaram com sucesso o estudo de cicatrização da EE com cicatrização endoscópica da EE definida como confirmação endoscópica da mucosa em Grau O pela Classificação de LA.
Úlcera gástrica		
CCT-101: Fase 3 em UG	Taxa de cicatrização da úlcera em 8 semanas	Pacientes com pelo menos 1 úlcera gástrica com revestimento branco de pelo menos 5 mm de largura, endoscopicamente confirmado no início do período de tratamento.
Úlcera Duodenal		
CCT-102: Fase 3 em UD	Taxa de cicatrização da úlcera em 6 semanas	Pacientes com pelo menos 1 úlcera duodenal com revestimento branco de pelo menos 5 mm de largura, endoscopicamente confirmado no início do período de tratamento.
Prevenção de recidiva de úlcera durante administração de AINE		
CCT-301: Fase 3 em pacientes com úlcera cicatrizada recebendo AINEs	Taxa de recorrência da úlcera em 24 semanas	• Pacientes que necessitaram de terapia de manutenção com um AINE oral durante o período de tratamento para o tratamento da dor associada a uma doença crônica (por exemplo, artrite reumatoide, osteoartrite). • Pacientes que preencheram os critérios (a) e/ou (b) abaixo como resultado de exames endoscópicos de estômago e/ou duodeno. a. Cicatrizes endoscópicas de úlcera (neste estudo, definidas como mucosa regenerativa, convergência de dobras, deformação da parede, etc) b. Úlceras (defeitos da mucosa com revestimento branco de 3 mm ou mais) ou cicatrizes de úlcera endoscopicamente confirmadas antes do exame endoscópico realizado no dia da randomização
OCT-301: Fase 3 em pacientes com úlcera cicatrizadas recebendo AINEs (extensão)	Taxa de recorrência da úlcera	• Pacientes que necessitaram de terapia de manutenção com um AINE oral durante o período de tratamento para o tratamento da dor associada a uma doença crônica (por exemplo, artrite reumatoide, osteoartrite). • Pacientes que preencheram os critérios (a) e/ou (b) abaixo como resultado de exames endoscópicos de estômago e/ou duodeno. a. Cicatrizes endoscópicas de úlcera (neste estudo, definidas como mucosa regenerada, convergência de dobras, deformação da parede, etc.) b. Úlceras (defeitos da mucosa com revestimento branco de 3 mm ou mais) ou cicatrizes de úlcera endoscopicamente confirmadas antes do exame endoscópico realizado no dia da randomização
Prevenção de recidiva de úlcera durante administração de baixa dose de ácido acetilsalicílico		

Nome do estudo / desenho	Descrição do estudo/desfecho	Principais critérios de inclusão
CCT-302	Taxa de recorrência da úlcera em 24 semanas	Pacientes que necessitaram de administração oral contínua de ácido acetilsalicílico em baixas doses durante o período de tratamento para prevenção da formação de trombo ou êmbolo relacionado a uma doença crônica (doença cardíaca isquêmica, doença cerebrovascular, etc.)
OCT-302 (extensão)	Taxa de recorrência da úlcera	Pacientes que necessitaram de administração oral contínua de ácido acetilsalicílico em baixas doses durante o período de tratamento para prevenção da formação de trombo ou êmbolo relacionado a uma doença crônica (doença cardíaca isquêmica, doença cerebrovascular, etc.)

Após a administração de vonoprazana na dose de 10 mg ou 20 mg em homens adultos sadios por 7 dias, pH 4 HTR (pH 4, razão do tempo de manutenção – HTR: *holding time ratio*) (percentual do tempo no qual o pH é mantido a um nível ≥ 4 em 24 horas) foi 63 ± 9% e 83 ± 17% respectivamente [16].
Um estudo farmacodinâmico aberto de Fase 1 para investigar o efeito ácido-inibitório de 20 mg de vonoprazana comparada com 20 mg de esomeprazol ou 10 mg de rabeprazol sódico em homens sadios demonstrou que o efeito ácido-inibitório de vonoprazana foi maior do que do esomeprazol ou rabeprazol [17]. Após todos os tratamentos, a média dos HTRs pH 4 em 24 horas aumentou do Basal para o Dia 1 e do Dia 1 para o Dia 7. A média dos HTRs pH 4 foi maior após a administração de vonoprazana no Dia 1 do que após a administração de esomeprazol ou rabeprazol no Dia 7. As médias dos HTRs pH 4 para vonoprazana e rabeprazol no basal foram ambas 8,9%, e no Dia 1 e no Dia 7 foram 84,16% vs 26,29%, e 93,79% vs 65,09%, respectivamente.

Tabela 2. Visão Geral da Eficácia Clínica de vonoprazana e Comparadores nos Estudos de Fase 2 e 3 Concluídos em pacientes japoneses

Nome do Estudo/Desenho	Dose(s) de vonoprazana	Comparador	Duração (semanas)	Desfechos de Eficácia	Resultados de Eficácia
ER (EE) (cicatrização)					
CCT-001: Fase 2 variação de dose em EE[18]	5 mg (n=143), 10 mg (n=133), 20 mg (n=144), 40 mg (n=134)	Lansoprazol 30 mg (n=132)	8	Taxa de cicatrização EE em 4 semanas	Não inferior a lansoprazol em todas as doses Taxas de cicatrização EE: vonoprazana 5 mg 92,3%, 10 mg 92,5%, 20 mg 94,4%, 40 mg 97,0%; lansoprazol 30 mg 93,2%
CCT-002: Fase 3 em EE[19]	20 mg (n=205)	Lansoprazol 30 mg (n=199)	8	Taxa de cicatrização EE em 8 semanas	Não inferior a lansoprazol: 99,0% vs 95,5% (p<0,0001)
CCT-003: Fase 3 em EE (período de tratamento)[20]	20 mg (n=621)	N/A	8	Taxa de cicatrização EE durante período de tratamento	Taxa de cicatrização EE 98,9%
EE (manutenção)					
CCT-003: Fase 3 manutenção em EE (período de manutenção) [20,21]	10 mg (n=197), 20 mg (n=201)	Lansoprazol 15 mg (n=196)		Taxa de recidiva EE	Não inferior a lansoprazol em ambas as doses: 10 mg 2,5% vs 12,2% (p<0,0001) 20 mg 1,0% vs 12,2% (p<0,0001)

Nome do Estudo/Desenho	Dose(s) de vonoprazana	Comparador	Duração (semanas)	Desfechos de Eficácia	Resultados de Eficácia
OCT-001: Fase 3 em EE[22]	10 mg (n=149), 20 mg (n=145)	N/A	52	Taxa de recidiva EE	Nenhuma diferença significante observada entre os grupos de tratamento Taxa de recidiva vonoprazana 10 mg vs 20 mg: Semana 12 3,4% vs 2,8%; Semana 24 6,0% vs 4,1%; Semana 36 6,7% vs 6,9%; Semana 52 9,4% vs 9,0%
Úlcera gástrica					
CCT-101: Fase 3 em UG[23]	20 mg (n=231)	Lansoprazol 30 mg (n=225)	8	Taxa de cicatrização de úlcera em 8 semanas	Não inferior ao lansoprazol: 93,5% vs 93,8% (p=0,011)
Úlcera duodenal					
CCT-102: Fase 3 em UD[24]	20 mg (n=178)	Lansoprazol 30 mg (n=180)	6	Taxa de cicatrização de úlcera em 6 semanas	A não inferioridade ao lansoprazol não foi confirmada no Conjunto de análise completa (FAS) (p=0,0654) Não inferioridade confirmada no PPS (per protocol set)
Prevenção de recidiva de úlcera com AINE					
CCT-301: Fase 3 em pacientes com úlcera cicatrizada recebendo AINEs[25]	10 mg (n=209), 20 mg (n=203)	Lansoprazol 15 mg (n=199)	24	Taxa de recidiva de úlcera em 24 semanas	Não inferioridade ao lansoprazol com ambas as doses: 10 mg 3,3% vs 5,5% (p<0,0001) 20 mg 3,4% vs 5,5% (p<0,0001)
OCT-301: Fase 3 em pacientes com úlcera cicatrizada recebendo AINEs (extensão)[26]	10 mg (n=209), 20 mg (n=203)	Lansoprazol 15 mg (n=199)	28-80	Taxa de recidiva de úlcera	Taxas de recidiva de úlcera foram menores em todas as visitas nos grupos vonoprazana do que no grupo lansoprazol vonoprazana 10 mg vs 20 mg vs lansoprazol 15 mg Semana 52 3,8% vs 5,4% vs 7,0% Semana 76 3,8% vs 5,9% vs 7,5% Semana 104 3,8% vs 5,9% vs 7,5%
Prevenção de recidiva de úlcera com baixa dose de ácido acetilsalicílico					
CCT-302[27]	10 mg (n=197), 20 mg (n=196)	Lansoprazol 15 mg (n=213)	24	Taxa de recidiva de úlcera em 24 semanas	Não inferioridade ao lansoprazol com ambas as doses: 10 mg 0,5% vs 2,8% (p<0,0001) 20 mg 1,5% vs 2,8% (p<0,0001)
OCT-302 (extensão)[28]	10 mg (n=197), 20 mg (n=196)	Lansoprazol 15 mg (n=213)	28-80	Taxa de recidiva de úlcera	Taxa de recidiva numericamente menor nos grupos vonoprazana do que no grupo lansoprazol Taxa foi significantemente menor no grupo vonoprazana 10 mg do que no grupo

Nome do Estudo/Desenho	Dose(s) de vonoprazana	Comparador	Duração (semanas)	Desfechos de Eficácia	Resultados de Eficácia
					lansoprazol 15 mg nas Semanas 76 e 104 (p=0,0356 para cada)

LDA= baixas doses de ácido acetilsalicílico, N/A= não avaliado, PPS= conjunto pelo protocolo;
EE = Esofagite Erosiva = Esofagite por Refluxo (ER).

Referências Bibliográficas:
15) TAK-438 Investigator's brochure Edition 6. 02 February 2015. Takeda development Center or current issue.
16) TAK-438/CPH-002 (Japan): Safety, PK, and PD of TAK-438 in healthy Japanese male subjects: TAK-438 Investigator's Brochure. Edition 6. 02 February 2015. Takeda.
17) TAK-438/CPH-010 (Japan): Acid-inhibitory effect of TAK-438 in comparison with esomeprazole or rabeprazole sodium: TAK-438 Investigator's Brochure Edition 6. 02 February 2015. Takeda Development Center or current issue.
18) TAK-438/CCT-001 (Japan): Phase 2, randomized, double-blind, parallel-group, 5 group comparison, multicenter, dose ranging study to compare the dose-response relationship for the efficacy and safety of TAK-438 (5, 10, 20, and 40 mg QD for 8 weeks) with lansoprazole (30 mg QD) in patients with EE graded as A to D by the Los Angeles (LA) Classification Grading System: TAK-438 Investigator's Brochure Edition 6. 02 February 2015. Takeda Development Center or current issue.
19) TAK-438/CCT-002 (Japan): Safety (endoscopically confirmed recurrence rate of EE) and efficacy of TAK-438 in patients with EE aged ≥20y: TAK-438 Investigator's Brochure Edition 6. 02 February 2015. Takeda Development Center or current issue.
20) TAK-438/CCT-003 (Japan): Efficacy and safety (endoscopically confirmed recurrence rate of EE after 24 weeks of maintenance) in patients with healed EE aged ≥20y: TAK-438 Investigator's Brochure Edition 6. 02 February 2015. Takeda Development Center or current issue.
21) TAK-438/OCT-003: Efficacy and safety (endoscopically confirmed recurrence rate of EE after 24 weeks of maintenance) in patients with healed EE aged ≥20y: TAK-438 Investigator's Brochure Edition 6. 02 February 2015. Takeda Development Center or current issue.
22) TAK-438/OCT-001: Safety and efficacy of TAK-438 in patients with healed EE aged ≥20y: TAK-438 Investigator's Brochure Edition 6. 02 February 2015. Takeda Development Center or current issue.
23) TAK-438/CCT-101 (Japan): Efficacy and safety (endoscopic healing rate of GU over 8 weeks) in patients with GU aged ≥20y: TAK-438 Investigator's Brochure Edition 6. 02 February 2015. Takeda Development Center or current issue.
24) TAK-438/CCT-102 (Japan): Efficacy and safety (endoscopic healing rate of DU over 6 weeks) in patients with GU aged ≥20y: TAK-438 Investigator's Brochure Edition 6. 02 February 2015. Takeda Development Center or current issue.
25) TAK-438/CCT-301 (Japan): Efficacy (recurrence rate of GU/DU within 24 weeks) and safety in patients aged ≥20y who are receiving long-term NSAIDs: TAK-438 Investigator's Brochure Edition 6. 02 February 2015. Takeda Development Center or current issue.
26) TAK-438/OCT-301 (Japan): Extension of CCT-301: maintenance of efficacy: TAK-438 Investigator's Brochure Edition 6. 02 February 2015. Takeda Development Center or current issue.
27) TAK-438/CCT-302: Efficacy (recurrence rate of GU/DU within 24 weeks) and safety in patients aged ≥20y who are receiving long-term aspirin: TAK-438 Investigator's Brochure Edition 6. 02 February 2015. Takeda Development Center or current issue.
28) TAK-438/OCT-302 (Japan): Efficacy (recurrence rate of GU/DU within 24 weeks) and safety in patients aged ≥20y who are receiving long-term aspirin: TAK-438 Investigator's Brochure Edition 6. 02 February 2015. Takeda Development Center or current issue.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

Em resumo, o efeito ácido-inibitório de vonoprazana foi potente e rápido, sendo evidente logo após a primeira administração e foi sustentado durante um tratamento de 7 dias. Além disso, a rapidez do início foi dose dependente, em que doses mais elevadas tiveram claramente um efeito precoce em relação ao pH, quando comparadas com doses menores.

Mecanismo de Ação

Vonoprazana é um bloqueador ácido competitivo de potássio (PCAB) e inibe a H+, K+-ATPase de forma reversível e competitiva ao potássio. Não necessita de ativação por ácido. Vonoprazana é uma base forte com uma alta afinidade para a bomba de ácido das células gástricas, inibindo assim a produção de ácido gástrico.

Efeitos séricos da gastrina e do pepsinogênio
O aumento das concentrações séricas de gastrina e pepsinogênio são respostas fisiológicas ao tratamento com terapia de supressão ácida, incluindo a vonoprazana. O aumento das concentrações séricas de gastrina e de pepsinogênio foram relatados com uma incidência maior nos grupos de tratamento com vonoprazana em comparação com os grupos de tratamento com lansoprazol. As concentrações séricas de gastrina e pepsinogênio retornaram ao valor basal ao longo do tempo após a interrupção da vonoprazana. O aumento na concentração sérica de gastrina ocorreu no início do tratamento com vonoprazana e permaneceu estável durante o restante do tratamento.

Propriedades Farmacocinéticas
Após 7 dias com doses repetidas uma vez ao dia de vonoprazana a 10 - 40 mg, em homens adultos sadios, $ASC_{t,ss}$ e $C_{max,ss}$ aumentaram de modo significantemente maior do que proporcional à dose. O estado de equilíbrio foi atingido no dia 3 da administração, uma vez que o nível residual da concentração sanguínea de vonoprazana é constante entre o dia 3 e dia 7 de administração.
Além disso, a vonoprazana não apresenta farmacocinética dependente do tempo. A tabela a seguir demonstra os parâmetros farmacocinéticos da vonoprazana no dia 7 da administração em pacientes japoneses.

Dose	**10 mg**	**20 mg**
$t_{max,ss}$(h)	1,5 (0,75, 3,0)	1,5 (0,75, 3,0)
$C_{max,ss}$(ng/mL)	12,0 ± 1,8	23,3 ± 6,6
$t_{1/2z}$ (h)	7,0 ± 1,6	6,1 ± 1,2
$ASC_{t,ss}$ (h·ng/mL)	79,5 ± 16,1	151,6 ± 40,3

Média ± S.D. de 9 indivíduos ($t_{max,ss}$ é expresso pela mediana (valor mínimo, valor máximo))

A tabela a seguir demonstra os parâmetros farmacocinéticos da vonoprazana no dia 7 da administração em pacientes não japoneses.

Dose	**10 mg**	**20 mg**
t_{max}(h)	1,5 (1,0, 2,0)	1,1 (0,75, 2,0)
C_{max}(ng/mL)	12,2 ± 4,03	26,2 ± 10,69
$t_{1/2z}$ (h)	8,8 ± 3,03	8,6 ± 1,86
$ASC_{\tau,ss}$ (h·ng/mL)	104,9 ± 41,54	195,7 ± 66,00

Média ± S.D. de 9 indivíduos ($t_{max,ss}$ é expresso pela mediana (valor mínimo, valor máximo))

Absorção
A biodisponibilidade absoluta não foi determinada. Os parâmetros farmacocinéticos da vonoprazana após a administração única de vonoprazana a homens adultos sadios na dose de 20 mg em jejum e alimentados são apresentados na tabela abaixo.

Condição da dose	**Em jejum**	**Após a refeição**
$t_{max,ss}$ (h)	1,5 (1,0, 3,0)	3,0 (1,0, 4,0)
$C_{max,ss}$ (ng/mL)	24,3 ± 6,6	26,8 ± 9,6
$t_{1/2z}$ (h)	7,7 ± 1,0	7,7 ± 1,2
ASC_{48}(h·ng/mL)	222,1 ± 69,7	238,3 ± 71,1

Média ± DP de 12 indivíduos ($t_{max,ss}$ é expressa pela mediana (valor mínimo, valor máximo))

Distribuição
A taxa de ligação média é 85,2 a 88,0% quando vonoprazana [14C] na faixa de 0,1 a 10 μg/mL é adicionada ao plasma humano (*in vitro*).

Metabolismo
A vonoprazana é metabolizada principalmente pela enzima hepática metabolizadora de medicamento CYP3A4 e parcialmente por CYP2B6, CYP2C19 e CYP2D6. Vonoprazana também é metabolizada pela sulfotransferase SULT2A1 (*in vitro*). A vonoprazana exibe efeito inibitório dependente do tempo na CYP2B6, CYP2C19 e CYP3A4/5 (*in vitro*). Além disso, a vonoprazana demonstra um efeito indutor leve dependente da concentração na CYP1A2, mas demonstra um pequeno efeito indutor na CYP2B6 e CYP3A4/5 (*in vitro*).

Excreção e Eliminação
Quando o medicamento radiomarcado (15 mg como vonoprazana) é administrado por via oral à homens adultos sadios, 98,5% da radioatividade administrada é excretada na urina e fezes em 168 horas após a administração: 67,4% na urina e 31,1% nas fezes.

Populações Especiais
Função Renal Comprometida
O efeito de distúrbios renais na farmacocinética da vonoprazana foi avaliado em indivíduos com função renal normal, em pacientes com distúrbio renal leve, moderado ou grave e em pacientes com doença renal em estágio terminal (DRET). Quando administrada uma dose única de 20 mg de vonoprazana, o ASC_{∞} foi maior de 1,3 a 2,4 vezes e o C_{max} de 1,2 a 1,8 vezes em pacientes com distúrbio renal leve, moderado ou grave em comparação com pacientes com função renal normal, indicando um aumento na exposição à vonoprazana com a redução da função renal. O ASC_{∞} foi maior em 1,3 vezes e o C_{max} em 1,2 vezes em pacientes DRET em comparação com aqueles com função renal normal.

Função Hepática Comprometida
O efeito dos distúrbios hepáticos na farmacocinética da vonoprazana foi avaliado em indivíduos com função hepática normal e pacientes com distúrbio hepático leve, moderado ou grave. Quando administrada uma dose única de 20 mg de vonoprazana, o ASC_{∞} foi maior em 1,2 a 2,6 vezes e C_{max} foi maior em 1,2 a 1,8 vezes em pacientes com distúrbio hepático leve, moderado ou grave, em comparação com indivíduos com função hepática normal.

Idade, Gênero, Raça
Vonoprazana não é indicada para uso em pacientes pediátricos. A segurança e eficácia em pacientes com menos de 18 anos de idade não foram estabelecidas.
Não há efeito clinicamente relevante do gênero com vonoprazana.
A análise de sensibilidade étnica baseada nos princípios E5 da Conferência Internacional de Harmonização (*International Conference for Harmonization* - ICH) foi conduzida para avaliar se as propriedades moleculares da vonoprazana eram sensíveis às diferenças dos fatores étnicos e se o diagnóstico, a prática médica, as opções de tratamento e outros fatores epidemiológicos para as desordens relacionadas ao ácido variariam dramaticamente em áreas diferentes do Japão. Concluiu-se que vonoprazana é insensível às diferenças de fatores étnicos.

Interações Medicamentosas
Por favor, veja a seção 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS.

Dados de Segurança Não Clínica
Carcinogênese
A vonoprazana foi não carcinogênica em um estudo de carcinogenicidade de longa duração em camundongos administrados com uma dose diária por gavagem oral por até 2 anos a 6, 20, 60 e 200 mg/kg/dia. Tumores relacionados com o tratamento, referente a farmacologia exagerada ou especificidade de espécie foram observados no estômago e fígado. No estômago, tumores benignos e malignos de célula neuroendócrina foram observados em ≥20 (machos) e ≥60 (fêmeas) mg/kg/dia e ≥6 (machos) e ≥60 (fêmeas) mg/kg/dia, respectivamente. No fígado, incidências aumentadas de adenoma e carcinoma hepatocelular foram observadas em ≥20 (machos) e ≥60 (fêmeas) mg/kg/dia e em ≥60 (machos) e 200 (fêmeas) mg/kg/dia, respectivamente. Hiperplasia de células neuroendócrinas e tumores associados no estômago podem ser devidos à hipergastrinemia como uma consequência da inibição da secreção do ácido gástrico. Os tumores hepatocelulares são achados prováveis específicos de roedores que são atribuídos à indução prolongada de enzimas hepáticas metabolizadoras de medicamento. O NOAEL foi <6 mg/kg/dia.
A vonoprazana foi não carcinogênica em um estudo de carcinogenicidade de longa duração em ratos administrados via gavagem oral a 5, 15, 50 e 150 mg/kg/dia. Tumores relacionados com o tratamento, referente com farmacologia exagerada ou especificidade da espécie, foram observados no estômago e fígado. No estômago, tumores benignos e malignos de célula neuroendócrina foram observados em ≥5 mg/kg/dia exceto para tumor maligno neuroendócrino a 50 mg/kg/dia (machos). Em algumas situações nos tumores benignos e malignos de células neuroendócrinas, as células tumorais demonstraram a alteração eosinofílica, mas estes tumores também foram considerados como sendo de origem de célula neuroendócrina. No fígado, incidências aumentadas de adenoma e carcinoma hepatocelular foram observadas em ≥50 mg/kg/dia, exceto para carcinoma hepatocelular a 50 mg/kg/dia (fêmeas). Achados de tumores no estômago e fígado são considerados como sendo devidos à hipergastrinemia como uma consequência da inibição de secreção de ácido gástrico e indução específica em roedores de enzimas hepáticas metabolizadoras de medicamento, respectivamente. A ocorrência de 4 tumores hepatocolangiocelular a ≥50 mg/kg/dia (machos) foi considerada como sendo relacionada com o tratamento porque foram avaliados como sendo associados com a indução de tumor hepatocelular, mas a comparação pareada não demonstrou um efeito estatisticamente significante.

Mutagênese
A vonoprazana não exibiu qualquer atividade mutagênica ou clastogênica no teste de Ames *in vitro*, ensaio de aberração cromossômica em mamíferos *in vitro*, e ensaio de micronúcleos em ratos *in vivo*.

Toxicologia Reprodutiva
Quando administrado diariamente por gavagem oral a ratos machos e fêmeas, não houve efeitos na análise de espermatozoides, ciclos estrais ou número de corpos lúteos observados em doses até 300 mg/kg/dose. Os machos foram administrados com vonoprazana antes e durante o acasalamento e fêmeas administradas por 2 semanas antes do acasalamento até o Dia de Gestação (DG) 6. O NOAEL para a toxicidade geral em machos e fêmeas foi 30 mg/kg/dia e ≥300 mg/kg/dia para função reprodutiva e desenvolvimento embrionário inicial.

4. CONTRAINDICAÇÕES
INZELM está contraindicado para pacientes que apresentam hipersensibilidade ao princípio ativo ou a qualquer um dos excipientes do medicamento.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES
Hepatotoxicidade
Anormalidades da função hepática, incluindo lesão hepática, foram reportadas em estudos clínicos. Relatos de pós-comercialização também foram recebidos de pacientes tratados com INZELM, muitos dos quais ocorrendo logo após o início do tratamento. A descontinuação de INZELM é recomendada em pacientes com evidência de anormalidades da função hepática ou naqueles que desenvolverem sinais ou sintomas sugestivos de disfunção hepática.

Elevação do pH intragástrico
A administração de INZELM resulta na elevação do pH intragástrico, assim, não é recomendada a administração conjunta com medicamentos cuja absorção é dependente do pH intragástrico ácido.

Mascaramento de Sintomas Associados à Malignidade Gástrica
A malignidade gástrica pode apresentar sintomas associados a distúrbios relacionados ao ácido que inicialmente respondem a medicamentos que elevam o pH gástrico. Uma resposta sintomática ao INZELM não exclui a presença de malignidade gástrica.

Diarreia associada a *Clostridium difficile*, incluindo colite pseudomembranosa
Medicamentos que elevam o pH gástrico podem estar associados a um risco aumentado de infecção gastrointestinal por *Clostridium difficile*. Se dor abdominal e diarreia frequente ocorrerem, medidas apropriadas, incluindo a descontinuação do tratamento, devem ser tomadas.

Fratura óssea
Um aumento do risco de fraturas relacionadas à osteoporose no quadril, punho ou coluna vertebral, predominantemente em idosos ou na presença de outros fatores de risco conhecidos, tem sido relatado com o uso de inibidores da bomba de prótons, especialmente com o uso de altas doses por um longo período (mais de 1 ano). O mecanismo não é claro e é provável que seja multifatorial.

Interferência com testes laboratoriais
O aumento do nível de Cromogranina A (CgA) pode interferir nas investigações de tumores neuroendócrinos. Para evitar esta interferência, o tratamento com INZELM deve ser interrompido 4 semanas antes das medições de CgA.

Efeitos na Capacidade de Dirigir Veículos ou Operar Máquinas
A influência de INZELM na capacidade de dirigir ou usar máquinas não é conhecida.

Uso durante a gravidez
Nenhum estudo clínico foi realizado até o momento para avaliar INZELM em mulheres grávidas.
Em um estudo de toxicologia em ratos, a toxicidade embriofetal foi observada após a exposição de mais do que aproximadamente 28 vezes da exposição (ASC) na dose clínica máxima (40 mg/dia) de vonoprazana. Como uma precaução, INZELM não deve ser administrado a mulheres que estão ou possam estar grávidas, a menos que o benefício terapêutico esperado seja considerado como superior a qualquer possível risco.

Uso durante a lactação
Dados de estudos clínicos indicam que INZELM está presente no leite materno humano em quantidades muito baixas. Não há dados sobre os efeitos de INZELM na criança amamentada ou sobre os efeitos na produção de leite. Os benefícios do aleitamento materno para o desenvolvimento e a saúde devem ser considerados juntamente com a necessidade clínica da mãe de usar INZELM e quaisquer possíveis efeitos adversos na criança amamentada, causados por INZELM ou pela condição materna subjacente.

Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano. O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião-dentista.

Categoria C de Risco na Gravidez - Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Atenção: INZELM 10 mg contém os corantes óxido de titânio e óxido de ferro amarelo. INZELM 20 mg contém os corantes óxido de titânio e óxido de ferro vermelho.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Vonoprazana e claritromicina

Homens adultos sadios receberam uma dose única de vonoprazana (40 mg), 30 minutos após o café da manhã no dia 1 e dia 8 e com doses repetidas de 500 mg de claritromicina (potência) 2 vezes ao dia 30 minutos antes do café da manhã e do jantar nos dias 3 - 9. O ASC_{∞} e C_{max} da vonoprazana aumentaram em 1,6 vezes e 1,4 vezes, respectivamente, quando administrada concomitantemente com claritromicina em comparação com aqueles de vonoprazana administrada isolada.

Vonoprazana, amoxicilina e claritromicina

O estudo de interação medicamentosa em homens adultos sadios que receberam duas vezes ao dia 20 mg de vonoprazana, 750 mg de amoxicilina (potência) e 400 mg de claritromicina (potência) concomitantemente por 7 dias não demonstrou efeito na farmacocinética de amoxicilina inalterada, no entanto, ASC_{12} e C_{max} da vonoprazana aumentaram em 1,8 vezes e 1,9 vezes, respectivamente, e ASC_{12} e C_{max} da claritromicina inalterada aumentou em 1,5 vezes e 1,6 vezes, respectivamente.

Vonoprazana, amoxicilina e metronidazol

O estudo de interação medicamentosa em homens adultos sadios que receberam duas vezes ao dia 20 mg de vonoprazana, 750 mg de amoxicilina (potência) e 250 mg de metronidazol concomitantemente por 7 dias demonstrou pequena diferença na farmacocinética da vonoprazana, quando administrada isolada ou como terapia tripla. Nenhuma diferença foi observada na farmacocinética do metronidazol ou da amoxicilina quando administrados isolados ou como terapia tripla.

Vonoprazana e dose baixa de ácido acetilsalicílico e AINEs

O estudo de interação medicamentosa em homens adultos sadios que receberam 40 mg de vonoprazana e 100 mg de ácido acetilsalicílico ou AINE (60 mg de loxoprofeno sódico, 25 mg de diclofenaco sódico ou 10 mg de meloxicam) concomitante não demonstrou um efeito claro da dose baixa de ácido acetilsalicílico ou AINE na farmacocinética da vonoprazana e da vonoprazana na farmacocinética de baixas doses de ácido acetilsalicílico ou AINEs.

Vonoprazana e midazolam

O estudo de interação medicamentosa em 20 indivíduos adultos sadios do sexo masculino e feminino que receberam dose oral única de 2 mg de xarope de midazolam nos dias 1 e 9 e 20 mg de vonoprazana duas vezes ao dia no 2º ao 10º dia mostrou que os valores de C_{max} e ASC_{∞} do midazolam plasmático em estado estacionário foram 93% e 89% maiores, respectivamente, do que quando o midazolam foi administrado isoladamente. Da mesma forma, valores de C_{max} e ASC do 1-hidroximidazolam (metabólito principal e ativo do midazolam mediado pela CYP3A4) plasmático em estado estacionário foram 25-37% mais elevados do que quando o midazolam foi administrado sozinho. Uma vez que a exposição sistêmica ao midazolam aumentou menos de 2 vezes quando coadministrado com vonoprazana via oral, a vonoprazana é classificada como um inibidor fraco do CYP3A4.

Interação com outros medicamentos e outras formas de interação

A administração da vonoprazana resulta na elevação do pH intragástrico, sugerindo que possa interferir na absorção de medicamentos onde o pH gástrico é um determinante importante da biodisponibilidade oral; portanto, o uso de vonoprazana não é recomendado com alguns destes medicamentos cuja absorção é dependente do pH intragástrico ácido, como atazanavir e nelfinavir, devido à redução significativa na sua biodisponibilidade.

A vonoprazana é metabolizada principalmente pela enzima metabolizadora de medicamento CYP3A4 e parcialmente pelas CYP2B6, CYP2C19 e CYP2D6.

Com inibidores fortes de CYP3A4, por exemplo, claritromicina, a concentração sanguínea da vonoprazana pode aumentar. Foi reportada que a concentração sanguínea da vonoprazana aumentou com o uso concomitante de claritromicina em 1,5 vezes, mas nenhum ajuste de dose da vonoprazana é considerado necessário.

A administração concomitante da vonoprazana com o esquema antibiótico de claritromicina e amoxicilina aumentou as concentrações da vonoprazana em até 1,9 vezes. Nenhum aumento foi observado com o esquema antibiótico metronidazol e amoxicilina. Nenhum ajuste de dose da vonoprazana é considerado necessário.

A coadministração de midazolam (um substrato sensível da CYP3A4) com doses múltiplas de vonoprazana aumentou a concentração sanguínea de midazolam 1,9 vezes em indivíduos sadios. Atenção é recomendada quando a vonoprazana é coadministrada com outros substratos sensíveis da CYP3A4, especialmente aqueles que possuem um índice terapêutico estreito.

Efeito informado por modelos indutores da CYP3A na vonoprazana: A vonoprazana é um substrato da CYP3A. Os efeitos de um indutor forte ou moderado de CYP3A4 na exposição de vonoprazana administrada por via oral foram avaliados usando simulações com um modelo farmacocinético de base fisiológica (PBPK). Prevê-se que as exposições à

vonoprazana sejam 80% menores quando coadministrada com um forte indutor da CYP3A4, como a rifampicina, e 50% menor quando coadministrada com um indutor moderado da CYP3A4, como o efavirenz. O uso concomitante de indutores fortes ou moderados da CYP3A com vonoprazana deve ser evitado.

Não houve efeitos clinicamente significantes de baixas doses de ácido acetilsalicílico ou AINEs na farmacocinética da vonoprazana. O efeito na atividade inibitória de agregação plaquetária do ácido acetilsalicílico não foi considerado como clinicamente significante.

Não há dados de interação específicos com medicamentos à base de plantas e álcool.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Armazenar em temperatura ambiente (de 15ºC a 30ºC).
INZELM comprimido revestido tem validade de 36 meses a partir da data de sua fabricação.
Após partido, INZELM 20 mg é válido por 14 dias.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.
Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Os comprimidos revestidos de INZELM 10 mg são ovais, de cor amarelo claro e com impressão "B217" em um lado.
Os comprimidos revestidos de INZELM 20 mg são ovais, de cor vermelho claro, com sulco em ambos os lados e com impressão "B218" em um lado.
Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Adultos
Úlcera gástrica
A dose usual é de 20 mg de INZELM uma vez ao dia. A administração deve ser limitada a 8 semanas.

Úlcera duodenal
A dose usual é de 20 mg de INZELM uma vez ao dia. A administração deve ser limitada a 6 semanas.

Esofagite de refluxo (esofagite erosiva)
A dose usual é de 20 mg de INZELM uma vez ao dia. A administração deve ser limitada a 4 semanas. No entanto, quando o efeito for insuficiente, o tratamento pode ser continuado por até 8 semanas. Além disso, para a manutenção da cicatrização da esofagite de refluxo em pacientes com recidivas e recaídas repetidas da condição, uma dose de 10 mg é administrada uma vez ao dia; no entanto, quando a eficácia for inadequada, uma dose de 20 mg pode ser administrada uma vez ao dia. Nos estudos clínicos, INZELM foi utilizado por até 52 semanas.

Prevenção de recidiva de úlcera gástrica ou úlcera duodenal durante administração de baixa dose de ácido acetilsalicílico
A dose usual é de 10 mg de INZELM uma vez ao dia**.** Nos estudos clínicos, INZELM foi utilizado por até 80 semanas.

Prevenção de recidiva de úlcera gástrica ou úlcera duodenal durante administração AINE
A dose usual é de 10 mg de INZELM uma vez ao dia. Nos estudos clínicos, INZELM foi utilizado por até 80 semanas.

A dose máxima de INZELM por dia é de 20 mg/dia para UG, UD e RE (EE) e 10 mg/dia para prevenção da recorrência de UG ou UD durante a administração de baixas doses de ácido acetilsalicílico e para prevenção da recorrência de UG ou UD durante a administração de AINE.

Método de Administração
INZELM pode ser administrado independente da refeição ou do horário da refeição.

Populações Especiais de Pacientes
Pacientes Idosos
Como as funções fisiológicas, como função hepática ou renal, são diminuídas em pacientes idosos no geral, INZELM deve ser administrado com cautela. (Consulte abaixo em "Função Renal Comprometida" e "Função Hepática Comprometida".)

Pacientes Pediátricos
INZELM não é indicado para uso em pacientes pediátricos. A segurança e eficácia em pacientes com menos de 18 anos de idade não foram estabelecidas.

Função Renal Comprometida
INZELM deve ser administrado com cautela em pacientes com distúrbios renais, uma vez que pode ocorrer um atraso na excreção da vonoprazana, podendo resultar em um aumento na sua concentração sanguínea.

Função Hepática Comprometida
INZELM deve ser administrado com cautela em pacientes com distúrbios hepáticos, uma vez que pode ocorrer um atraso no metabolismo e excreção da vonoprazana, podendo resultar em um aumento na sua concentração sanguínea.

INZELM 10 mg: Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.
INZELM 20 mg pode ser partido. Este medicamento não deve ser aberto ou mastigado. A parte não utilizada do comprimido deve ser guardada na embalagem original e administrada no prazo máximo de 14 dias.

9. REAÇÕES ADVERSAS

A seguinte convenção é usada para a classificação da frequência de uma reação adversa medicamentosa (RAM) e é baseada nas diretrizes do *Council for International Organizations of Medical Sciences* (CIOMS): muito comum (≥ 1/10); comum (≥ 1/100 a < 1/10); incomum (≥ 1/1.000 a < 1/100); raro (≥ 1/10.000 a < 1/1.000); muito raro (< 1/10.000).

Dados de Estudos Clínicos
Dados de estudos clínicos para reações adversas esperadas são baseados na análise agrupada de segurança de estudos, incluindo: cicatrização EE (CCT-001 e CCT-002), terapia de manutenção EE (CCT-003 e OCT-001), cicatrização UG (CCT-101), cicatrização UD (CCT-102), prevenção de recidiva de úlcera péptica associada com o uso de AINE (CCT-301, OCT-301 e OCT-303) e prevenção de recidiva de úlcera péptica associada com o uso de LDA (CCT-302, OCT-302 e OCT-304).

Tabela 3. Reações adversas com INZELM nos estudos clínicos

Frequência/Classe de Sistema de Órgãos	Muito comum	Comum	Incomum
Distúrbios gastrointestinais		Diarreia Constipação	Náusea Distensão abdominal
Investigações			Gama-glutamil transferase aumentada Aspartato transaminase (AST) aumentada Teste de função hepática anormal Alanina transaminase (ALT) aumentada

Relatos de pós-comercialização
A seguir está uma lista de RAMs que foram observadas após a comercialização e não são incluídas acima:

Tabela 4. Reações adversas com INZELM no contexto após comercialização (frequência não conhecida)

Classe de Sistema de Órgãos	
Distúrbios do sistema imune	Hipersensibilidade ao medicamento (incluindo choque anafilático) Erupção medicamentosa Urticária
Distúrbios gastrointestinais	Flatulência
Distúrbios hepatobiliares	Hepatotoxicidade Icterícia
Distúrbios dos tecidos cutâneos e subcutâneos	*Rash* Eritema multiforme Síndrome de Stevens-Johnson Necrólise epidérmica tóxica
Distúrbios renais e urinários	Nefrite túbulo-intersticial

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Não há experiência de superdose com INZELM. Portanto, sintomas de superdose não são conhecidos.

INZELM não é removido da circulação pela hemodiálise. Se ocorrer superdose, o tratamento deve ser sintomático e de suporte.

Em caso de intoxicação, ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

Registro – 1.0639.0282

Importado e Registrado por:
Takeda Pharma Ltda.
CNPJ 60.397.775/0001-74
Rodovia SP 340 S/N, km 133,5, Jaguariúna-SP, Brasil

Produzido por:
Takeda Pharmaceutical Company Limited
Hikari, Japão

VENDA SOB PRESCRIÇÃO





INZ_0525_1026_VPS

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 05/10/2026.