

FROSIV
(dexlansoprazol sesqui-hidratado)
Viatris Farmacêutica do Brasil Ltda.
Cápsulas duras de liberação retardada
30 e 60 mg

Frosiv
dexlansoprazol sesqui-hidratado

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Nome comercial: FROSIV

Nome genérico: dexlansoprazol sesqui-hidratado

MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA

APRESENTAÇÕES

Cápsulas duras de liberação retardada contendo 30 mg ou 60 mg de dexlansoprazol (como dexlansoprazol sesqui-hidratado).

Embalagens contendo 30 cápsulas duras de liberação retardada.

USO ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 12 ANOS

COMPOSIÇÃO

Cada cápsula dura de liberação retardada contém 30 mg ou 60 mg de dexlansoprazol (como dexlansoprazol sesqui-hidratado).

Excipientes: povidona, sacarose, hidróxido de potássio, talco, etilcelulose, hipromelose, copolímero de ácido metacrílico e acrilato de etila, citrato de trietila, monoestearato de glicerila, polissorbato 80, dióxido de silício, álcool isopropílico e água purificada.

O revestimento da cápsula contém os seguintes ingredientes não medicinais: dióxido de titânio, azul de indigotina, hipromelose, carragenina, cloreto de potássio e água purificada.

A tinta de impressão da cápsula contém a seguinte composição não medicinal: goma laca, álcool etílico, álcool isopropílico, clorobutanol, propilenoglicol, hidróxido de amônio, óxido de ferro preto, hidróxido de potássio e água purificada.

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AO PROFISSIONAL DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Frosiv (dexlansoprazol sesqui-hidratado) é indicado para adultos e adolescentes entre 12 e 17 anos para:

- Cicatrização de todos os graus de esofagite erosiva (EE) por oito semanas.
- Manutenção da cicatrização da esofagite erosiva (EE) e alívio da pirose.
- Tratamento da pirose associada à doença de refluxo gastroesofágico (DRGE) não-erosiva, sintomática por até quatro semanas.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Cicatrização da esofagite erosiva em adultos

A eficácia e a segurança do uso de dexlansoprazol na cicatrização da esofagite erosiva (EE) (graus A-D da classificação de Los Angeles), confirmada endoscopicamente, foram avaliadas em dois estudos multicêntricos, duplo-cegos, randomizados, comparativos com lansoprazol, de 8 semanas de duração. Os pacientes foram randomizados para receberem dexlansoprazol 60 mg uma vez ao dia ou 90 mg uma vez ao dia ou lansoprazol 30 mg uma vez ao dia. Foram excluídos destes estudos pacientes que fossem *H. pylori* positivos ou que tivessem esôfago de Barrett e/ou alterações displásicas definitivas no período basal. A idade média dos 4.092 pacientes admitidos aos estudos foi de 48 anos (variando de 18 a 90 anos), sendo 54% do gênero masculino e 87% caucasianos;

5% negros e 8% de outras etnias. Com base na classificação de Los Angeles, 71% dos pacientes apresentavam antes do tratamento EE graus A e B (leve) e 29% EE graus C e D (moderada a grave). Pela análise de *tabela de vida*, 92,3% a 93,1% dos pacientes apresentaram cicatrização com dexlansoprazol 60 mg/dia, versus 86,1% a 91,5% com lansoprazol 30 mg/dia após oito semanas de tratamento. Em ambos os estudos demonstrou-se não-inferioridade. O teste *log-rank* não estabeleceu superioridade estatística. Os cálculos de *taxas brutas* (não processadas) consideraram como não curados os pacientes que não apresentavam esofagite erosiva cicatrizada documentada endoscopicamente e que descontinuaram prematuramente o tratamento. Com base nos cálculos das *taxas brutas* (não-processadas), as taxas de cicatrização na semana 4 (desfecho secundário) ou na semana 8 (desfecho primário) foram mais elevadas com dexlansoprazol do que com lansoprazol (Tabela 1). O tratamento com dexlansoprazol 60 mg foi não-inferior àquele com lansoprazol 30 mg na semana 8 em ambos os estudos. A superioridade estatística de dexlansoprazol 60 mg em relação ao lansoprazol 30 mg foi estabelecida no primeiro estudo, porém não replicada no segundo estudo.

Tabela 1: Taxas de cicatrização de esofagite erosiva^a – todos os graus:

Estudo	Número de pacientes (N) ^b	Grupo de tratamento (diário)	% de cicatrização Semana 4 ^c	% de cicatrização Semana 8	IC de 95% para a diferença de tratamento (dexlansoprazol – lansoprazol) na semana 8
1	657	Dexlansoprazol 60 mg	70	87	(-1,5; 6,1) ^d
	648	Lansoprazol 30 mg	65	85	
2	639	Dexlansoprazol 60 mg	66	85	(2,2; 10,5) ^d
	656	Lansoprazol 30 mg	65	79	

IC = Intervalo de confiança

^a Com base nas estimativas de *taxa bruta*, os pacientes que não apresentaram EE cicatrizada comprovada por endoscopia e descontinuaram prematuramente foram considerados não curados.

^b Pacientes com ao menos uma endoscopia após o nível basal

^c Desfecho primário de eficácia

^d Demonstrada não-inferioridade em relação ao lansoprazol

Dexlansoprazol 90 mg uma vez ao dia foi estudado e não apresentou nenhum benefício clínico adicional em relação ao dexlansoprazol 60 mg uma vez ao dia.

Manutenção da cicatrização da esofagite erosiva em adultos

Realizou-se um estudo multicêntrico, duplo-cego, randomizado e controlado com placebo em pacientes que concluíram com sucesso um estudo clínico em esofagite erosiva e que apresentaram cicatrização da esofagite confirmada endoscopicamente. A manutenção da cicatrização e o alívio da pirose por um período de 6 meses foi avaliada com dexlansoprazol 30 mg ou 60 mg uma vez ao dia em comparação com placebo. Incluiu-se um total de 445 pacientes com idades variando de 18 a 85 anos (média de 49 anos), com predominância do sexo feminino (52%) e 90% de caucasianos, 5% de negros e 5% de outras etnias. Sessenta e seis por cento dos pacientes tratados com dexlansoprazol 30 mg tiveram a cicatrização mantida ao longo de seis meses, conforme confirmado por endoscopia (vide Tabela 2).

Tabela 2: Taxa de manutenção da cicatrização^a da EE por até 6 meses

Número de pacientes (N) ^b	Grupo de tratamento (dose diária)	Taxa de manutenção (%)
125	Dexlansoprazol 30 mg	66,4 ^c
119	Placebo	14,3

^a Com base em estimativas dos dados brutos, os pacientes que não tiveram recaída endoscopicamente documentada e os pacientes com tratamento prematuramente interrompido foram considerados como tendo uma recaída

^b Pacientes com pelo menos uma endoscopia após o período basal

^c Estatisticamente significativo *versus* placebo

Dexlansoprazol 60 mg uma vez ao dia foi estudado e não apresentou benefício clínico adicional a dexlansoprazol 30 mg uma vez ao dia.

O efeito de dexlansoprazol 30 mg na manutenção do alívio da pirose também foi avaliado. Após a entrada no estudo de manutenção, a pirose com gravidade baixa da maioria dos pacientes foi classificada como inexistente. Dexlansoprazol 30 mg demonstrou uma porcentagem significativamente maior de períodos de 24 horas sem pirose em comparação com placebo durante o período de 6 meses de tratamento (vide Tabela 3). A maioria dos pacientes tratados com placebo descontinuou o tratamento devido a recaída de EE entre dois e seis meses.

Tabela 3: Porcentagem média de períodos de 24 horas livre de pirose no estudo de manutenção da cicatrização da EE						
	Tratamento geral ^a		Mês 1		Mês 6	
Grupo de tratamento (dose diária)	N	Período de 24 horas livre de pirose (%)	N	Período de 24 horas livre de pirose (%)	N	Período de 24 horas livre de pirose (%)
Dexlansoprazol 30 mg	132	96,1 ^b	126	96,7	80	98,3
Placebo	141	28,6	117	28,6	23	73,3

^a Desfecho secundário

^b Estatisticamente significante *versus* placebo

DRGE sintomática Não-Erosiva em adultos

Realizou-se um estudo multicêntrico, duplo-cego, controlado com placebo, randomizado, de 4 semanas de duração em pacientes com diagnóstico de DRGE não-erosiva sintomática feito primariamente pela presença de sintomas. Esses pacientes identificaram a pirose como sintoma primário, apresentaram histórico de pirose por 6 meses ou mais em no mínimo quatro de sete dias imediatamente antes da randomização, sem erosões esofágicas à endoscopia. Entretanto, pacientes com sintomas não relacionados ao ácido podem não ter sido excluídos mediante estes critérios de inclusão. Os pacientes foram randomizados para um dos três grupos de tratamento: dexlansoprazol 30 mg/dia, dexlansoprazol 60 mg/dia ou placebo. Foi admitido ao estudo um total de 947 pacientes com idade entre 18 e 86 anos (média de 48 anos), sendo 71% do sexo feminino; 82% caucasianos, 14% negros e 4% de outras etnias.

Dexlansoprazol 30 mg apresentou porcentagem significativamente mais elevada de dias com ausência de pirose por períodos de 24 horas em relação ao placebo nas quatro semanas de estudo segundo a avaliação do diário do paciente (vide Tabela 4). Dexlansoprazol 60 mg uma vez ao dia também foi avaliado e não proporcionou benefício clínico adicional em relação ao dexlansoprazol 30 mg uma vez ao dia.

Tabela 4: Porcentagens médias de períodos livres de pirose por 24 horas durante 4 semanas de tratamento do estudo de DRGE sintomática não erosiva.

Grupo de tratamento	N	Períodos de 24 horas sem pirose (%)
Dexlansoprazol 30 mg	312	54,9*
Placebo	310	18,5

* Estatisticamente significativo vs placebo, $P < 0,00001$

Uma porcentagem maior de pacientes tratados com dexlansoprazol 30 mg que aquela de tratados com placebo apresentou períodos de 24 horas sem pirose durante as 4 semanas de tratamento. Este resultado foi observado desde os três primeiros dias de tratamento e sustentado por todo o período do estudo (porcentagem de pacientes no dia 3: dexlansoprazol 38% *versus* placebo 15%; no dia 28: dexlansoprazol 63% *versus* placebo 40%).

DRGE pediátrico

O uso de dexlansoprazol em pacientes de 12 a 17 anos de idade é apoiado por evidências de estudos adequados e bem controlados de cápsulas de dexlansoprazol em adultos, com segurança, eficácia e dados farmacocinéticos adicionais de estudos realizados em pacientes pediátricos (12 a 17 anos de idade).

Cicatrização e manutenção da cicatrização da esofagite erosiva e alívio da pirose

Em um estudo clínico multicêntrico de 36 semanas, 62 pacientes de 12 a 17 anos de idade, com histórico de DRGE, por pelo menos três meses, e esofagite erosiva (EE) comprovada endoscopicamente, foram inscritos para avaliar a melhora de EE, a manutenção da cicatrização da EE e o alívio da pirose, seguido por mais 12 semanas sem tratamento.

A mediana de idade foi de 15 anos, com o sexo masculino representando 61% dos pacientes. Com base na Escala de Classificação de Los Angeles, 97% dos pacientes apresentavam EE leve (Graus A e B), e 3% dos pacientes apresentavam EE moderada a grave (Graus C e D) antes do tratamento.

Nas primeiras oito semanas, 62 pacientes foram tratados com dexlansoprazol 60 mg uma vez ao dia para tratamento da EE. Dos 62 pacientes, 58 pacientes completaram o ensaio de oito semanas, e 51 (88%) pacientes alcançaram a cicatrização da EE, conforme confirmado por endoscopia, ao longo de oito semanas de tratamento (Tabela 5).

Tabela 5: Cicatrização da EE na 8ª semana em pacientes pediátricos de 12 a 17 anos de idade	
	Dexlansoprazol 60 mg
Proporção de pacientes randomizados tratados n (%) IC de 95%	51/62 (82%) (70, 91)†
Proporção de pacientes avaliados tratados* n (%) IC de 95%	51/58 (88%) (77, 95)†

* Inclui apenas pacientes submetidos à endoscopia pós-basal.

† São reportados os limites de confiança exatos.

Após as oito semanas iniciais de tratamento, todos os 51 pacientes com cicatrização da EE foram randomizados para receber tratamento com dexlansoprazol 30 mg ou placebo, uma vez ao dia por mais 16 semanas para avaliar a manutenção da cicatrização e a melhora dos sintomas. A manutenção da cicatrização foi avaliada por endoscopia na 24ª semana. Dos 51 pacientes randomizados, 13 pacientes descontinuaram precocemente. Destes, cinco pacientes não foram submetidos à endoscopia pós-basal.

Dezoito dos vinte e dois (82%) pacientes avaliados tratados com dexlansoprazol 30 mg permaneceram recuperados durante o período de tratamento de 16 semanas, conforme confirmado por endoscopia, em comparação com 14 de 24 (58%) no placebo (Tabela 6).

Tabela 6: Manutenção da cicatrização da EE na 24ª semana* em pacientes pediátricos de 12 a 17 anos de idade	
Dexlansoprazol 30 mg	Placebo

Proporção de pacientes randomizados que mantiveram a cicatrização da EE n (%) IC de 95%	18/25 (72%) (51, 88)‡	14/26 (54%) (33, 73)‡
Proporção de pacientes avaliados que mantiveram a cicatrização da EE † n (%) IC de 95%	18/22 (82%) (60, 95)‡	14/24 (58%) (37, 78)‡

* Após 8 semanas de terapia inicial e 16 semanas de terapia de manutenção.

† Inclui pacientes com pelo menos uma endoscopia pós-basal.

‡ São reportados os limites de confiança exatos.

O alívio da pirose foi avaliado em pacientes randomizados durante o período de manutenção de 16 semanas. A porcentagem média de períodos sem pirose de 24 horas foi de 87% para aqueles que receberam 30 mg de dexlansoprazol, em comparação com 68% para aqueles que receberam placebo.

Dos 32 pacientes que mantiveram a cicatrização da EE ao final do período de manutenção de 16 semanas, 27 pacientes (16 tratados com dexlansoprazol e 11 tratados com placebo durante a fase duplo-cego) foram acompanhados por mais 12 semanas sem terapia. Vinte e quatro dos 27 pacientes completaram o período de acompanhamento de 12 semanas.

Um paciente necessitou de tratamento com terapia de supressão de ácido.

Tratamento da DRGE sintomática não-erosiva

Em um estudo multicêntrico aberto, de braço único, 104 pacientes pediátricos de 12 a 17 anos de idade com DRGE sintomática não erosiva foram tratados com dexlansoprazol 30 mg uma vez ao dia, por quatro semanas, para avaliar a segurança e eficácia. Os pacientes tinham um histórico de sintomas de DRGE por pelo menos três meses antes da triagem, relataram pirose em pelo menos três dos sete dias durante a triagem e não apresentavam erosões esofágicas confirmadas por endoscopia. A mediana de idade foi de 15 anos, com o sexo feminino representando 70% dos pacientes. Durante o período de tratamento de quatro semanas, a porcentagem média de períodos sem pirose de 24 horas foi de 47%.

Referências bibliográficas

- Davies SL. Dexlansoprazole for the treatment of esophagitis and GERD. *Drugs Today* 2010;46(2):75-80.
- Abel C, *et al.* Dexlansoprazole in the treatment of esophagitis and gastroesophageal reflux disease. *Ann Pharmacother* 2010;44(5):871-7.
- Sharma P, *et al.* Clinical trials: healing of erosive esophagitis with dexlansoprazole MR, a proton pump inhibitor with a novel dual delayed-release formulation – results from two randomized controlled studies. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009;29:731-41.
- Metz DC, *et al.* Clinical trial: dexlansoprazole MR, a proton pump inhibitor with dual delayed-release technology, effectively controls symptoms and prevents relapse in patients with healed erosive esophagitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;29:742-54.
- Howden CW, *et al.* Clinical trial: efficacy and safety of dexlansoprazole MR 60 and 90 mg in healed erosive esophagitis - maintenance of healing and symptom relief. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;30(9):895-907.
- Fass R, *et al.* Clinical trial: the effects of the proton pump inhibitor dexlansoprazole MR on daytime and nighttime heartburn in patients with non-erosive reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;29(12):1261-72.
- Vakily M, *et al.* Pharmacokinetics and pharmacodynamics of a known active PPI with a novel Dual Delayed Release technology, dexlansoprazole MR: a combined analysis of randomized controlled clinical trials. *Curr Med Res Opin*. 2009; 25:627-38.

Metz DC, *et al.* Review article: dual delayed release formulation of dexlansoprazole MR, a novel approach to overcome the limitations of conventional single release proton pump inhibitor therapy. *Alimen Pharmacol Ther.* 2009; 29(9): 928-37.

Katsuki H, *et al.* Determination of R(+)- and S(-)-lansoprazole using chiral stationary-phase liquid chromatography and their enantioselective pharmacokinetics in humans. *Pharma Res* 1996; 13:611-5.

Lee RD, *et al.* Clinical trial: the effect and timing of food on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of dexlansoprazole MR, a novel Dual Delayed Release formulation of a proton pump inhibitor - evidence for dosing flexibility. *Alimen Pharmacol Ther* 2009; 29:824-833.

Lee RD, *et al.* The effect of time-of-day dosing on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of dexlansoprazole MR: evidence for dosing flexibility with a Dual Delayed Release proton pump inhibitor. *Alimen Pharmacol Ther* 2010; 9:1001-11.

Vakily M, *et al.* Lack of electrocardiographic effect of dexlansoprazole MR, a novel modified-release formulation of the proton pump inhibitor dexlansoprazole in healthy participants. *J Clin Pharmacol* 2009;49(12):1447-55.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Mecanismo de ação

Dexlansoprazol é um inibidor de bomba de prótons que suprime a secreção de ácido gástrico pela inibição específica da (H⁺, K⁺)-ATPase na célula parietal gástrica. Ao atuar especificamente na bomba de prótons, dexlansoprazol bloqueia a etapa final da produção de ácido.

Propriedades farmacodinâmicas

• Atividade antissecretora

Os efeitos de 24 horas de dexlansoprazol 60 mg sobre o pH intragástrico foram avaliados em indivíduos sadios (n = 20) em um estudo cruzado de doses múltiplas em comparação com lansoprazol 30 mg (n = 23) uma vez ao dia por 5 dias. Os resultados estão resumidos na Tabela 7.

Tabela 7: Efeito de 24 horas sobre o pH intragástrico no dia 5 após administração de dexlansoprazol ou lansoprazol.

	Dexlansoprazol 60 mg	lansoprazol 30 mg	Valor de P (vs. Lansoprazol)
pH intragástrico médio	4,55	4,13	0,05
% de tempo com pH intragástrico >4	71 (17 h)	60 (14 h)	≤ 0,05,05

• Efeito sobre a gastrina sérica

O efeito de dexlansoprazol sobre as concentrações de gastrina sérica foi avaliado em estudos clínicos que envolveram cerca de 3.460 pacientes tratados por até oito semanas e 1.025 pacientes tratados por 6 a 12 meses. As médias das concentrações de gastrina em jejum aumentaram em relação aos valores basais durante o tratamento com dexlansoprazol 30 mg e 60 mg. Nos pacientes tratados por mais de seis meses, a média dos níveis de gastrina sérica aumentou durante os três primeiros meses de tratamento, aproximadamente, e se estabilizaram durante o período restante da terapia. A média dos níveis de gastrina sérica retornou aos níveis pré-tratamento dentro de um mês após a descontinuação terapêutica.

• Efeitos sobre as células tipo-enterocromafins (ECL)

Não se relatou hiperplasia das células tipo-enterocromafins (ECL) nas biópsias gástricas de 857 pacientes tratados por até 12 meses com dexlansoprazol 30 mg, 60 mg ou 90 mg.

Durante o período de vida de ratos expostos a até 150 mg/kg/dia de lansoprazol, observou-se marcada hipergastrinemia seguida por proliferação de células ECL e formação de tumores carcinoides, especialmente nas fêmeas.

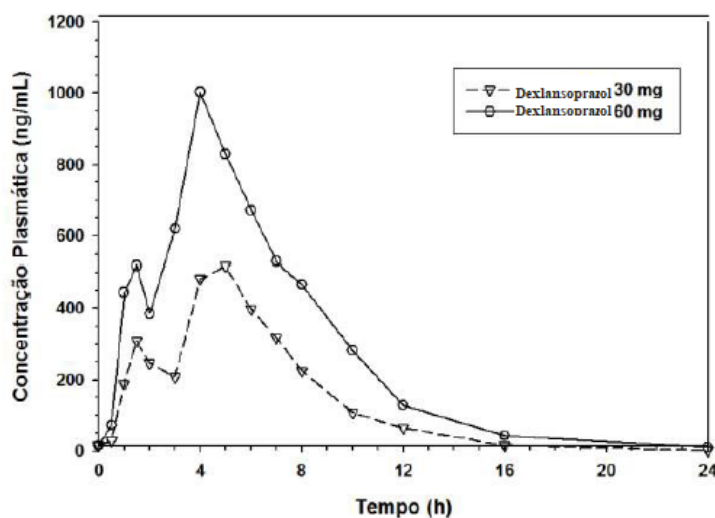
• Efeitos sobre a repolarização cardíaca

Doses de 90 mg ou 300 mg de dexlansoprazol não causaram retardo na repolarização cardíaca em comparação com placebo em um estudo conduzido para avaliar o potencial de dexlansoprazol para prolongar o intervalo QT/QTc em indivíduos adultos saudáveis. O controle positivo (moxifloxacina) produziu uma média máxima maior e tempos médios dos intervalos QT/QTc estatisticamente significativos quando comparados com placebo.

Propriedades farmacocinéticas

A formulação dexlansoprazol utiliza tecnologia de liberação retardada dupla e cria um perfil de concentração plasmática/tempo de dexlansoprazol com dois picos distintos: o primeiro pico ocorre uma a duas horas após a administração e é seguido por um segundo pico no período de quatro a cinco horas (Figura 1). Dexlansoprazol é eliminado com meia-vida de aproximadamente 1 a 2 horas tanto em indivíduos saudáveis como em pacientes com DRGE sintomática. Não há acúmulo de dexlansoprazol após doses orais múltiplas de dexlansoprazol 30 mg ou 60 mg uma vez ao dia, embora os valores médios de ASCt e C_{max} sejam discretamente (menos que 10%) mais altos no dia 5 do que no dia 1.

Figura 1: Perfil de concentração plasmática média de dexlansoprazol-tempo após administração oral de 30 mg ou 60 mg uma vez ao dia de dexlansoprazol por 5 dias em indivíduos saudáveis



Os parâmetros farmacocinéticos do dexlansoprazol são altamente variáveis, com valores percentuais de coeficiente de variação (CV%) para C_{max} , ASC e CL/F superiores a 30%, e estão resumidos na Tabela 8.

Tabela 8: Parâmetros farmacocinéticos médios (CV%) para indivíduos saudáveis no dia 5 após administração de dexlansoprazol.

Dose (mg)	C_{max} (ng/mL)	ASC ₂₄ (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)
----	----------------------	----------------------	----------------------

• Absorção

Após a administração oral de dexlansoprazol 30 mg ou 60 mg a indivíduos sadios e pacientes com DRGE sintomática, os valores médios de C_{max} e ASC de dexlansoprazol foram elevados de modo aproximadamente proporcional à dose (vide Figura 1).

• Distribuição

A ligação de dexlansoprazol às proteínas plasmáticas variou de 96,1% a 98,8% em indivíduos sadios e foi independente da concentração de 0,01 a 20 mcg/mL. O volume aparente de distribuição (V_z/F) após doses múltiplas em pacientes que apresentavam DRGE sintomática foi de 40,3 L.

• Metabolismo

Dexlansoprazol é extensamente metabolizado no fígado, por oxidação, redução e subsequente formação de conjugados de sulfato, glicuronida e glutaciona em metabólitos inativos. Os metabólitos oxidantes são formados pelo sistema enzimático do citocromo P450 (CYP), incluindo hidroxilação principalmente pelo CYP2C19 e oxidação em sulfona pelo CYP3A4. A CYP2C19 é uma enzima hepática polimórfica que apresenta três fenótipos no metabolismo dos substratos de CYP2C19; metabolizadores extensos (*1/*1), metabolizadores intermediários (*1/mutante) e metabolizadores fracos (mutante/mutante). Dexlansoprazol é o principal componente circulante no plasma, independentemente do status de metabolização do CYP2C19. Os principais metabólitos plasmáticos dos metabolizadores intermediários e extensos de CYP2C19 são 5-hidroxidexlansoprazol e seu conjugado glicuronídeo, ao passo que a sulfona de dexlansoprazol é o principal metabólito plasmático dos metabolizadores fracos do CYP2C19.

• Excreção

Após a administração de dexlansoprazol não há excreção urinária de dexlansoprazol não-metabolizado. Após a administração de [^{14}C]dexlansoprazol a seis indivíduos sadios do sexo masculino, aproximadamente 50,7%±9,0% da radioatividade administrada foi excretada na urina e 47,6%±7,3% nas fezes. A depuração aparente (CL/F) nos indivíduos sadios foi respectivamente de 11,4 a 11,6 L/h após cinco dias de administração de 30 ou 60 mg uma vez ao dia.

• Efeito do polimorfismo da CYP2C19 sobre a exposição sistêmica ao dexlansoprazol

A exposição sistêmica ao dexlansoprazol é geralmente mais elevada em metabolizadores intermediários e fracos. Em indivíduos japoneses do sexo masculino que receberam uma dose única de dexlansoprazol de 30 mg ou 60 mg ($N = 2$ a 6 indivíduos/grupo), a média dos valores de C_{max} e ASC foi até duas vezes maior com metabolizadores intermediários do que com metabolizadores extensos; com metabolizadores fracos, o valor médio de C_{max} foi até 4 vezes maior e o valor médio da ASC foi até 12 vezes maior do que com metabolizadores extensos. Embora tal estudo não tenha sido realizado em caucasianos e afro-americanos, espera-se que a exposição dessas raças ao dexlansoprazol também seja afetada por fenótipos CYP2C19.

• Efeito do alimento sobre a farmacocinética e a farmacodinâmica

Em quatro estudos de Fase I sobre o efeito de alimento em indivíduos sadios tratados com dexlansoprazol em diversas condições alimentares em comparação ao jejum, os aumentos de C_{max} variaram de 12% a 55% e os aumentos da AUC variaram de 9% a 37%. Entretanto, não se observaram diferenças significativas em relação ao pH intragástrico. Um estudo adicional demonstrou que a administração de 60 mg de dexlansoprazol antes do café da manhã, do almoço, de um lanche ou do jantar não causa efeito sobre a exposição ao dexlansoprazol ou um efeito clinicamente relevante sobre o controle do pH intragástrico em 24 horas.

Pacientes de 12 a 17 anos

FROSIV_(dexlansoprazol sesqui-hidratado)_FROCAP_01_Bula_VPS

A farmacocinética do dexlansoprazol foi estudada em 36 pacientes de 12 a 17 anos de idade com DRGE sintomática em um ensaio multicêntrico. Os pacientes foram randomizados para receber dexlansoprazol 30 mg ou 60 mg uma vez ao dia por sete dias. A média de C_{max} e ASC do dexlansoprazol em pacientes com 12 a 17 anos de idade foram 105 e 88%, respectivamente, em comparação com as observadas em adultos na dose de 30 mg, e foram 81 e 78%, respectivamente, na dose de 60 mg (Tabelas 8 e 9).

Tabela 9: Parâmetros farmacocinéticos médios (CV %) para indivíduos entre 12 e 17 anos com DRGE sintomática no 7º dia após a administração de dexlansoprazol uma vez ao dia por 7 dias.

Dose (mg)	C_{max} (ng/mL)	ASC₂₄ (ng·h/mL)	CL/F (l/h)
30 (N=17)	691 (53)	2866 (47)	12,8 (48)
60 (N=18)	1136 (51)	5120 (58)	15,3 (49)

Características em pacientes especiais

- Pacientes pediátricos

A farmacocinética de dexlansoprazol não foi estudada em pacientes com menos de 12 anos de idade.

- Pacientes idosos

Em um estudo com 12 indivíduos saudáveis do sexo masculino e 12 do sexo feminino tratados com uma dose oral única de dexlansoprazol 60 mg, a meia-vida de eliminação terminal de dexlansoprazol foi significativamente mais longa em indivíduos idosos do que em indivíduos mais jovens (2,23 e 1,5 horas, respectivamente). Além disso, dexlansoprazol apresentou exposição sistêmica mais elevada (ASC) nos indivíduos idosos (34,5% mais elevada) do que em indivíduos mais jovens. Estas diferenças não foram clinicamente relevantes, não sendo necessário ajuste de dose em pacientes idosos (vide o item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

- Gênero

Em um estudo com 12 indivíduos saudáveis do sexo masculino e 12 do sexo feminino tratados com uma dose oral única de dexlansoprazol 60 mg, as mulheres apresentaram exposição sistêmica mais elevada (ASC) (42,8% mais elevada) que os homens. Entretanto, não é necessário ajustar a dose em pacientes com base no gênero.

- Insuficiência hepática

Em um estudo com 12 pacientes que apresentavam comprometimento moderado da função hepática tratados com uma dose oral única de dexlansoprazol 60 mg, a exposição plasmática (ASC) de dexlansoprazol ligado e não-ligado foi aproximadamente duas vezes maior no grupo de comprometimento hepático do que em indivíduos com função hepática normal. Esta diferença na exposição não foi causada por uma diferença na ligação às proteínas entre os dois grupos de função hepática. Não é necessário ajustar a dose de dexlansoprazol em pacientes que apresentam comprometimento hepático leve (Child-Pugh classe A). Para pacientes que apresentam comprometimento hepático moderado (Child-Pugh classe B) deverá ser considerado dexlansoprazol 30 mg. Não foram realizados estudos em pacientes que apresentam comprometimento hepático grave (Child-Pugh classe C) (vide o item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

- Insuficiência renal

Dexlansoprazol é extensamente metabolizado no fígado em metabólitos inativos e nenhum precursor é recuperado na urina após uma dose oral de dexlansoprazol. Portanto, a farmacocinética de dexlansoprazol não deverá ser alterada em pacientes que apresentarem comprometimento renal. Não foram realizados estudos em indivíduos com comprometimento renal. (vide o item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

Toxicologia não-clínica

Carcinogênese, mutagênese, comprometimento da fertilidade

O potencial carcinogênico de dexlansoprazol foi avaliado com base em estudos de lansoprazol. Em dois estudos de carcinogênese de 24 meses trataram-se ratos Sprague-Dawley com lansoprazol oral em doses de 5 a 150 mg/kg/dia, cerca de 1 a 40 vezes a exposição da dose humana recomendada de lansoprazol 30 mg/dia com base na superfície corpórea (mg/m²) de uma pessoa com peso de 50 kg e altura média [área de superfície corpórea de 1,46 m²].

O lansoprazol causou hiperplasia gástrica de células enterocromafins e carcinogênese de células enterocromafins relacionada à dose em ratos machos e fêmeas.

Em ratos, o lansoprazol também aumentou em ambos os gêneros a incidência de metaplasia intestinal do epitélio gástrico. Em ratos machos, o lansoprazol produziu um aumento dose-dependente dos adenomas de células intersticiais testiculares. A incidência desses adenomas em ratos que receberam doses de 15 a 150 mg/kg/dia (4 a 40 vezes a dose humana recomendada de lansoprazol baseada na superfície corpórea) excedeu a incidência esperada (intervalo = 1,4- 10%) para esse tipo de rato.

Num estudo de carcinogenicidade de 24 meses, camundongos CD-1 foram tratados por via oral com doses de lansoprazol de 15 a 600 mg/kg/dia, duas a 80 vezes a dose de lansoprazol recomendada para humanos com base na superfície corpórea. O lansoprazol causou um aumento dose-dependente na incidência de hiperplasia das células enterocromafins. Causou também um aumento na incidência de tumores hepáticos (adenoma hepatocelular mais carcinoma). A incidência de tumor em ratos machos tratados com 300 e 600 mg de lansoprazol/kg/dia (40 a 80 vezes a dose de lansoprazol recomendada para humanos com base na superfície corpórea) e camundongos fêmeas tratados com 150-600 mg de lansoprazol/kg/dia (20 a 80 vezes a dose de lansoprazol recomendada para humanos com base na superfície corpórea) excedeu as faixas de incidência de base histórica em controles para esta linhagem de camundongos. O tratamento com lansoprazol produziu adenomas na rede testicular de camundongos machos tratados com 75 a 600 mg/kg/dia (10 a 80 vezes a dose de lansoprazol recomendada para humanos com base na superfície corpórea).

Um estudo de 26 semanas sobre carcinogenicidade de lansoprazol em camundongos transgênicos p53(+/-) não foi positivo. Lansoprazol foi positivo no teste de Ames e em teste de aberração cromossômica *in vitro* com linfócitos humanos. Lansoprazol não se mostrou genotóxico em teste *ex vivo* de síntese não programada de DNA em hepatócitos de ratos, em teste *in vivo* de micronúcleos de camundongos e em teste de aberração cromossômica de células de medula óssea de ratos.

Dexlansoprazol foi considerado positivo no teste de Ames e em teste de aberração cromossômica *in vitro* com células de pulmão de hamster chinês. Dexlansoprazol foi negativo ao teste *in vivo* de micronúcleo de camundongos. Os efeitos potenciais de dexlansoprazol sobre a fertilidade e o desempenho reprodutivo foram avaliados por meio de estudos de lansoprazol. Lansoprazol em doses orais de até 150 mg/kg/dia (40 vezes a dose de lansoprazol recomendada para humanos com base na superfície corpórea) demonstrou não ter nenhum efeito sobre a fertilidade e o desempenho reprodutivo de ratos machos e fêmeas.

Toxicologia e/ou farmacologia animal

Estudos de toxicologia reprodutiva

Um estudo de reprodução realizado em coelhos com doses orais de dexlansoprazol de até 30 mg/kg/dia (cerca de 9 vezes a dose máxima de dexlansoprazol recomendada para humanos [60 mg por dia] com base na superfície corpórea) não revelou evidência de diminuição da fertilidade ou danos ao feto devido ao dexlansoprazol. Além disso, estudos de reprodução realizados com lansoprazol oral em doses de até 150 mg/kg/dia (40 vezes a dose de lansoprazol recomendada para humanos com base na superfície corpórea) em ratas grávidas e em doses orais de

lansoprazol de até 30 mg/kg/dia (16 vezes a dose de lansoprazol recomendada para humanos com base na superfície corpórea) em coelhas grávidas não revelaram evidências de diminuição da fertilidade ou danos ao feto devidos ao lansoprazol.

Estudo em Animais Jovens:

Foram realizados cinco estudos em animais jovens com lansoprazol, que não revelaram diferenças relacionadas ao tratamento entre animais jovens e adultos.

Durante um estudo adicional de 8 semanas em ratos jovens, o espessamento da válvula cardíaca ocorreu aproximadamente em 11 vezes o esperado após a exposição humana a lansoprazol (aproximadamente 5 vezes a exposição esperada ao dexlansoprazol em humanos), com base na ASC. Os resultados foram revertidos ou tendiam à reversibilidade após um período de quatro semanas de recuperação sem o uso do fármaco.

Em um estudo de acompanhamento ao desenvolvimento de sensibilidade ao lansoprazol, ratos jovens com menos de 21 dias pós-natal (idade equivalente a aproximadamente 2 anos em humanos) foram mais sensíveis ao desenvolvimento de espessamento da válvula cardíaca, com espessamento da válvula ocorrendo em menor exposição (aproximadamente 4 vezes a exposição humana esperada ao lansoprazol e 2 vezes a exposição humana esperada ao dexlansoprazol, com base na ASC) em animais que receberam o fármaco a partir do dia 14 pós-natal (idade equivalente a aproximadamente 1 ano em humanos).

A relevância desses achados para pacientes pediátricos com menos de 12 anos de idade é desconhecida. Os resultados desses estudos não são relevantes para pacientes com idade igual ou superior a 12 anos.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Frosiv (dexlansoprazol sesqui-hidratado) não deve ser usado por indivíduos que apresentem hipersensibilidade conhecida ao dexlansoprazol ou aos demais componentes da fórmula. Há relatos de hipersensibilidade e anafilaxia com o uso de dexlansoprazol.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Câncer gástrico: a resposta sintomática ao Frosiv (dexlansoprazol sesqui-hidratado) não exclui a presença de malignidade gástrica.

Fratura óssea: vários estudos observacionais sugerem que a terapia com os inibidores da bomba de prótons (IBPs) pode estar associada a um risco aumentado de fraturas de quadril, punho e coluna relacionadas à osteoporose. O risco de fraturas é maior em pacientes tratados com altas doses, definidas como doses múltiplas diárias de IBP por longo prazo (≥ 1 ano). Os pacientes devem receber a dose mais baixa e a terapia com IBP deve ter a menor duração adequada à condição a ser tratada. Pacientes em risco de fraturas relacionadas à osteoporose devem ser monitorados de acordo com as diretrizes de tratamento estabelecidas.

Hipomagnesemia: existem raros relatos de hipomagnesemia sintomática e assintomática em pacientes tratados com IBPs por um mínimo de três meses, na maioria dos casos após um ano de tratamento. Eventos adversos graves incluem tetania, arritmias e convulsões. A hipomagnesemia pode levar à hipocalcemia e à hipocalemia (vide o item 9. REAÇÕES ADVERSAS).

Na maioria dos pacientes, o tratamento da hipomagnesemia requer reposição de magnésio e descontinuação do IBP.

Para pacientes com previsão de tratamento prolongado ou que tomem IBP associado a medicamentos tais como digoxina ou drogas que possam causar hipomagnesemia (p.ex. diuréticos), os profissionais de saúde devem

considerar o monitoramento dos níveis de magnésio antes de iniciar o tratamento com IBP e depois periodicamente (vide o item 9. REAÇÕES ADVERSAS).

Uso concomitante com metotrexato: conforme sugerido em literatura, o uso concomitante de IBPs e metotrexato (primariamente em doses altas, vide INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS) pode elevar e prolongar os níveis séricos de metotrexato e/ou seu metabólito, possivelmente levando a quadros de intoxicação por metotrexato. Em casos de administração de altas doses de metotrexato, deve-se considerar a retirada temporária de IBPs de alguns pacientes (vide o item 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS).

Uso concomitante com inibidores de protease do HIV: a administração concomitante de dexlansoprazol com inibidores de protease do HIV, cuja absorção é dependente do pH ácido intragástrico, tais como atazanavir e nelfinavir, não é recomendada devido à redução significativa da biodisponibilidade destes fármacos.

Diarreia associada a *Clostridium difficile*:

Estudos observacionais publicados sugerem que a terapia com IBPs, tais como o dexlansoprazol, pode estar relacionada ao aumento do risco de diarreia associada a *Clostridium difficile*, especialmente em pacientes hospitalizados. Esse diagnóstico deve ser considerado para diarreia sem melhora (vide o item 9. REAÇÕES ADVERSAS).

Os pacientes devem usar a menor dose e realizar o tratamento com IBP pelo menor tempo possível apropriado para a condição a ser tratada.

Uso em gravidez e lactação: Categoria “B” de risco para a gravidez.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Gravidez e lactação: não existem estudos clínicos adequados ou bem controlados com dexlansoprazol em mulheres grávidas. Não foram observados eventos adversos fetais em estudos de reprodução animal com dexlansoprazol em coelhos. Uma vez que os estudos em animais nem sempre são indicativos da resposta em humanos, dexlansoprazol deverá ser utilizado durante a gestação apenas se claramente necessário.

Lactantes

Não há informações sobre a excreção de dexlansoprazol no leite materno. Entretanto, lansoprazol e seus metabólitos estão presentes no leite de ratas em seguida à administração de lansoprazol. Como muitos medicamentos são excretados no leite humano, e tendo em vista o potencial de tumorigenicidade apresentado por lansoprazol em estudos de carcinogenicidade em ratos, a decisão deve ser no sentido de descontinuar a amamentação ou o medicamento, considerando-se a importância do medicamento para a mãe.

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.

Efeitos teratogênicos

Um estudo de reprodução realizado em coelhos com doses orais de dexlansoprazol correspondentes a aproximadamente 9 vezes a dose máxima de dexlansoprazol recomendada para humanos (60 mg ao dia) não revelou evidências de comprometimento da fertilidade ou lesão fetal causados por dexlansoprazol. Além disso, estudos de reprodução conduzidos em ratas prenhas com lansoprazol oral em doses de até 40 vezes a dose de lansoprazol recomendada para humanos e em coelhas prenhas com lansoprazol oral em doses de até 16 vezes a dose de lansoprazol recomendada para humanos não revelaram nenhuma evidência de comprometimento da fertilidade ou de danos fetais devidos ao lansoprazol.

Pacientes pediátricos: A segurança e eficácia do dexlansoprazol foram estabelecidas em pacientes pediátricos com 12 a 17 anos de idade. O uso de dexlansoprazol neste grupo etário é apoiado por evidências de estudos adequados e

bem controlados de dexlansoprazol em adultos com dados adicionais em pacientes pediátricos de 12 a 17 anos de idade para o tratamento da DRGE sintomática não erosiva, cicatrização e manutenção da cicatrização da EE e alívio da pirose, e suportados por estudos de segurança e farmacocinéticos realizados em pacientes pediátricos. A segurança e eficácia do dexlansoprazol para outras indicações pediátricas e pacientes pediátricos com idade inferior a 12 anos não foram estabelecidas.

Pacientes idosos: Nos estudos clínicos de dexlansoprazol, 11% dos pacientes tinham 65 anos de idade ou mais. Não se observaram diferenças na segurança ou na eficácia do uso de dexlansoprazol entre pacientes idosos e mais jovens e nos demais estudos clínicos não se observou diferença significativa na resposta entre pacientes geriátricos e pacientes mais jovens; no entanto, uma sensibilidade maior de alguns pacientes idosos não deve ser descartada.

Efeito sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas: este medicamento não tem efeito conhecido sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas.

Insuficiência renal: não é necessário ajustar a dose em pacientes com comprometimento da função renal. Não se espera que a farmacocinética do dexlansoprazol seja alterada em pacientes com insuficiência renal, uma vez que o dexlansoprazol é extensamente metabolizado pelo fígado em metabólitos inativos e nenhum fármaco inalterado é recuperado na urina após uma dose oral de dexlansoprazol.

Insuficiência hepática: não é necessário ajustar a dose em pacientes com comprometimento hepático leve (*Child-Pugh* classe A). Para pacientes com doença hepática moderada (*Child-Pugh* classe B) deve-se considerar a dose diária máxima de dexlansoprazol 30 mg. Não foram conduzidos estudos em pacientes com comprometimento grave do fígado (*Child-Pugh* classe C).

Influência na absorção de Vitamina B12: o tratamento diário com qualquer medicação ácido-supressora por períodos prolongados (vários anos) pode levar a uma má absorção da cianocobalamina (vitamina B12), causada por hipo ou acloridria. A deficiência de cianocobalamina deve ser considerada em pacientes com condições patológicas hipersecretoras que requeiram tratamentos de longo prazo, pacientes com reservas corporais reduzidas ou fatores de risco para a absorção reduzida de vitamina B12 (tais como idosos) em terapias de longo prazo ou se outros sintomas clínicos relevantes forem observados.

Interferência com exames laboratoriais: níveis de cromogranina A aumentados podem interferir com as investigações de tumores neuroendócrinos. Para evitar essa interferência, o tratamento com inibidores das bombas de prótons deve ser interrompido 14 dias antes do doseamento de CgA.

Reações adversas cutâneas graves: reações adversas cutâneas graves, incluindo síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), necrólise epidérmica tóxica (NET), Rash Medicamentoso com Eosinofilia e Sintomas Sistêmicos (DRESS), pustulose exantemática generalizada aguda (PEGA) e eritema multiforme foram relatados em associação com o uso de IBPs. Descontinuar dexlansoprazol nos primeiros sinais ou sintomas de reações adversas cutâneas graves ou outros sinais de hipersensibilidade e considerar uma avaliação médica adicional.

Lúpus eritematoso cutâneo subagudo (LECSA): os inibidores da bomba de prótons estão associados em casos raros com a ocorrência de Lúpus eritematoso cutâneo subagudo (LECSA). Se ocorrerem lesões, especialmente nas áreas da pele expostas ao sol, e se acompanhado de artralgia, o paciente deve procurar ajuda médica prontamente e o profissional de saúde deve considerar interromper o uso do produto.

Atenção: Contém sacarose (tipo de açúcar) abaixo de 0,25 g/cápsula dura de liberação retardada.

Deve ser usado com cautela por portadores de Diabetes.

Este medicamento não deve ser usado por pessoas com síndrome de má-absorção de glicose-galactose e com insuficiência de sacarose-isomaltase.

Atenção: Contém os corantes dióxido de titânio, azul de indigotina e óxido de ferro preto .

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Medicamentos com farmacocinética de absorção dependente do pH: Frosiv (dexlansoprazol sesqui-hidratado) pode interferir na absorção de outros medicamentos cujo pH gástrico é um determinante importante da sua biodisponibilidade, tais como ésteres de ampicilina, sais de ferro, digoxina e cetoconazol.

Inibidores de HIV Protease: Coadministração de Frosiv (dexlansoprazol sesqui-hidratado) não é recomendada com inibidores de HIV protease para os quais a absorção é dependente do pH intragástrico ácido tal como o atazanavir e nelfinavir, devido à redução significativa da biodisponibilidade destes fármacos.

Metotrexato: O uso concomitante com altas doses de metotrexato podem elevar e prolongar os níveis séricos de metotrexato e/ou de seu metabólito, possivelmente, levando à toxicidade do metotrexato.

Interações com o citocromo P450: Dexlansoprazol é parcialmente metabolizado pelo CYP2C19 e o CYP3A4. Estudos *in vitro* demonstraram que dexlansoprazol provavelmente não inibe as isoformas CYP1A1, 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ou 3A4. Assim, não se esperam interações clinicamente relevantes com medicamentos metabolizados por estas enzimas do citocromo P450. Além disso, estudos clínicos de interação mostraram que não há influência na farmacocinética quando dexlansoprazol é coadministrado com fenitoína (substrato da CYP2C9) ou teofilina (substrato da CYP1A2).

Em estudos de interação medicamento-medicamento com teofilina não se determinaram genótipos de CYP1A2. Embora estudos *in vitro* tenham demonstrado que dexlansoprazol é potencialmente inibidor da CYP2C19, um estudo *in vivo* de interação medicamento-medicamento, principalmente em metabolizadores extensivos e intermediários de CYP2C19, demonstrou que dexlansoprazol não afeta a farmacocinética de diazepam (substrato da CYP2C19).

Efeitos de outros medicamentos em dexlansoprazol

Medicamentos que inibem ou induzem a CYP2C19:

Os inibidores da CYP2C19, tais como a fluvoxamina, provavelmente aumentam a exposição sistêmica do dexlansoprazol. Os indutores da CYP2C19 podem diminuir a exposição sistêmica a dexlansoprazol.

Interações com varfarina: A administração concomitante de dexlansoprazol na dose de 90 mg e 25 mg de varfarina não afetou a farmacocinética de varfarina ou o INR. Entretanto, houve relatos de aumento do tempo de protrombina e INR em pacientes tratados concomitantemente com IBPs e varfarina. O aumento no tempo de protrombina e INR podem levar ao sangramento anormal e até mesmo óbito. Consequentemente, em pacientes que estejam sendo tratados com dexlansoprazol e varfarina pode ser necessária a monitorização do aumento do tempo de protrombina e INR.

Interações com tacrolimo: A administração concomitante de dexlansoprazol e tacrolimo pode aumentar os níveis de tacrolimo no sangue total, principalmente em pacientes transplantados que sejam metabolizadores intermediários ou fracos de CYP2C19.

Interação com clopidogrel: A administração concomitante de clopidogrel e dexlansoprazol em indivíduos saudáveis não teve efeito clinicamente importante sobre a exposição ao metabólito ativo de clopidogrel ou a inibição plaquetária induzida por clopidogrel.

Não há necessidade de ajuste de dose de clopidogrel quando este for administrado com uma dose aprovada de dexlansoprazol.

Interações com alimentos: Dexlansoprazol deve ser tomado sem alimentos.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Este medicamento deve ser armazenado em temperatura ambiente (de 15°C a 30°C).

Frosiv (dexlansoprazol sesqui-hidratado) cápsulas duras de liberação retardada tem validade de 24 meses a partir da data da fabricação.

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.

Frosiv (dexlansoprazol sesqui-hidratado) 30 mg: cápsulas duras tamanho 3 com tampa azul claro opaco e corpo branco opaco, com os dizeres “MYLAN” e “DX30” gravados em tinta preta.

Frosiv (dexlansoprazol sesqui-hidratado) 60 mg: cápsulas duras tamanho 1 com tampa e corpo azul claro opaco, com os dizeres “MYLAN” e “DX60” gravados em tinta preta.

Dentro das cápsulas há grânulos de cor amarelo creme a amarelo acastanhado

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Frosiv (dexlansoprazol sesqui-hidratado) está disponível nas concentrações de 30 mg e 60 mg.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

Posologia e ajuste de dose recomendados

Indicação	Dose recomendada	Frequência
Cicatrização da esofagite erosiva	60 mg	Adultos e Adolescentes: Uma vez ao dia por 8 semanas
Manutenção da cicatrização da esofagite erosiva curada e alívio da azia	30 mg ou 60 mg*	Adultos: Uma vez ao dia* Adolescentes: Uma vez ao dia* por 16 semanas †
Doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) não-erosiva sintomática	30 mg	Adultos e Adolescentes: Uma vez ao dia por até 4 semanas

* Uma dose de manutenção de 60 mg pode ser administrada em pacientes com esofagite erosiva moderada ou grave.

† Estudos controlados não estenderam além 16 semanas em pacientes de 12 a 17 anos de idade.

Insuficiência hepática

Não é necessário ajustar a dose de Frosiv (dexlansoprazol sesqui-hidratado) para pacientes que apresentam comprometimento hepático leve (Child-Pugh classe A). Para pacientes que apresentam comprometimento hepático moderado (Child-Pugh classe B), considerar uma dose máxima de 30 mg ao dia. Não se realizaram estudos em pacientes que apresentam comprometimento hepático grave (Child-Pugh classe C).

Informação importante para a administração

Frosiv (dexlansoprazol sesqui-hidratado) deve ser administrado sem alimentos.

As cápsulas de Frosiv (dexlansoprazol sesqui-hidratado) devem ser engolidas inteiras.

9. REAÇÕES ADVERSAS

População Adulta

Reações adversas ao medicamento em estudos clínicos

Uma vez que os estudos clínicos são conduzidos sob as mais diversas condições, as incidências de reações adversas observadas nos estudos clínicos podem não refletir as observadas na prática, não devendo ser comparadas às incidências observadas em estudos clínicos de outros medicamentos.

A segurança de dexlansoprazol foi avaliada em 4.548 pacientes em estudos clínicos controlados e estudos clínicos de braço único, incluindo 863 pacientes tratados por pelo menos 6 meses e 203 pacientes tratados por 1 ano. Os pacientes tinham idade de 18 a 90 anos (idade média de 48 anos), sendo 54% do sexo feminino, 85% caucasianos, 8% negros, 4% asiáticos e 3% de outras etnias. Foram realizados seis estudos clínicos randomizados e controlados para tratamento da esofagite de refluxo (EE), da manutenção da cicatrização da EE e da DRGE sintomática, que incluíram 896 pacientes tratados com placebo, 455 pacientes tratados com dexlansoprazol 30 mg, 2.218 pacientes tratados com dexlansoprazol 60 mg e 1.363 pacientes tratados com lansoprazol 30 mg uma vez ao dia.

Reações adversas Comuns

As reações adversas mais comuns ($\geq 2\%$) que ocorreram com maior incidência com dexlansoprazol do que com placebo nos estudos controlados são apresentados na Tabela 10.

Tabela 10: Incidência de reações adversas em estudos controlados					
	Placebo	Dexlansoprazol	Dexlansoprazol	Dexlansoprazol	Lansoprazol
	(N=896)	30 mg	60 mg	Total	30 mg
Reação adversa	%	(N=455)	(N=2.218)	(N=2.621)	(N=1.363)
		%	%	%	%
Diarreia	2,9	5,1	4,7	4,8	3,2
Dor abdominal	3,5	3,5	4,0	4,0	2,6
Náusea	2,6	3,3	2,8	2,9	1,8
Infecções do trato respiratório superior	0,8	2,9	1,7	1,9	0,8
Vômito	0,8	2,2	1,4	1,6	1,1
Flatulência	0,6	2,6	1,4	1,6	1,2

Reações adversas que resultaram em descontinuação do tratamento

Em estudos clínicos controlados, a reação adversa mais comum a levar à interrupção do tratamento com dexlansoprazol foi diarreia (0,7%).

Reações Adversas menos comuns

Outras reações adversas que foram relatadas em estudos controlados numa incidência menor que 2% estão listadas abaixo por sistema corporal:

Distúrbios do sangue e do sistema linfático: anemia e linfadenopatia.

Distúrbios cardíacos: angina, arritmia, bradicardia, dor torácica, edema, infarto do miocárdio, palpitações e taquicardia

Distúrbios do ouvido e labirinto: otalgia, zumbido e vertigem.

Distúrbios endócrinos: bócio.

Distúrbios oculares: irritação ocular e edema ocular.

Distúrbios gastrintestinais: desconforto abdominal, hipersensibilidade ao toque abdominal, fezes anormais, desconforto anal, esôfago de Barrett, bezoar, borborismos anormais, halitose, colite microscópica, pólipos colônicos, constipação, boca seca, duodenite, dispepsia, disfagia, enterite, eructação, esofagite, pólipos gástricos, gastrite, gastroenterite, distúrbios gastrintestinais, hipermotilidade gastrointestinal, DRGE, úlceras e perfurações GI, hematêmese, hematoquezia, hemorroidas, comprometimento do esvaziamento gástrico, síndrome do intestino irritável, fezes mucoides, vesículas na mucosa oral, defecação dolorosa, proctite, parestesia oral, hemorragia retal e esforço para vomitar.

Distúrbios gerais e condições do local de administração: reação adversa ao medicamento, astenia, dor torácica, calafrios, sensação anormal, inflamação, inflamação de mucosa, nódulo, dor e pirexia.

Distúrbios hepatobiliares: cólica biliar, colelitíase e hepatomegalia.

Distúrbios do sistema imunológico: hipersensibilidade.

Infecções e infestações: candidíase, influenza, nasofaringite, herpes oral, faringite, sinusite, infecção viral e infecção vulvovaginal

Lesão, envenenamento e complicações de procedimentos: quedas, fraturas, entorses articulares, superdose, dor causada por procedimento e queimadura solar.

Exames laboratoriais: aumento da fosfatase alcalina, aumento da alanina-aminotransferase (ALT), aumento da aspartato-aminotransferase (AST), aumento/redução dos níveis de bilirrubina, aumento dos níveis séricos de creatinina, aumento da gastrinemia, aumento de potássio, aumento da glicemia, teste da função hepática anormal, redução da contagem de plaquetas, aumento dos níveis de proteína total e aumento de peso.

Distúrbios metabólicos e nutricionais: alterações do apetite, hipercalcemia e hipocalcemia.

Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo: artralgia, artrite, câibras musculares, dor musculoesquelética e mialgia.

Distúrbios do sistema nervoso: alteração do paladar, convulsão, tontura, cefaleia, enxaqueca, comprometimento da memória, parestesia, hiperatividade psicomotora, tremor e neuralgia do trigêmeo.

Transtornos psiquiátricos: sonhos anormais, ansiedade, depressão, insônia, alterações da libido

Distúrbios renais e urinários: disúria e urgência urinária.

Distúrbios do sistema reprodutor e mamário: dismenorreia, dispareunia, menorragia e distúrbio menstrual.

Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais: aspiração, asma, bronquite, tosse, dispneia, soluços, hiperventilação, congestão do trato respiratório e dor de garganta.

Distúrbios de pele e tecido subcutâneo: acne, dermatite, eritema, prurido, erupção cutânea, lesão cutânea, urticária

Distúrbios vasculares: trombose venosa profunda, fogachos e hipertensão.

As reações adversas adicionais relatadas em um estudo a longo prazo braço único e que foram consideradas pelo médico como relacionadas ao tratamento com dexlansoprazol incluem: reação anafilática, alucinação auditiva, linfoma de células B, bursite, obesidade central, colecistite aguda, desidratação, *diabetes mellitus*, disfonia, epistaxe, foliculite, gota, herpes zoster, hiperlipidemia, hipotireoidismo, aumento da contagem de neutrófilos, redução dos níveis de hemoglobina, neutropenia, tenesmo retal, síndrome das pernas inquietas, sonolência e tonsilite.

Reações adversas ao medicamento pós-comercialização

Foram identificadas reações adversas durante a farmacovigilância pós-comercialização de dexlansoprazol. Uma vez que estas reações são relatadas voluntariamente por uma população de tamanho incerto, nem sempre é possível calcular com segurança sua frequência ou estabelecer uma relação causal com a exposição ao medicamento.

Distúrbios do sangue e do sistema linfático: anemia hemolítica autoimune e púrpura trombocitopênica idiopática.

Distúrbios do ouvido e labirinto: surdez e zumbido.

Distúrbios oculares: visão turva.

Distúrbios gastrintestinais: edema oral e pancreatite.

Distúrbios gerais e condições do local de administração: edema facial.

Distúrbios hepatobiliares: hepatite induzida por medicamento.

Distúrbios do sistema imunológico: choque anafilático (exigindo intervenção de emergência), dermatite esfoliativa, síndrome de *Stevens-Johnson*, necrólise epidérmica tóxica (algumas fatais), Rash Medicamentoso com Eosinofilia e Sintomas Sistêmicos (DRESS).

Infecções e Infestações: Diarreia associada a *Clostridium difficile*.

Distúrbios metabólicos e nutricionais: hipomagnesemia, hiponatremia, hipercalcemia*, hipocalcemia*.

Distúrbios musculoesqueléticos: fratura óssea.

Distúrbios do sistema nervoso: acidente vascular cerebral, ataque isquêmico transitório

Distúrbios renais e urinários: Nefrite tubulointersticial (com possível progressão a falência renal) e insuficiência renal aguda.

Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais: edema faríngeo e aperto na garganta

Distúrbios de pele e do tecido subcutâneo: erupção cutânea generalizada, vasculite leucocitoclástica, pustulose exantemática generalizada (PEGA) e eritema multiforme.

*Hipocalcemia e/ou hipocalcemia podem estar relacionadas à ocorrência de hipomagnesemia (veja a seção 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES - Hipomagnesemia).

População Pediátrica (entre 12 e 17 anos)

FROSIV_(dexlansoprazol sesqui-hidratado)_FROCAP_01_Bula_VPS

A segurança de dexlansoprazol foi avaliada em ensaios clínicos controlados e de braço único, incluindo 166 pacientes pediátricos, de 12 a 17 anos de idade, para o tratamento de DRGE sintomática não erosiva, cicatrização e manutenção da cicatrização da EE e alívio de pirose (vide item 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA). O perfil de reações adversas foi semelhante ao dos adultos. As reações adversas mais comuns que ocorreram em $\geq 5\%$ dos pacientes foram cefaleia, dor abdominal, diarreia, nasofaringite e dor orofaríngea.

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

10. SUPERDOSE

Não houve nenhum relato de superdose significativa com a administração de dexlansoprazol.

Doses múltiplas de 120 mg de dexlansoprazol e uma dose única de 300 mg de dexlansoprazol não resultaram em morte ou outros eventos adversos graves. Entretanto, há relatos de eventos adversos graves de hipertensão em associação com doses de dexlansoprazol 60 mg duas vezes ao dia. Reações adversas não graves observadas com doses de dexlansoprazol 60 mg duas vezes ao dia incluem ondas de calor, contusão, dor orofaríngea e perda de peso. Não se espera que o dexlansoprazol seja dialisável por 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.

III - DIZERES LEGAIS

Registro: 1.8830.0115

Produzido por:

Mylan Laboratories Limited - Chhatrapati Sambhajnagar, Índia

Importado e Registrado por:

Viatriis Farmacêutica do Brasil Ltda.

Estrada Dr. Lourival Martins Beda, 1118

Campos dos Goytacazes - RJ - CEP 28110-000

CNPJ 11.643.096/0001-22

VENDA SOB PRESCRIÇÃO.

SAC: 0800-842 8747



sac@viatriis.com

www.viatriis.com.br

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 06/08/2026.

FROCAP_01

Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição / notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
14/09/2026	Não disponível	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	14/09/2026	Não disponível	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	14/09/2026	9. REAÇÕES ADVERSAS	VP/VPS	- 30 MG CAP DURA LIB RETARD CT BL AL AL X 30 - 60 MG CAP DURA LIB RETARD CT BL AL AL X 30
18/05/2026	0481903/26-7	10457 - SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC60/12	01/10/2024	1344322/24-4	10490 SIMILAR - REGISTRO DE PRODUTO - CLONE	18/02/2026	Inclusão Inicial de Texto de Bula.	VP/VPS	- 30 MG CAP DURA LIB RETARD CT BL AL AL X 30 - 60 MG CAP DURA LIB RETARD CT BL AL AL X 30