

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
FEXUCLUE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 40 mg**

Fexuclue comprimidos recubiertos 40 mg (Fexuprazan clorhidrato Folleto de información del producto

Formulación

Cada **comprimido recubierto** contiene:

- Ingrediente activo farmacéutico Fexuprazan **clorhidrato** 40 mg
- **Excipientes c.s.: Lactosa monohidrato, Celulosa microcristalina, Croscarmelosa sódica, Estearato de magnesio, Óxido de hierro amarillo, Hipromelosa, Dióxido de titanio, Macrogol, Alcohol polivinílico, Talco, Ésteres poliglicéridos de ácidos grasos, Lauril sulfato de sodio, Colorante FD&C amarillo N°5 y Colorante FD&C azul N°1.**

Aspecto

De acuerdo a lo aprobado en el registro sanitario.

Indicación

Tratamiento de la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) erosiva

Dosis y administración

El Producto se administra a adultos de la siguiente manera.

Tratamiento de la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) erosiva

- Se administran 40 mg por vía oral una vez al día durante 4 semanas.
- En el caso de pacientes con esofagitis no tratada o con síntomas persistentes, la administración se lleva a cabo durante otras 4 semanas.

El Producto puede administrarse con o sin alimentos.

Precauciones de uso**1. Contraindicaciones**

- 1) Pacientes con antecedentes de hipersensibilidad al **principio activo** o a sus **excipientes**
- 2) Pacientes que toman un medicamento que contiene atazanavir, nelfinavir o rilpivirina (ver "5. Interacciones")
- 3) Mujeres embarazadas y lactantes (ver "6. Administración a mujeres embarazadas y lactantes")
- 4) Pacientes que tienen condiciones congénitas relacionadas con la lactosa como intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa de Lapp o problemas de absorción de glucosa o galactosa, ya que este medicamento contiene lactosa.

2. Debe administrarse con precaución en los siguientes pacientes.

- 1) Pacientes con insuficiencia hepática (sin experiencia de uso). **En caso de alteración de pruebas de función hepática se recomienda control y seguimiento.**
- 2) Pacientes con insuficiencia renal (sin experiencia de uso)
- 3) Ancianos (ver "8. Uso geriátrico")

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
FEXUCLUE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 40 mg**

3. Eventos adversos

Se realizaron un total de dos ensayos clínicos en pacientes con esofagitis erosiva (EE). De los sujetos que participaron en los ensayos clínicos, 183 recibieron 40 mg **de FEXUCLUE**. Los eventos adversos informados en los ensayos clínicos son los siguientes.

Los eventos adversos (1% o más) y las reacciones adversas al medicamento(*) comúnmente notificados en el grupo de administración del Producto se presentan en la siguiente Tabla 1.

Tabla 1. Eventos adversos informados por 1% o más en estudios clínicos

| Sistema de Clasificación de Órganos (SOC) | Evento adverso |
|---|---|
| Trastornos gastrointestinales | Indigestión*, diarrea*, náusea*, malestar abdominal*, gastritis crónica, gastritis, gastritis erosiva |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | Eritema* |
| Trastornos del sistema nervioso | Cefalea* |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo | Dolor en la parte inferior de la espalda |

Otros eventos adversos informados en los ensayos clínicos con una incidencia de menos del 1% después de la administración del Producto se enumeran de acuerdo con la clasificación de órganos del sistema principal de la siguiente manera.

- Trastornos gastrointestinales: Hernia hiatal, hiperplasia de la glándula de Brunner
- Infecciones e infestaciones: Bronquitis, herpes simple, influenza, periodontitis, faringitis, infecciones vaginales
- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Dermatitis de contacto, prurito*, prurito sistémico*, edema facial
- Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración: Molestias en el pecho, sensación extraña*, edema, dolor, fiebre
- Trastornos del sistema nervioso: Mareos, disgeusia
- Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo: Mialgia*, dolor musculoesquelético, dolor de cuello
- Trastornos oculares: Catarata, sangrado del tabique*, laceración de retina
- Trastornos del oído y del laberinto: Molestias en el oído*
- Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: Goteo nasal
- Trastornos metabólicos y nutricionales: Hipertrigliceridemia

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
FEXUCLUE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 40 mg**

4. Precauciones generales

1) Dado que **FEXUCLUE** puede aliviar los síntomas de tumores malignos o retrasar el diagnóstico, si se sospecha un tumor maligno por los síntomas de advertencia (pérdida de peso significativa no intencionada, vómitos recurrentes, disfagia, hemoptisis, melena, etc.) y está presente o se sospecha una úlcera gástrica, **FEXUCLUE** debe administrarse después de confirmar que el tumor no es maligno.

2) La cantidad de bacterias generalmente presentes en el tracto gastrointestinal aumenta cuando la acidez en el estómago disminuye debido a los inhibidores de la bomba de protones (IBP). El riesgo de infección del tracto gastrointestinal por bacterias como *Salmonella*, *Campylobacter* y *Clostridium difficile* puede aumentar ligeramente cuando se trata con inhibidores del ácido gástrico. Esto se asocia con un mayor riesgo de diarrea por *Clostridium difficile* y varios estudios observacionales han informado que este riesgo aumenta, especialmente en pacientes hospitalizados. Este diagnóstico debe considerarse cuando la diarrea no mejora. Se ha informado diarrea por *Clostridium difficile* con el uso de casi todos los agentes antimicrobianos.

3) Se ha informado que el tratamiento con inhibidores de la bomba de protones (IBP) tiene el potencial de asociarse con un mayor riesgo de fracturas de cadera, muñeca y columna vertebral relacionadas con la osteoporosis. El riesgo de fractura aumentó en pacientes que recibieron dosis altas de IBP (definidas como administración diaria repetida) y en pacientes con uso a largo plazo de más de un año.

En el caso de pacientes con riesgo de desarrollar osteoporosis y fracturas osteoporóticas, se recomienda un seguimiento clínico adecuado según las últimas guías clínicas.

4) Raramente se reportó hipomagnesemia en pacientes que habían estado en tratamiento con un inhibidor de la bomba de protones (IBP) por más de 3 meses y los casos más frecuentes fueron tratados por más de un año. En la mayoría de los pacientes, el tratamiento de la hipomagnesemia requiere la administración de suplementos de magnesio y la suspensión de los IBP. Los pacientes que requieren tratamiento a largo plazo o la coadministración de digoxina o medicamentos que causan hipomagnesemia (por ejemplo, diuréticos) requieren un control periódico de los niveles de magnesio, incluso al inicio del tratamiento. Los eventos adversos graves incluyen rigidez, arritmia y convulsiones.

5. Interacciones

1) Dado que la administración **de fexuprazan** eleva el pH en el estómago, puede interactuar con la absorción en el caso de los fármacos orales, donde el pH del estómago es un determinante importante de la biodisponibilidad. Por lo tanto, el uso del Producto puede reducir la biodisponibilidad de medicamentos que dependen del pH gástrico, como atazanavir y nelfinavir.

2) El Producto es metabolizado principalmente por CYP3A4 y parcialmente por CYP2B6, CYP2C19 y CYP2D6.

3) Cuando se administraron conjuntamente 80 mg **de fexuprazan** y claritromicina, se demostró que el AUC_T **de fexuprazan** y la claritromicina era 1,1 veces y 0,77 veces, respectivamente, lo que no fue clínicamente significativo.

4) Cuando se administraron conjuntamente **fexuprazan**, la claritromicina y la amoxicilina, se demostró que el AUC_T de la amoxicilina era 0,86 veces mayor, pero no fue clínicamente significativo.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
FEXUCLUE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 40 mg**

6. Uso en mujeres embarazadas y lactantes

1) Mujeres embarazadas

No hay datos de ensayos clínicos de fexuprazan ~~del Producto~~ en mujeres embarazadas y lactantes. Como resultado de las pruebas de desarrollo embrionario en ratas y conejos, el peso corporal materno y la ingesta de alimento disminuyeron, pero no hubo efecto sobre el desarrollo embrionario. Por razones de seguridad, se prohíbe el uso de FEXUPRAZAN durante el embarazo.

2) Mujeres lactantes

Se debe interrumpir la lactancia si se usa FEXUCLUE, ya que no se sabe si fexuprazan pasará a la leche materna en mujeres lactantes. En estudios con animales (ratas), se ha informado que fexuprazan pasa a la leche materna.

7. Uso pediátrico

No se ha establecido la seguridad y eficacia clínica FEXUCLUE en niños y adolescentes.

8. Uso geriátrico

En general, las funciones fisiológicas como la función hepática o la función renal se encuentran deterioradas en los ancianos, por lo que debe administrarse con precaución.

9. Uso en pacientes con insuficiencia renal

No se ha establecido la seguridad y eficacia de FEXUCLUE en pacientes con insuficiencia renal.

10. Uso en pacientes con insuficiencia hepática

No se ha establecido la seguridad y eficacia de FEXUCLUE en pacientes con insuficiencia hepática.

11. Tratamiento en casos de sobredosis

No se han notificado casos de sobredosis grave con FEXUCLUE. En ensayos clínicos, ha habido experiencia con dosis únicas de fexuprazan de hasta 320 mg. En caso de sobredosis, se debe controlar al paciente para detectar síntomas de toxicidad y, si es necesario, se debe proporcionar un tratamiento adyuvante general.

12. Precauciones para el almacenamiento y la manipulación

1) Mantener fuera del alcance de los niños.

2) Tenga en cuenta que transferir FEXUCLUE a otro contenedor puede causar un accidente o no es deseable en términos de mantenimiento de calidad.

13. Información para profesionales

A. Acciones farmacológicas

Fexuprazan tiene un mecanismo de acción para inhibir la secreción de ácido gástrico mediante el control de la H⁺/K⁺ - ATPasa en las células parietales del estómago de una manera reversible y dependiente de los iones K⁺. Fexuprazan inhibe directamente la bomba de protones sin experimentar actividad inducida por ácido.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
FEXUCLUE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 40 mg**

B. Estudios farmacocinéticos

1) Absorción

Cuando la administración única de 10~320 mg **de fexuprazan** se llevó a cabo en adultos sanos, se absorbió rápidamente y la concentración plasmática máxima alcanzó un valor medio de 1,75~3,5 horas después de la administración. La concentración de **fexuprazan** en sangre aumentó a medida que aumentaba la dosis. Cuando se administraron repetidamente de 20 a 160 mg **de fexuprazan** por vía oral durante 7 días, la concentración del fármaco en el estado estacionario y la vida media de eliminación terminal fueron similares a las de la administración única. No hubo acumulación de exposición *in vivo* después de la administración repetida y la concentración **de fexuprazan** en sangre tendió a aumentar en proporción al aumento de la dosis.

Como resultado de la administración oral de 160 mg **de fexuprazan** a hombres adultos sanos después de una dieta rica en grasas y en ayunas para evaluar el efecto dietético sobre la biodisponibilidad, no hubo diferencias significativas en la exposición *in vivo* ni en los criterios de valoración farmacodinámicos (tiempo de retención por encima de pH 4 en el estómago).

2) Distribución

Las tasas de unión a proteínas plasmáticas *in vitro* en plasma humano fueron 94,3% y 92,8% a concentraciones de 1 y 10 µg/mL, respectivamente.

3) Metabolismo

Fexuprazan es metabolizado principalmente por CYP3A4, el metabolito principal es el metabolito M14 y este metabolito es ineficaz.

4) Excreción

Las cantidades de formas inalteradas excretadas de la orina y las heces después de la administración intravenosa en ratas fueron del 0,61% y el 34,22%. Después de la administración oral del marcador 14C del Producto a ratas, la tasa de recuperación de la excreción a las 120 horas fue del 98,9%, mientras que las tasas de recuperación de orina y heces fueron del 18,8% y el 80,1%, respectivamente. Después de la administración oral única a ratas intubadas en el tracto biliar, la bilis se excretó en un 88,0% a las 48 horas y la tasa de recuperación total fue del 98,2%. Después de la administración oral del marcador 14C del Producto a perros, la tasa de recuperación fecal a las 168 horas fue del 96,7%, mientras que las tasas de recuperación de orina y heces fueron del 38,8% y el 57,9%, respectivamente.

Después de la administración oral del Producto a varones adultos sanos, la semivida de eliminación media de las formas inalteradas y el metabolito M14 fue de 9,7 horas y 14,2 horas, respectivamente. Las excreciones urinarias y la tasa de eliminación de la forma inalterada fueron de aproximadamente 0,6% y 0,63 L/h, respectivamente.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
FEXUCLUE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 40 mg**

5) Interacción fármaco-fármaco

(1) Fármacos que puedan afectar la concentración plasmática **de fexuprazan**

① **Fexuprazan** es un sustrato de CYP3A4 y cuando se administran **fexuprazan** y un inhibidor de CYP3A4 en combinación, el aumento en la exposición **de fexuprazan** puede ser leve.

El AUC_T **de fexuprazan** aumentó ligeramente a 1,1 veces como resultado de la administración conjunta de 80 mg **de fexuprazan** y 500 mg como claritromicina dos veces al día durante 7 días en hombres adultos sanos.

(2) Medicamentos cuya concentración plasmática puede ser modificada por **fexuprazan**

① **Fexuprazan** mostró un efecto inhibitorio competitivo contra CYP3A4 *in vitro*, pero su IC₅₀ (11,7 µM) fue aproximadamente 100 veces mayor que la concentración plasmática máxima en la dosis clínica (base 40 mg).

② Como resultado de la administración conjunta de tres preparaciones, 80 mg **de fexuprazan**, 1 g como amoxicilina y 500 mg como claritromicina dos veces al día durante 7 días a hombres adultos sanos, la AUCT y C_{ss,max} de claritromicina se redujeron al 23% y 28%, respectivamente y el AUC_T y C_{ss,max} de amoxicilina se redujeron a 14% y 33%, respectivamente.

③ **Fexuprazan** mostró un efecto inhibitorio competitivo versus MATE1, MATE2K y OCT1 *in vitro*, pero es poco probable que aumente la concentración en sangre del fármaco sustrato transportador cuando se considera la concentración plasmática máxima a la dosis clínica (base de 40 mg).

C. Estudios clínicos

1) Esofagitis erosiva

Se realizó un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, comparativo de fase 3 con 40 mg **de FEXUCLUE** o 40 mg de Esomeprazol administrados por vía oral una vez al día durante un máximo de 8 semanas en 218 pacientes con esofagitis erosiva. Como resultado del estudio, la tasa de curación acumulada en la Semana 8 se muestra en la siguiente tabla y se confirmó la no inferioridad **de FEXUCLUE** versus el grupo de esomeprazol (Tabla 2).

Tabla 2. Tasa de sanación acumulada en la semana 8 en pacientes con esofagitis erosiva (PPS; Conjunto por protocolo) **

| | Producto 40 mg (N=107) | Esomeprazol 40 mg (N=111) |
|---|---------------------------|------------------------------|
| Tasa de sanación acumulativa n (%) | 106 (99,07) | 110 (99,10) |
| Diferencia de la tasa de sanación, % | | 0,89 ^{a)} |
| IC 95% | | [-0,86, 2,64] ^{b)} |
| Valor p | | 0,3378 ^{c)} |

a) Diferencia de la tasa de sanación, % (corrección del grado LA inicial, método Cochran-Mantel-Haenszel)

b) Intervalo de confianza del 95% de la diferencia de tasas de curación

c) valor p

* Margen de no inferioridad: -10%

** Número de estudio: DW_DWP14012301

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
FEXUCLUE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 40 mg**

D. Estudios de toxicología

1) Genotoxicidad

Fexuprazan dio negativo en todas las pruebas de mutación inversa bacteriana con *Salmonella* y *E. coli*, pruebas de anomalías cromosómicas con líneas celulares CHO y pruebas de micronúcleo con ratas.

2) Toxicidad reproductiva

Como resultado de las pruebas de fertilidad y desarrollo embrionario temprano en ratas, no hubo efecto sobre la fertilidad y el desarrollo embrionario temprano hasta una dosis de 50 mg/kg/día.

Como resultado de la prueba de desarrollo embriofetal en ratas, se observó una disminución del consumo de alimento y del peso en el grupo al que se administraron más de 30 mg/kg/día. El peso del feto disminuyó en un 5%, pero no hubo efecto sobre el desarrollo o retraso del crecimiento. Se confirmó que los niveles sin efecto (NOEL, por sus siglas en inglés) embriofetal y maternos eran de 60 mg/kg/día (alrededor de 19,8 veces la dosis clínica de 40 mg AUC) y 15 mg/kg/día (7,5 veces la dosis clínica 40 mg AUC), respectivamente. Como resultado de la prueba de desarrollo embriofetal en conejos, se observó una disminución en el consumo de alimento y peso y síntomas de estreñimiento en el grupo al que se administró más de 15 mg/kg/día. Sin embargo, no hubo ningún efecto sobre el desarrollo o retraso del crecimiento. Se confirmó que los niveles sin efecto (NOEL, por sus siglas en inglés) maternos y embriofetales eran de 10 mg/kg/día (0,6 veces la dosis clínica de 40 mg AUC) y 15 mg/kg/día (1,7 veces la dosis clínica 40 mg AUC), respectivamente.

Como resultado de las pruebas de evaluación del desarrollo prenatal y de la función materna en ratas, no hubo efecto del Producto en las crías inmediatamente después del parto, pero este se transfirió a la leche materna y el peso corporal disminuyó durante el período de lactancia en la administración de dosis de más de 7,5 mg/kg/día (3,7 veces la dosis clínica 40 mg AUC). Sin embargo, no se observaron disfunciones que incluyeran el comportamiento, el desarrollo, la madurez sexual y los órganos genitales de la descendencia incluso con la dosis alta de 30 mg/kg/día (17,2 veces la dosis clínica de 40 mg AUC).

3) Carcinogenicidad

En un estudio de carcinogenicidad administrado por vía oral en ratas durante 2 años, se observaron tumores neuroendocrinos gástricos con 10 mg/kg/día (alrededor de 3,7 veces con base en la dosis clínica 40 mg/día AUC) para machos y 5 mg/kg/día (alrededor de 4,1 veces con base en la dosis clínica 40 mg/día AUC) para mujeres. En la prueba de carcinogenicidad de 26 semanas en ratones RasH2, se observaron adenomas gástricos benignos con 60 mg/kg/día en machos (alrededor de 26,9 veces según la dosis clínica de 40 mg/día AUC).

[Almacenamiento] Almacenar a una temperatura no mayor a 30 °C en su envase original

[Vida útil] 24 Meses

[Presentaciones] Según lo aprobado en el registro sanitario.

Fabricado por: Daewoong Pharmaceutical Co., Ltd., ubicado en 1, Osongsaengmyeong 2-ro, Osong-eup, Heungdeok-gu, Cheongju-si, Chungcheongbuk-do, República de Corea.

Manufactured by



REF. N° RF1847296/22

REG. ISP N° F- 27347/23

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
FEXUCLUE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 40 mg**

Importado y distribuido por:

Ecuador: Laboratorios Biopas S.A., Quito, Ecuador.

Perú: Laboratorios Biopas S.A.C., Calle El Boulevard No. 182, Int. 902. Urb. Hogares de Monterrico Chico, Santiago de Surco, Lima - Perú.

Chile:

Importado por: Laboratorios BIOPAS S.A., Avenida Presidente Kennedy No. 7.600, Oficina 903, Comuna de Vitacura, Ciudad de Santiago, Región Metropolitana, Chile.

Distribuido por: Inversiones Perilogistics Ltda, Rodrigo de Araya 1151, Macul, Santiago de Chile, Chile.

Bajo licencia de: Daewoong Pharmaceutical Co., Ltd., República de Corea.