فونوريف

مضغوطات ملبسة بالفيلم

ريفا فارما

التركيب:
كل مضغوطة ملبسة بالفيلم تحتوي:
١٠ ملغ من فونوبرازان (مكافىء لـ ١٣,٣٦ ملغ من فونوبرازان فومارات) و ٢٠ ملغ من فونوبرازان (مكافىء لـ ٢٦,٧٢ ملغ من فونوبرازان فومارات).
السواغات: مانيتول، ميكروكريستالين سيللوز، هيدروكسي بروبيل سيللوز، حمض الاسكوربيك، كروس كارميللوز الصوديوم،شمعات المغنيزيوم، هيدروكسي بروبيل ميثيل سيللوز، ثنائي اوكسيد التيتانيوم، تري أسيتين، بولي إيثيلين غليكول، تالك، تويين، ايثانول مطلق، ماء.
الاستطبابات:
لشفاء كل درجات التهاب المريء التآكلي ولتخفيف حرقة المعدة المرتبطة بالتهاب المريء التآكلي عند البالغين.
للحفاظ على شفاء التهاب المريء التآكلي ولتخفيف حرقة المعدة المرتبطة بالارتجاع المريئي غير التآكلي عند البالغين.
للتخفيف من حرقة المعدة المرتبطة بالارتجاع المريئي غير التآكلي عند البالغين.
بالمشاركة مع الأموكسيسيلين وكلاريثروميسين لعلاج العدوى التي تسببها بكتيريا الملتوية البوابية عند البالغين بالمشاركة مع الأموكسيسيلين لعلاج العدوى التي تسببها بكتيريا الملتوية البوابية عند البالغين.
آلية العمل:
يثبط فونوبرازان إفراز حمض المعدة القاعدي والمحفز على السطح الإفرازي للخلية الجدارية في المعدة من خلال تثبيط نظام إنزيم+K+-ATPase، H بطريقة تنافسية للبوتاسيوم .نظرًا لأن هذا الإنزيم يعتبر بمثابة مضخة الحمض) البروتون (داخل الخلية الجدارية، فقد تم وصف الفونوبرازان كنوع من مثبطات مضخة البروتون في المعدة، حيث أنه يمنع الخطوة النهائية لإنتاج الحمض.
لا يتطلب فونوبرازان التنشيط بالحمض .قد يتركز الفونوبرازان بشكل انتقائي في الخلايا الجدارية في كل من حالتي الراحة والتحفيز .يرتبط فونوبرازان بالمضخات النشطة بطريقة غير تساهمية وقابلة للعكس.
الحركية الدوائية:
الامتصاص:
يظهر فونوبرازان حركية دوائية مستقلة عن الزمن ويتم تحقيق تراكيز الحالة المستقرة في اليوم الثالث إلى اليوم الرابع .بعد جرعات متعددة من فونوبرازان تتراوح من ١٠ إلى ٤٠ ملغ) ضعف الجرعة القصوى الموصى بها (مرة واحدة يوميًا لمدة ٧ أيام في الأشخاص الأصحاء، يصل Cmax والمنطقة تحت زادت قيم منحنى زمن التركيز في البلازما (AUC) للفونوبرازان بطريقة متناسبة مع الجرعة تقريبًا.
هناك تراكم قليل في البلازما بعد تناول جرعات متعددة مرة واحدة يوميًا، مع نسبة مؤشر تراكم أقل من ١,٢ بناءً على المساحة تحت المنحنى للجرعات التي تتراوح من ١٠ إلى ٤٠ ملغ) ضعف الجرعة القصوى الموصى بها.
تأثير الغذاء:
في دراسة تأثير الغذاء عند الأشخاص الأصحاء (العدد = ٢٤)الذين تناولوا فونوبرازان ٢٠ ملغ، أدت الوجبة الغنية بالدهون إلى زيادة بنسبة٥ ٪ في Cmax، وزيادة بنسبة١٥ ٪ في المساحة تحت المنحنى، وتأخير في متوسط Tmaxلمدة ساعتين .لا تعتبر هذه التغييرات ذات أهمية سريرية.
التوزيع:
تراوحت نسبة الارتباط ببروتينات البلازما للفونوبرازان من ٨٥ إلى٨٨ ٪ في الأشخاص الأصحاء وكانت مستقلة عن التركيز من ٠,١ إلى ١٠ ميكروغرام/مل.
الاطراح:
الاستقلاب:
يتم استقلاب فونوبرازان إلى مستقلبات غير نشطة عبر مسارات متعددة عن طريق مزيج من الأشكال الأسوية للسيتوكروم (CYP) P450 (CYP3A4/5)،CYP2B6، CYP2C19، CYP2C9 و (CYP2D6إلى جانب نواقلات السلفو والغلوكورونوسيل .تم تقييم تعدد أشكالCYP2C19 في الدراسات السريرية ولم تكن هناك اختلافات كبيرة في الحرائك الدوائية للفونوبرازان بناءً على حالة المستقلب.CYP2C19.
الإفراز:
بعد تناول فونوبرازان الموسوم إشعاعيًا عن طريق الفم، تم استرداد ما يقرب من٦٧ ٪ من الجرعة الموسومة إشعاعيًا(٨ ٪ على هيئة فونوبرازان دون تغيير) في البول و ٣١٪ (١,٤٪على هيئة فونوبرازان دون تغيير) في البراز.

التداخلات الدوائية:
انزيمات السيتوكروم (CYP450 P450):
في المختبر أظهرت الدراسات أن فونوبرازان يثبط بشكل مباشر وبشكل معتمد على الوقت CYP2B6 وCYP2C19 وCYP3A4/5.
أنظمة النقل:
يثبط فونوبرازان بروتين قنف الأدوية المتعددة والسموم (MATE1) 1 وناقل الكاتيونات العضوية(OCT1) 1 ، ولكن فقط بتركيزات أعلى من تلك ذات الصلة سريريًا.
الدراسات السريرية:
العلاج المختلط مع فونوبرازان، أموكسيسيلين، وكلاريثروميسين:
عندما تم تناول فونوبرازان ٢٠ ملغ، أموكسيسيلين ٧٥٠ ملغ، وكلاريثروميسين ٤٠٠ملغ مرتين يوميًا لمدة ٧ أيام(العدد= ١١) لم يكن هناك أي تأثير على الحرائك الدوائية للأموكسيسيلين مقارنة بالأموكسيسيلين وحده .ومع ذلك، زاد فونوبرازان Cmax و AUC0-12hبنسبة٨٧ ٪ و٨٥٪ على التوالي، كما زاد كلاريثروميسين Cmax و AUC0-12hبنسبة٦٤ ٪ و٤٥٪ على التوالي، مقارنة بإعطاء كل مكون على حدة.
تأثير فونوبرازان على ركائز CYP3A4:
عندما تم إعطاء جرعة فموية واحدة من الميدازولام ٢ ملغ بعد تناول فونوبرازان ٢٠ ملغ مرتين يومياً لمدة ٧ أيام(العدد =٢٠) زاد الميدازولام AUC0-infبنسبة٩٣٪ مقارنة بإعطاء الميدازولام وحده.
تأثير مثبطات CYP3A على فونوبرازان:
عندما تم إعطاء جرعة واحدة من ٤٠ ملغ من فونوبرازان(ضعف الجرعة القصوى الموصى بها) مع كلاريثروميسين ٥٠٠ ملغ مرتين يومياً لمدة ٧ أيام (العدد=١٦) زاد حجم AUC0-inf للفونوبرازان بنسبة٥٨ ٪ مقارنة بإعطاء فونوبرازان وحده.
التناول المتزامن للفونوبرازان مع مضادات الالتهاب غير الستيرويدية (NSAIDs) أو جرعة منخفضة من الأسبرين
عندما تم إعطاء جرعة واحدة من ٤٠ ملغ من فونوبرازان (ضعف الجرعة القصوى الموصى بها) مع ديكلوفيناك ٢٥ ملغ، أو ميلوكسيكام ١٠ ملغ، أو الأسبرين ١٠٠ ملغ، لم تكن هناك تغييرات ذات معنى سريرياً في التعرض للفونوبرازان، أو ديكلوفيناك، أو ميلوكسيكام، أو الأسبرين .مقارنة بإدارة كل دواء على حدة.
تأثير محفزات CYP3A على فونوبرازان
من المتوقع أن يكون التعرض للفونوبرازان أقل بنسبة٨٠ ٪ عند تناوله مع محفز CYP3A4 قوي مثل ريفامبيسين، وأقل بنسبة٥٠ ٪ عند تناوله مع محفز معتدل CYP3A4 مثل إيفافيرينز.
الأدوية التي تعتمد على درجة حموضة المعدة للامتصاص:
يُقلل فونوبرازان حموضة المعدة، مما قد يُؤثر على امتصاص الأدوية المضادة للفيروسات الفقهرية، مما يُؤدي إلى تغييرات في السلامة و/أو الفعالية.
المنتجات التي تحتوي على ريلبيفيرين:
يُمنع الاستخدام المتزامن مع فونوبرازان.
أتازانفير: تجنب الاستخدام المتزامن.
أدوية أخرى (مثل: أملاح الحديد، ايرلوتينيب، داساتينيب، نيلوتينيب، ميكوفينولات موفيتيل، كيتوكونازول،ايتراكونازول):
يُقلل فونوبرازان حموضة المعدة، مما يُقلل من امتصاص الأدوية، ويُقلل من فعاليتها.
العلاج المشترك مع كلاريثروميسين و/أو أموكسيسيلين:
قد يُؤدي الاستخدام المتزامن لكلاريثروميسين مع أدوية أخرى إلى آثار جانبية خطيرة، بما في ذلك اضطرابات نظم القلب التي قد تُسبب الوفاة، ويُمنع استخدامه.
للأموكسيسيلين أيضًا تفاعلات دوائية.
بعض ركائز CYP3A حيث قد تؤدي التغييرات الطفيفة في التركيز إلى سمية خطيرة:
فونوبرازان مثبط ضعيف لـ CYP3A. قد يزيد فونوبرازان من التعرض لركائز CYP3A، مما قد يزيد من خطر حدوث ردود فعل سلبية مرتبطة بهذه الركائز.
ركائز CYP2C19 (مثل كلوبيدوغريل، سيتالوبرام، سيلوستازول):
فونوبرازان مثبط لـ CYP2C19. قد يقلل فونوبرازان من تراكيز المستقلب النشط كلوبيدوغريل في البلازما، وقد يُسبب انخفاضًا في تثبيط الصفائح الدموية. قد يزيد فونوبرازان من التعرض لأدوية ركائز CYP2C19 (مثل سيتالوبرام، سيلوستازول).
اختبار الكروموغرانين لأورام الغدد الصماء العصبية:
يُقلل فونوبرازان من حموضة المعدة، مما يزيد من مستويات CgA، وقد يُسبب نتائج إيجابية خاطئة في الفحوصات التشخيصية لأورام الغدد الصماء العصبية. التفاعل مع اختبار تحفيز السيكريتين:
فرط استجابة إفراز الغاسترين استجابةً لاختبار تحفيز السيكريتين، مما يُشير خطأً إلى وجود ورم غاسترينى.
محفزات CYP3A4 القوية أو المتوسطة:
فونوبرازان ركيزة لـ CYP3A. تؤدي محفزات CYP3A القوية أو المعتدلة إلى تقليل التعرض للفونوبرازان.
الحمل والرضاعة:
لا توجد دراسات كافية ومضبوطة بشكل جيد حول استخدام الفونوبرازان في النساء الحوامل .البيانات المتاحة من تقارير التيقظ الدوائي مع المنتجات المحتوية على الفونوبرازان المستخدمة في النساء الحوامل ليست كافية لتقييم المخاطر المرتبطة بالدواء للعيوب الخلقية الكبرى، أو الإجهاض، أو غيرها من النتائج السلبية للأم أو الجنين.
بسبب الخطر المحتمل لتأثيرات الكبد الضارة التي تظهر في الدراسات التي أجريت على الحيوانات مع فونوبرازان، يُنصح المرضى بعدم الرضاعة الطبيعية أثناء العلاج باستخدام فونوبرازان.
مضادات الاستطباب:
يُمنع استخدام فونوبرازان للمرضى الذين يعانون من فرط حساسية معروف تجاه فونوبرازان أو أي من مكونات المستحضر. وقد شملت ردود الفعل التحسسية صدمة تأقية.
يُمنع استخدام فونوبرازان مع المنتجات التي تحتوي على ريلبيفيرين.
الآثار الجانبية:
التهاب الكلية الأنبوبي الخلالي الحاد.
الإسهال الناجم عن عدوى المطثية العسيرة
كسور العظام
ردود فعل جلدية شديدة
عوز فيتامين ب ١٢
السلائل الغدية القاعدية
الجرعة والإعطاء:
الجرعة المُوصى بها:
علاج التهاب المريء التآكلي:
الجرعة الفموية المُوصى بها للبالغين هي ٢٠ ملغ من فونوبرازان مرة واحدة يوميًا لمدة ٨ أسابيع لعلاج التهاب المريء التآكلي وتخفيف حرقة المعدة المُصاحبة له.
الحفاظ على شفاء التهاب المريء التآكلي:
الجرعة الفموية المُوصى بها للبالغين هي ١٠ ملغ من فونوبرازان مرة واحدة يوميًا لمدة تصل إلى ٦ أشهر للحفاظ على شفاء التهاب المريء التآكلي وتخفيف حرقة المعدة المُصاحبة له.
تخفيف حرقة المعدة المُصاحبة لمرض الارتجاع المعدي المريئي غير التآكلي:
الجرعة الفموية المُوصى بها للبالغين هي ١٠ ملغ من فونوبرازان مرة واحدة يوميًا لمدة ٤ أسابيع.
علاج عدوى الملتوية البوابية:
العلاج الثلاثي: الجرعة الفموية الموصى بها للبالغين هي ٢٠ ملغ من فونوبرازان ، بالإضافة إلى ١٠٠٠ ملغ من الأموكسيسيلين، و٥٠٠ ملغ من الكلاريثروميسين، تُعطى كل جرعة مرتين يوميًا (صباحًا ومساءً)، بفاصل ١٢ ساعة) لمدة ١٤ يومًا.
العلاج المزدوج: الجرعة الفموية الموصى بها للبالغين هي ٢٠ ملغ من فونوبرازان ، تُعطى مرتين يوميًا (صباحًا ومساءً)، بالإضافة إلى ١٠٠٠ ملغ من الأموكسيسيلين ثلاث مرات يوميًا (صباحًا، ظهرًا، ومساءً) لمدة ١٤ يومًا.
يرجى أيضًا مراجعة معلومات وصف الأموكسيسيلين والكلاريثروميسين الكاملة.
الجرعة الموصى بها للمرضى الذين يعانون من اعتلال كلوي:
علاج التهاب المريء التآكلي:
يوضح الجدول ١ أدناه الجرعة الموصى بها من فونوبرازان للمرضى البالغين الذين يعانون من اعتلال كلوي.
الجدول ١: الجرعة الموصى بها من دواء فونوبرازان للمرضى الذين يعانون من اعتلال كلوي:
شفاء التهاب المريء التآكلي:

معدل الارتشاح الكبيبي المقدر	الجرعة الموصى بها
٣٠مل/دقيقة أو أكثر	٢٠ ملغ مرة يومياً
أقل من ٣٠ مل /دقيقة	١٠ ملغ مرة يومياً

الحفاظ على شفاء التهاب المريء التآكلي أو تخفيف حرقة المعدة المصاحبة لمرض الارتجاع المعدي المريئي غير التآكلي:
الجرعة الموصى بها من فونوبرازان للمرضى البالغين ذوي وظائف الكلى الطبيعية.
علاج عدوى الملتوية البوابية:
الجرعة الموصى بها من فونوبرازان للمرضى البالغين المصابين باعتلال كلوي موصوفة في الجدول ٢ أدناه.
الجدول ٢: جرعة فونوبرازان الموصى بها للمرضى المصابين باعتلال كلوي: علاج عدوى الملتوية البوابية*

معدل الارتشاح الكبيبي المقدر	الجرعة الموصى بها
٣٠مل/دقيقة أو أكثر	٢٠ ملغ مرة يومياً
أقل من ٣٠ مل /دقيقة	لا يوصى به

*يرجى أيضًا مراجعة قسم الجرعة والاستخدام في معلومات وصف الأموكسيسيلين والكلاريثروميسين للاطلاع على توصيات الجرعات للمرضى الذين يعانون من اعتلال كلوي.
الجرعة الموصى بها للمرضى الذين يعانون من اعتلال كبدي:
شفاء التهاب المريء التآكلي:
يوضح الجدول ٣ أدناه الجرعة الموصى بها من فونوبرازان للمرضى البالغين الذين يعانون من اعتلال كبدي.
الجدول ٣: جرعة فونوبرازان الموصى بها للمرضى الذين يعانون من اعتلال كبدي: شفاء التهاب المريء التآكلي

التصنيف	الجرعة الموصى بها
Child-Pugh Class A	٢٠ ملغ مرة واحدة يومياً
Child-Pugh Class B	١٠ ملغ مرة واحدة يومياً
Child-Pugh Class C	١٠ ملغ مرة واحدة يومياً

الحفاظ على شفاء التهاب المريء التآكلي أو تخفيف حرقة المعدة المصاحبة لمرض الارتجاع المعدي المريئي غير التآكلي:
الجرعة الموصى بها من فونوبرازان للمرضى البالغين المصابين باعتلال كبدي هي نفسها للمرضى البالغين ذوي وظائف الكلى الطبيعية.
علاج عدوى الملتوية البوابية:
الجرعة الموصى بها من فونوبرازان للمرضى البالغين المصابين بضعف كبدي موصوفة في الجدول ٤ أدناه.
الجدول ٤: جرعة فونوبرازان الموصى بها للمرضى المصابين باعتلال كبدي: علاج عدوى الملتوية البوابية*

التصنيف	الجرعة الموصى بها
Child-Pugh Class A	٢٠ ملغ مرة واحدة يومياً
Child-Pugh Class B	لا يوصى به
Child-Pugh Class C	لا يوصى به

تعليمات الاستخدام:
تناول فونوبرازان مع الطعام أو بدونه.
ابتلع أقراص فونوبرازان كاملة؛ لا تمضغها أو تسحقها.
الجرعات الفائتة:
- لعلاج التهاب المريء التآكلي أو الحفاظ عليه، أو لتخفيف حرقة المعدة المصاحبة لمرض الارتجاع المعدي المريئي غير التآكلي: في حال تفويت جرعة، تناول فونوبرازان في أسرع وقت ممكن خلال ١٢ ساعة من الجرعة الفائتة. إذا مرت أكثر من ١٢ ساعة، فتجاوز الجرعة الفائتة وتناول الجرعة التالية في الموعد المحدد.
- لعلاج عدوى الملوية البوابية: في حال تفويت جرعة، تناول فونوبرازان في أسرع وقت ممكن خلال ٤ ساعات من الجرعة الفائتة. إذا مرت أكثر من ٤ ساعات، فتجاوز الجرعة الفائتة وتناول الجرعة التالية في الموعد المحدد. استمر بجدول الجرعات المعتاد حتى انتهاء العلاج.
شروط التخزين:
يحفظ في درجة حرارة بين ٢٠ - ٢٥ درجة مئوية.
يحفظ بعيداً عن متناول أيدي الأطفال.
التعبئة:
عبوة كرتونية تحتوي على ١٤ مضغوطة ملبسة بالفيلم ضمن شريطين بليستر Alu\Alu .

الدواء مستحضر يؤثر على صحتك وتستعمله خلافاً لتعليمات يعرضك للخطر
اتبع بدقة وصفة الطبيب وطريقة الاستعمال المنصوص عليها وتعليمات الصيدلي التي صرفها لك ، فالطبيب والصيدلي هما الخبيران في الدواء وبنفعه وضرره.
لاتكرر صرف الدواء بدون وصفة طبية.
لاتترك الأدوية بمتناول أيدي الأطفال.
مجلس وزراء الصحة العرب واتحاد الصيادلة العرب.

p01705 / R02

ريفا فارما للصناعات الدوائية .إدلب . سوريا

Vonorev

Film coated tablets

Reva Pharma

Composition: Each film coated tablet contains:
10 mg of Vonoprazan (equivalent to 13.36 mg of Vonoprazan fumarate) and 20 mg of Vonoprazan (equivalent to 26.72 mg of Vonoprazan fumarate).

Excipients:
Mannitol, Microcrystalline Cellulose, Hydroxypropyl cellulose, Ascorbic acid, Croscarmellose Sodium, Magnesium Stearate, HPMC, Titanium Dioxide, Triacetin, PEG, Talc, Tween, Ethanol Absolute, Water.

Indications:
For healing of all grades of erosive esophagitis and relief of heartburn associated with erosive esophagitis in adults.
To maintain healing of all grades of erosive esophagitis and relief of heartburn associated with erosive esophagitis in adults.
For the relief of heartburn associated with non-erosive gastroesophageal reflux disease in adults.
In combination with amoxicillin and clarithromycin for the treatment of *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) infection in adults.
In combination with amoxicillin for the treatment of *H. pylori infection* in adults.

Mechanism of Action:
Vonoprazan suppresses basal and stimulated gastric acid secretion at the secretory surface of the gastric parietal cell through inhibition of the H^+, K^+-ATPase enzyme system in a potassium-competitive manner. Because this enzyme is regarded as the acid (proton) pump within the parietal cell, Vonoprazan has been characterized as a type of gastric proton-pump inhibitor, in that it blocks the final step of acid production. Vonoprazan does not require activation by acid. Vonoprazan may selectively concentrate in the parietal cells in both the resting and stimulated states. Vonoprazan binds to the active pumps in a noncovalent and reversible manner.

Pharmacokinetics:
Absorption
Vonoprazan exhibits time-independent pharmacokinetics and steady state concentrations are achieved by Day 3 to 4. After multiple doses of Vonoprazan ranging from 10 to 40 mg (twice the maximum recommended dose) once daily for 7 days in healthy subjects, Cmax and area under the plasma concentration-time curve (AUC) values for Vonoprazan increased in an approximately dose-proportional manner.
There is little accumulation in plasma after once daily multiple doses, with an accumulation index ratio of less than 1.2 based on AUC for doses ranging from 10 to 40 mg (twice the maximum recommended dose).
Effect of Food:
In a food effect study in healthy subjects (N=24) who received Vonoprazan 20 mg, a high-fat meal resulted in a 5% increase in Cmax, a 15% increase in AUC, and a delay in median Tmax of 2 hours. These changes are not considered to be clinically significant.
Distribution
Plasma protein binding of Vonoprazan ranged from 85 to 88% in healthy subjects and was independent of concentration from 0.1 to 10 mcg/ml.
Elimination
Metabolism:
Vonoprazan is metabolized to inactive metabolites via multiple pathways by a combination of cytochrome P450 (CYP) isoforms (CYP3A4/5, CYP2B6, CYP2C19, CYP2C9 and CYP2D6) along with sulfo- and glucuronosyl-transferases. CYP2C19 polymorphisms have been evaluated in clinical studies and there were no considerable differences in the pharmacokinetics of Vonoprazan based on CYP2C19 metabolizer status.
Excretion:
Following oral administration of radiolabeled Vonoprazan, approximately 67% of the radiolabeled dose (8% as unchanged Vonoprazan) was recovered in urine and 31% (1.4% as unchanged Vonoprazan) was recovered in feces.

Interactions:
Cytochrome P450 (CYP450) Enzymes:
In vitro studies have shown that Vonoprazan directly and time-dependently inhibits CYP2B6, CYP2C19, and CYP3A4/5.
Transporter Systems:
Vonoprazan inhibits multidrug and toxin extrusion protein 1 (MATE1) and organic cation transporter 1 (OCT1), but only at concentrations higher than clinically relevant.
Clinical Studies:
Combination Therapy with Vonoprazan, Amoxicillin, and Clarithromycin:
When Vonoprazan 20 mg, amoxicillin 750 mg, and clarithromycin 400 mg were co-administered twice daily for 7 days (N=11), there was no effect on pharmacokinetics of amoxicillin compared to amoxicillin alone. However, Vonoprazan Cmax and AUC0-12h increased by 87% and 85%, respectively, and clarithromycin Cmax and AUC0-12h increased by 64% and 45%, respectively, compared to administration of each component alone.
Effect of Vonoprazan on CYP3A4 Substrates:
When a single oral dose of midazolam 2 mg was administered following Vonoprazan 20 mg twice daily for 7 days (N=20), midazolam AUC0-inf increased 93% compared to administration of midazolam alone.
Effect of CYP3A Inhibitors on Vonoprazan:
When a single dose of 40 mg Vonoprazan (twice the maximum recommended dose) was administered with clarithromycin 500 mg twice daily for 7 days (N=16), Vonoprazan AUC0-inf increased 58% compared to administration of Vonoprazan alone.
Coadministration of Vonoprazan with Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs) or Low-Dose Aspirin
When a single dose of 40 mg Vonoprazan (twice the maximum recommended dose) was co-administered with diclofenac 25 mg, meloxicam 10 mg, or aspirin 100 mg, there were no clinically meaningful changes in exposure of Vonoprazan, diclofenac, meloxicam, or aspirin compared to administration of each drug alone.
Effect of CYP3A Inducers on Vonoprazan
Vonoprazan exposures are predicted to be 80% lower when co-administered with a strong CYP3A4 inducer such as rifampicin and 50% lower when co-administered with a moderate CYP3A4 inducer such as efavirenz.
Drugs Dependent on Gastric pH for Absorption:
Vonoprazan reduces intragastric acidity, which may alter the absorption of antiretroviral drugs, leading to changes in the safety and/or effectiveness.
Rilpivirine-containing products:
Concomitant use with Vonoprazan is contraindicated.
Atazanavir: Avoid concomitant use.
Other Drugs (e.g., iron salts, erlotinib, dasatinib, nilotinib, mycophenolate mofetil, ketoconazole/itraconazole):
Vonoprazan reduces intragastric acidity decrease the absorption of drugs reducing their effectiveness.
Combination Therapy with Clarithromycin and/or Amoxicillin:
Concomitant administration of clarithromycin with other drugs can lead to serious adverse reactions, including potentially fatal arrhythmias, and is contraindicated.
Amoxicillin also has drug interactions.
Certain CYP3A Substrates Where Minimal Concentration Changes May Lead to Serious Toxicities:
Vonoprazan is a weak CYP3A inhibitor Vonoprazan may increase exposure of CYP3A4 substrates, which may increase the risk of adverse reactions related to these substrates.
CYP2C19 Substrates (e.g., clopidogrel, citalopram, cilostazol):
Vonoprazan is a CYP2C19 inhibitor Vonoprazan may reduce plasma concentrations of the active metabolite of clopidogrel and may cause reduction in platelet inhibition. Vonoprazan may increase exposure of CYP2C19 substrate drugs (e.g., citalopram, cilostazol).
Chromogranin Test for Neuroendocrine Tumors:
Vonoprazan reduces intragastric acidity which increases CgA levels and may cause false positive results in diagnostic investigations for neuroendocrine tumors.
Interaction with Secretin Stimulation Test:
Hyper-response in gastrin secretion in response to secretin stimulation test, falsely suggesting gastrinoma.
Strong or Moderate CYP3A4 Inducers:
Vonoprazan is a CYP3A substrate. Strong or moderate CYP3A inducers decrease Vonoprazan exposure.

Pregnancy and lactation:
There are no adequate and well-controlled studies of Vonoprazan in pregnant women. Available data from pharmacovigilance reports with Vonoprazan-containing products used in pregnant women are not sufficient to evaluate for a drug-associated risk for major birth defects, miscarriage, or other adverse maternal or fetal outcomes. Because of the potential risk of adverse liver effects shown in animal studies with Vonoprazan, advise patients not to breastfeed during treatment with VONOPRAZAN.

Contraindications:
Vonoprazan is contraindicated in patients with a known hypersensitivity to Vonoprazan or any component of the product. Reactions have included anaphylactic shock.
Vonoprazan is contraindicated with rilpivirine-containing products.

Side effects:
Acute Tubulointerstitial Nephritis
Clostridioides difficile-Associated Diarrhea
Bone Fracture
Severe Cutaneous Adverse Reactions
Vitamin B12 (Cobalamin) Deficiency
Fundic Gland Polyps

Dosage and administration:
Recommended Dosage:
Healing of Erosive Esophagitis:
The recommended adult oral dosage is Vonoprazan 20 mg once daily for 8 weeks for the treatment of healing of erosive esophagitis and relief of associated heartburn.
Maintenance of Healed Erosive Esophagitis:
The recommended adult oral dosage is Vonoprazan 10 mg once daily for up to 6 months for the maintenance of healed erosive esophagitis and relief of associated heartburn.
Relief of Heartburn Associated with Non-Erosive Gastroesophageal Reflux Disease:
The recommended adult oral dosage is Vonoprazan 10 mg once daily for 4 weeks.
Treatment of *H. pylori* Infection:
Triple Therapy: The recommended adult oral dosage is Vonoprazan 20 mg plus amoxicillin 1,000 mg plus clarithromycin 500 mg, each given twice daily (in the morning and evening, 12 hours apart) for 14 days.
Dual Therapy: The recommended adult oral dose is Vonoprazan 20 mg given twice daily (in the morning and evening) plus amoxicillin 1,000 mg three times daily (in the morning, mid-day, and evening) for 14 days.
Also refer to the amoxicillin and clarithromycin full prescribing information.
Recommended Dosage in Patients with Renal Impairment:
Healing of Erosive Esophagitis:
The recommended dosage of Vonoprazan in adult patients with renal impairment is described in Table 1 below.
Table 1: Recommended Vonoprazan dosage in Patients with Renal Impairment:
Healing of Erosive Esophagitis**:**

Estimated glomerular filtration rate (GFR)	Recommended Dosage
30 mL/minute or greater	20 mg once daily
Less than 30 mL/minute	10 mg once daily

Maintenance of Healed Erosive Esophagitis or Relief of Heartburn Associated with Non- Erosive Gastroesophageal Reflux Disease:
The recommended dosage of Vonoprazan in adult patients with renal impairment is the same as for adult patients with normal renal function.
Treatment of *H. pylori* Infection:
The recommended dosage of Vonoprazan in adult patients with renal impairment is described in Table 2 below.
Table 2: Recommended Vonoprazan Dosage in Patients with Renal Impairment: Treatment of H. pylori Infection*

Estimated GFR	Recommended Dosage
30 mL/minute or greater	20 mg twice daily
Less than 30 mL/minute	Use is not recommended

*Also refer to the *Dosage and Administration* section of the amoxicillin and clarithromycin prescribing information for dosage recommendations in patients with renal impairment
Recommended Dosage in Patients with Hepatic Impairment:
Healing of Erosive Esophagitis
The recommended dosage of Vonoprazan in adult patients with hepatic impairment is described in Table 3 below.
Table 3: Recommended Vonoprazan Dosage in Patients with Hepatic Impairment: Healing of Erosive Esophagitis

Classification	Recommended Dosage
Child-Pugh Class A	20 mg once daily
Child-Pugh Class B	10 mg once daily
Child-Pugh Class C	10 mg once daily

Maintenance of Healed Erosive Esophagitis or Relief of Heartburn Associated with Non- Erosive Gastroesophageal Reflux Disease:
The recommended dosage of Vonoprazan in adult patients with hepatic impairment is the same as for patients with normal hepatic function.
Treatment of *H. pylori* Infection
The recommended dosage of Vonoprazan in adult patients with hepatic impairment is described in Table 4 below.
Table 4: Recommended Vonoprazan Dosage in Patients with Hepatic Impairment: Treatment of H. pylori Infection

Classification	Recommended Dosage
Child-Pugh Class A	20 mg twice daily
Child-Pugh Class B	Use is not recommended
Child-Pugh Class C	Use is not recommended

Administration Instructions:
Take Vonoprazan with or without food.
Swallow Vonoprazan tablets whole; do not chew or crush the tablet.
Missed doses:
-For the healing or maintenance of healed erosive esophagitis, or the relief of heartburn associated with non-erosive gastroesophageal reflux disease: If a dose is missed, administer Vonoprazan as soon as possible within 12 hours after the missed dose. If more than 12 hours have passed, skip the missed dose and administer the next dose at the regularly scheduled time.
-For the treatment of *H. pylori* infection: If a dose is missed, administer as soon as possible within 4 hours after the missed dose. If more than 4 hours have passed, skip the missed dose and administer the next dose at the regularly scheduled time. Continue the normal dosing schedule until the treatment is completed.

Storage conditions:
Store at a temperature between 20- 25° C.
Keep out of reach of children.

How supplied:
Carton box contains 14 film coated tablets in two Alu\Alu blisters.

•A medicament is a product which affects your health, and it's consumption contrary to instructions is dangerous for you.
- Follow strikly the doctors prescription, the method of use and the instructions of the pharmacist who sold the medicament.
•The doctor and the pharmacist experts in medicine, it's benefits and risks.
•Do not repeat the same prescription without consulting your doctor.
KEEP THE MEDICAMENTS OUT OF REACH of CHILDREN
Council of Arab Health Ministers& Union of Arab Pharmacists

p01705/R02

Reva Pharma for Pharmaceutical Industries - Idlib - Syria