

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Dereflin 20 mg tvrdé gastrorezistentné kapsuly  
Dereflin 40 mg tvrdé gastrorezistentné kapsuly

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá kapsula obsahuje 20 mg ezomeprazolu (vo forme dihydrátu horečnatej soli).

Pomocné látky so známym účinkom: Každá kapsula obsahuje 8,05 mg sacharózy; 1,85 µg metyl-p-hydroxybenzoátu (E218) a 0,56 µg propyl-p-hydroxybenzoátu (E216).

Každá kapsula obsahuje 40 mg ezomeprazolu (vo forme dihydrátu horečnatej soli).

Pomocné látky so známym účinkom: Každá kapsula obsahuje 16,09 mg sacharózy; 3,65 µg metyl-p-hydroxybenzoátu (E218) a 1,1 µg propyl-p-hydroxybenzoátu (E216).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Tvrdá gastrorezistentná kapsula

Kapsula s nepriehľadným žltým vrchnákom a nepriehľadným bielym telom; na vrchnáku aj tele je čierna potlač „20 mg“. Kapsula obsahuje takmer biele až sivasté guľaté mikrogranuly.

Kapsula s nepriehľadným žltým vrchnákom a nepriehľadným žltým telom; na vrchnáku aj tele je čierna potlač „40 mg“. Kapsula obsahuje takmer biele až sivasté guľaté mikrogranuly.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

Kapsuly Dereflinu sú indikované dospelým na:

Gastroezofageálnu refluxnú chorobu (gastro-oesophageal reflux disease, GERD)

- liečbu erozívnej refluxnej ezofagitídy
- dlhodobú liečbu pacientov so zahojenou ezofagitídou na prevenciu relapsu
- symptomatickú liečbu gastroezofageálnej refluxnej choroby (GERD)

V kombinácii s vhodnými antibakteriálnymi terapeutickými režimami na eradikáciu *Helicobacter pylori* a

- liečbu dvanástnikových vredov súvisiacich s *Helicobacter pylori*
- prevenciu relapsu peptických vredov u pacientov s vredmi súvisiacimi s *Helicobacter pylori*

U pacientov, ktorí potrebujú kontinuálnu liečbu nesteroidovými antiflogistikami (nonsteroidal anti-inflammatory drugs, NSAID)

- liečbu žalúdočných vredov vzniknutých v súvislosti s liečbou NSAID.
- prevenciu vzniku žalúdočných a dvanástnikových vredov vzniknutých v súvislosti s liečbou NSAID u rizikových pacientov.

Dlhodobú liečbu po intravenózne indukovanej prevencii opätovného krvácania z peptických vredov

Liečbu Zollingerovho-Ellisonovho syndrómu

Kapsuly Dereflinu sú indikované dospievajúcim vo veku od 12 rokov na:

Gastroezofageálnu refluxnú chorobu (gastroesophageal reflux disease, GERD)

- liečbu erozívnej refluxnej ezofagitídy
- dlhodobú liečbu pacientov so zahojenou ezofagitídou na prevenciu relapsu
- symptomatickú liečbu gastroezofageálnej refluxnej choroby (GERD)

V kombinácii s antibiotikami na liečbu dvanástnikových vredov zapríčinených *Helicobacter pylori*.

## 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Dospelí

*Gastroezofageálna refluxná choroba (GERD)*

- liečba erozívnej refluxnej ezofagitídy  
40 mg jedenkrát denne počas 4 týždňov.  
Pacientom, u ktorých sa nedosiahne zahojenie ezofagitídy alebo u ktorých pretrvávajú príznaky, sa odporúča pokračovať v liečbe ešte ďalšie 4 týždne.
- dlhodobá liečba pacientov so zahojenou ezofagitídou na prevenciu relapsu  
20 mg jedenkrát denne.
- symptomatická liečba gastroezofageálnej refluxnej choroby (GERD)  
Pacientom bez ezofagitídy sa podáva 20 mg jedenkrát denne. Ak sa do 4 týždňov nedosiahne úprava symptómov, je potrebné pacienta ďalej vyšetriť. Keď symptómy ustúpia, nasledujúce príznaky možno zvládnuť užívaním 20 mg jedenkrát denne. Ak je to potrebné, možno podávať 20 mg jedenkrát denne terapeutickým režimom „podľa potreby“. U pacientov liečených NSAID, u ktorých je zvýšené riziko vzniku žalúdočných a dvanástnikových vredov, sa následná kontrola symptómov ochorenia použitím režimu užívania „podľa potreby“ neodporúča.

*V kombinácii s vhodnými antibakteriálnymi terapeutickými režimami na eradikáciu *Helicobacter pylori* a*

- liečbu dvanástnikových vredov súvisiacich s *Helicobacter pylori*
- prevenciu relapsu peptických vredov u pacientov s vredmi spôsobenými *Helicobacter pylori*  
20 mg Dereflinu s 1 g amoxicilínu a 500 mg klaritromycínu, všetko 2-krát denne počas 7 dní.

*U pacientov, ktorí potrebujú kontinuálnu liečbu NSAID*

- liečba žalúdočných vredov vzniknutých v súvislosti s užívaním NSAID  
Zvyčajná dávka je 20 mg jedenkrát denne. Dĺžka liečby je 4 – 8 týždňov.
- prevencia žalúdočných a dvanástnikových vredov, vzniknutých v súvislosti s liečbou NSAID u rizikových pacientov  
20 mg jedenkrát denne.

*Dlhodobá liečba po intravenózne indukovanej prevencii opätovného krvácania z peptických vredov*  
40 mg jedenkrát denne počas 4 týždňov po intravenózne indukovanej prevencii opätovného krvácania z peptických vredov.

*Liečba Zollingerovho-Ellisonovho syndrómu*

Odporúčaná začiatočná dávka Dereflinu je 40 mg 2-krát denne. Dávka má byť následne individuálne upravená a liečba má trvať tak dlho, ako je to klinicky indikované. Na základe dostupných klinických

údajov sa u väčšiny pacientov dosiahne kontrola ochorenia pri dávkach 80 až 160 mg ezomeprazolu denne. Pri dávkach vyšších ako 80 mg denne sa má dávka rozdeliť do dvoch denných dávok.

### Osobitné skupiny pacientov

#### *Pacienti s poruchou funkcie obličiek*

U pacientov s poruchou funkcie obličiek nie je potrebná úprava dávkovania. Vzhľadom na obmedzené skúsenosti s pacientmi so závažnou obličkovou nedostatočnosťou, je pri liečbe týchto osôb potrebná zvýšená opatrnosť (pozri časť 5.2).

#### *Pacienti s poruchou funkcie pečene*

U pacientov s ľahkou až stredne závažnou poruchou funkcie pečene nie je potrebná úprava dávkovania. U pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene sa nemá prekročiť maximálna denná dávka 20 mg Dereflinu (pozri časť 5.2).

#### *Starší pacienti*

U starších pacientov nie je potrebná úprava dávkovania.

#### *Pediatrická populácia*

### Dospievajúci vo veku od 12 rokov

#### *Gastroezofageálna refluxná choroba (GERD)*

- liečba erozívnej refluxnej ezofagitídy  
40 mg jedenkrát denne počas 4 týždňov.  
Pacientom, u ktorých sa nedosiahne zahojenie ezofagitídy, alebo u ktorých pretrvávajú príznaky, sa odporúča pokračovať v liečbe ešte ďalšie 4 týždne.
- dlhodobá udržiavacia liečba pacientov so zahojenou ezofagitídou za účelom prevencie relapsu  
20 mg jedenkrát denne.
- symptomatická liečba gastroezofageálnej refluxnej choroby (GERD)  
Pacientom bez ezofagitídy sa podáva 20 mg jedenkrát denne. Ak sa do 4 týždňov nedosiahne úprava príznakov, pacienta je treba ďalej vyšetriť. Keď príznaky ustúpia, následné príznaky je možné zvládnuť podávaním 20 mg raz denne

#### *Liečba dvanástnikového vredu zapríčineného Helicobacter pylori*

Pri výbere vhodnej kombinovanej liečby sa majú vziať do úvahy oficiálne národné, regionálne alebo miestne usmernenia týkajúce sa bakteriálnej rezistencie, trvania liečby (najčastejšie 7 dní, niekedy až 14 dní) a vhodného použitia antibakteriálnych liekov. Liečba má prebiehať pod dohľadom špecialistu.

### Odporúčané dávkovanie:

Hmotnosť	Dávkovanie
30 - 40 kg	Kombinácia s dvomi antibiotikami: Dereflin 20 mg, amoxicilín 750 mg a klaritromycín 7,5 mg/kg telesnej hmotnosti, všetky podávané spolu 2-krát denne počas jedného týždňa.
> 40 kg	Kombinácia s dvomi antibiotikami: Dereflin 20 mg, amoxicilín 1 g a klaritromycín 500 mg, všetky podávané spolu 2-krát denne počas jedného týždňa.

### Deti mladšie ako 12 rokov

U detí od 1 do 11 rokov sa má použiť iná lieková forma dostupná na trhu.

### Spôsob podávania

Kapsuly sa majú prehltnúť vcelku a zapiť vodou. Kapsuly sa nesmú žuvať ani drviť. Pacienti, ktorí majú problémy s prehĺtaním, si môžu kapsuly otvoriť a obsah rozmiešať v pol pohári vody nesýtenej oxidom uhličitým. Nesmú sa použiť žiadne iné tekutiny, pretože sa môže rozpustiť enterosolventný obal. Voda s peletami sa má vypiť ihneď alebo do 30 minút. Pohár vypláchnite ďalším pol pohárom vody a vypite. Pelety sa nesmú žuvať ani drviť.

Pacientom, ktorí nie sú schopní prehltáť, sa obsah kapsuly môže rozmiešať vo vode nesýtenej oxidom uhličitým a podať pomocou gastrickkej sondy. Je dôležité, aby bola vhodnosť zvolenej injekčnej striekačky a skúmavky dôkladne otestovaná. Pokyny na prípravu a podávanie, pozri časť 6.6.

### 4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo, substituované benzimidazoly alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Ezomeprazol sa nemá podávať súbežne s nefinavirom (pozri časť 4.5).

### 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Ak sa vyskytnú akékoľvek varovné príznaky (napr. významný neúmyselný pokles hmotnosti, opakujúce sa vracanie, dysfágia, hemateméza alebo meléna) a ak je podozrenie na žalúdočnú vred alebo je potvrdený/prítomný, je potrebné vylúčiť malignitu, keďže liečba ezomeprazolom môže zmiernovať príznaky a spôsobiť oneskorenie stanovenia diagnózy.

#### Dlhodobá liečba

Dlhodobá liečba pacientov (najmä tí, ktorí sú liečení dlhšie ako rok) majú byť pod pravidelným lekársym dohľadom.

#### Liečba podľa potreby

Pacientov, ktorí užívajú Dereflin podľa potreby, je potrebné upozorniť, aby pri zmene príznakov ochorenia navštívili svojho lekára.

#### Eradikácia *Helicobacter pylori*

Keď sa ezomeprazol predpisuje na eradikáciu *Helicobacter pylori*, je potrebné zvážiť možné interakcie všetkých komponentov trojkombinovanej liečby. Klaritromycín je silný inhibítor CYP3A4, preto sa majú brať do úvahy kontraindikácie a interakcie klaritromycínu, ak sa trojkombinovaná liečba použije u pacientov, ktorí súbežne užívajú iné lieky metabolizované prostredníctvom CYP3A4, ako je cisaprid.

#### Gastrointestinálne infekcie

Liečba inhibítormi protónovej pumpy môže viesť k miernemu zvýšeniu rizika gastrointestinálnych infekcií, ako napr. druhmi rodu *Salmonella* a *Campylobacter* (pozri časť 5.1).

#### Absorpcia vitamínu B<sub>12</sub>

Ezomeprazol, tak ako všetky lieky blokujúce vylučovanie žalúdočnej kyseliny, môže znižovať absorpciu vitamínu B<sub>12</sub> (kyanokobalamínu) kvôli hypo- alebo achlorhydrii. To je potrebné vziať do úvahy u pacientov so zníženou hladinou vitamínu B<sub>12</sub> v tele alebo s rizikovými faktormi pre zníženú absorpciu vitamínu B<sub>12</sub> počas dlhodobej liečby.

#### Hypomagneziémia

U pacientov liečených dlhodobo inhibítormi protónovej pumpy (proton pump inhibitors, PPI), ako je ezomeprazol, boli hlásené prípady závažnej hypomagneziémie. Títo pacienti boli liečení najmenej 3 mesiace, vo väčšine prípadov 1 rok. Môžu sa objaviť závažné prejavy hypomagneziémie ako je nechutenstvo, tetánia, delírium, kŕče, závraty a komorové arytmie, ale môžu sa začať nenápadne a byť prehliadnuté. U väčšiny postihnutých pacientov sa hypomagneziémia zlepšila po doplnení horčička a ukončení liečby PPI. Má sa zvážiť meranie hladín horčička pred začiatkom liečby PPI a pravidelne

počas liečby u pacientov, u ktorých sa očakáva dlhodobá liečba alebo užívajúcich PPI s digoxínom alebo liekmi, ktoré môžu spôsobiť hypomagneziémiu (napr. diuretiká).

#### Riziko zlomenín

Inhibítory protónovej pumpy (PPI), zvlášť ak sú užívané vo vysokých dávkach a počas dlhej doby (>1 rok), môžu mierne zvýšiť riziko fraktúr v bedrovej oblasti, zápästia a chrbtice, prevažne u starších pacientov alebo ak sú prítomné iné známe rizikové faktory. Observačné štúdie naznačujú, že inhibítory protónovej pumpy môžu zvýšiť celkové riziko fraktúry o 10-40 %. Časť z tohto nárastu môže byť spôsobená inými rizikovými faktormi. Pacienti s rizikom osteoporózy majú byť liečení podľa platných klinických usmernení a majú mať dostatočný prísun vitamínu D a vápnika.

#### Subakútny kožný lupus erythematosus (subacute cutaneous lupus erythematosus, SCLE)

Inhibítory protónovej pumpy súvisia s veľmi zriedkavými prípadmi SCLE. Ak sa vyskytnú lézie, najmä v oblastiach kože vystavených slnku, a ak sú sprevádzané artralgiou, pacient má ihneď vyhľadať lekársku pomoc a zdravotnícky pracovník má zvážiť vysadenie Dereflinu. SCLE po predchádzajúcej liečbe inhibítorom protónovej pumpy môže zvýšiť riziko SCLE pri použití iných inhibítorov protónovej pumpy.

#### Kombinácia s inými liekmi

Súbežné podávanie ezomeprazolu a atazanaviru sa neodporúča (pozri časť 4.5). Ak sa kombinácia atazanaviru s inhibítorom protónovej pumpy pokladá za nevyhnutnú, odporúča sa pacienta starostlivo klinicky monitorovať a zároveň zvýšiť dávku atazanaviru na 400 mg spolu so 100 mg ritonaviru; dávka ezomeprazolu 20 mg sa nemá prekročiť.

Ezomeprazol je inhibítor CYP2C19. Na začiatku liečby ezomeprazolom alebo pri ukončení liečby sa majú vziať do úvahy potenciálne interakcie liečiv metabolizovaných prostredníctvom CYP2C19. Medzi klopidogrelom a ezomeprazolom sa pozorovala interakcia (pozri časť 4.5). Klinický význam tejto interakcie je neistý. Z preventívnych dôvodov sa súbežné používanie ezomeprazolu a klopidogrelu neodporúča.

Ak sa predpisuje podávanie ezomeprazolu „podľa potreby“, je potrebné zohľadniť možné následky interakcií s inými liečivami z dôvodu fluktujúcej plazmatickej koncentrácie ezomeprazolu (pozri časť 4.5).

#### Závažné kožné nežiaduce reakcie (SCAR)

V súvislosti s liečbou ezomeprazolom sa veľmi zriedkavo hlásili závažné kožné nežiaduce reakcie (serious cutaneous adverse reactions, SCAR), ako je multiformný erytém (EM), Stevensov-Johnsonov syndróm (SJS), toxická epidermálna nekrolýza (TEN) a lieková reakcia s eozinofiliou a systémovými príznakmi (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS), ktoré môžu byť život ohrozujúce.

Pacientov treba upozorniť na prejavy a symptómy závažnej kožnej reakcie EM/SJS/TEN/DRESS a v prípade spozorovania akéhokoľvek naznačujúceho prejavu alebo symptómu majú okamžite vyhľadať lekársku pomoc.

Pri prejavoch a príznakoch závažných kožných reakcií sa má ezomeprazol okamžite vysadiť a podľa potreby sa má poskytnúť ďalšia lekárska starostlivosť/dôsledné monitorovanie.

U pacientov s EM/SJS/TEN/DRESS sa nemá liek opätovne podávať.

#### Pomocné látky

Tento liek obsahuje sacharózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami intolerancie fruktózy, glukózo-galaktózovej malabsorpcie alebo deficitu sacharázy a izomaltázy nesmú užívať tento liek. Tento liek obsahuje parahydroxybenzoáty, ktoré môžu vyvolať alergické reakcie (môžu byť oneskorené).

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v kapsule, t. j. v podstate zanedbateľné

množstvo sodíka.

#### *Interferencia s laboratórnymi testami*

Zvýšená hladina chromogranínu A (CgA) môže interferovať s vyšetreniami na neuroendokrinné nádory. Aby sa zabránilo tejto interferencii, liečba Dereflinom sa má zastaviť aspoň na 5 dní pred vykonaním meraní CgA (pozri časť 5.1). Ak sa hladina CgA a gastrínu nevráti po prvom meraní k referenčnému rozsahu, merania sa majú zopakovať 14 dní po ukončení liečby inhibítorom protónovej pumpy.

## **4.5 Liekové a iné interakcie**

### Účinok ezomeprazolu na farmakokinetiku iných liečiv

#### Inhibitory proteáz

Hlásilo sa, že omeprazol interaguje s niektorými inhibítormi proteáz. Klinický význam a mechanizmus týchto hlásených interakcií nie sú vždy známe. Zvýšenie pH žalúdka počas liečby omeprazolom môže zmeniť absorpciu inhibítorov proteáz. Ďalšie možné mechanizmy interakcie sú viazané na inhibíciu CYP2C19.

Bolo hlásené zníženie sérových hladín atazanaviru a nelfinaviru pri ich súbežnom podávaní s omeprazolom, a preto sa ich súbežné užívanie neodporúča. Súbežné podanie omeprazolu (40 mg jedenkrát denne) s 300 mg atazanaviru/100 mg ritonaviru zdravým dobrovoľníkom spôsobilo podstatné zníženie expozície atazanaviru (približne 75 % zníženie AUC,  $C_{max}$ ,  $C_{min}$ ). Zvýšenie dávky atazanaviru na 400 mg nekompensovalo vplyv omeprazolu na expozíciu atazanaviru. Súbežné podanie omeprazolu (20 mg jedenkrát denne) so 400 mg atazanaviru/100 mg ritonaviru zdravým dobrovoľníkom spôsobilo približne 30 % zníženie expozície atazanaviru v porovnaní s expozíciou pozorovanou pri dávke 300 mg atazanaviru/100 mg ritonaviru jedenkrát denne bez omeprazolu 20 mg jedenkrát denne. Súbežné podanie omeprazolu (40 mg jedenkrát denne) znížilo priemernú AUC,  $C_{max}$  a  $C_{min}$  nelfinaviru o 36 – 39 % a priemernú AUC,  $C_{max}$  a  $C_{min}$  farmakologicky aktívneho metabolitu M8 sa znížila o 75 – 92 %. Vzhľadom na podobné farmakodynamické účinky a farmakokinetické vlastnosti omeprazolu a ezomeprazolu sa súbežné podávanie ezomeprazolu s atazanavirom neodporúča (pozri časť 4.4) a súbežné podávanie ezomeprazolu s nelfinavirom je kontraindikované (pozri časť 4.3).

Pre sachinavir (podávaný súbežne s ritonavírom) boli hlásené počas súbežnej liečby omeprazolom (40 mg jedenkrát denne) zvýšené hladiny v sére (80 – 100 %). Liečba omeprazolom v dávke 20 mg jedenkrát denne nemala vplyv na expozíciu darunaviru (podávaného súbežne s ritonavírom) a amprenaviru (podávaného súbežne s ritonavírom). Liečba ezomeprazolom v dávke 20 mg jedenkrát denne nemala vplyv na expozíciu amprenaviru (bez ohľadu na to, či bol alebo nebol súbežne podávaný aj ritonavir). Liečba omeprazolom v dávke 40 mg jedenkrát denne nemala vplyv na expozíciu lopinaviru (podávaného súbežne s ritonavírom).

#### Metotrexát

Pri užívaní spolu s inhibítormi protónovej pumpy sa u niektorých pacientov hlásilo zvýšenie hladín metotrexátu. Pri podávaní vysokých dávok metotrexátu sa má zvážiť dočasné prerušenie liečby ezomeprazolom.

#### Takrolimus

Pri súbežnom podávaní s ezomeprazolom sa hlásilo zvýšenie sérových hladín takrolimu. Koncentrácie takrolimu ako aj funkcia obličiek (klírens kreatinínu) sa majú starostlivo sledovať a v prípade potreby sa má upraviť dávka takrolimu.

#### Lieky s absorpciou závislou od pH

Potlačenie tvorby žalúdočnej kyseliny počas liečby ezomeprazolom a inými PPI môže spôsobiť zníženu alebo zvýšenú absorpciu liekov, ktorých absorpcia je závislá od pH žalúdka. Podobne ako pri podávaní iných liekov, ktoré znižujú kyslosť prostredia v žalúdku, môže dôjsť počas podávania

ezomeprazolu k zníženiu absorpcie liekov, ako sú ketokonazol, itrakonazol a erlotinib, a zvýšeniu absorpcie digoxínu. Súbežná liečba s omeprazolom (20 mg denne) a digoxínom u zdravých jedincov zvýšila biologickú dostupnosť digoxínu o 10 % (až do 30 % u 2 z 10 jedincov). Zriedkavo bola hlásená digoxínová toxicita. Podávanie ezomeprazolu vo vysokých dávkach starším pacientom si však vyžaduje opatrnosť. Terapeutické monitorovanie digoxínu sa má posilniť.

#### Lieky metabolizované prostredníctvom CYP2C19

Ezomeprazol inhibuje CYP2C19, hlavný enzým, ktorý metabolizuje ezomeprazol. Ak sa teda ezomeprazol podáva súbežne s látkami, ktoré CYP2C19 metabolizuje, napr. diazepam, citalopram, imipramín, klomipramín, fenytoín a pod., môže sa zvyšovať koncentrácia týchto liečiv v plazme, čo si môže vyžadovať zníženie dávok. Túto skutočnosť je potrebné zvážiť zvlášť pri predpisovaní ezomeprazolu na užívanie podľa potreby.

#### Diazepam

Súbežné podávanie 30 mg ezomeprazolu spôsobilo 45 % zníženie klirensu diazepamu, substrátu CYP2C19.

#### Fenytoín

Súbežné podanie 40 mg ezomeprazolu pacientom s epilepsiou spôsobilo zvýšenie minimálnych plazmatických hladín fenytoínu o 13 %. Pri zavedení či vysadení ezomeprazolu takýmto pacientom sa odporúča sledovať plazmatickú koncentráciu fenytoínu.

#### Vorikonazol

Podávanie omeprazolu (40 mg jedenkrát denne) zvýšilo  $C_{max}$  vorikonazolu (čo je substrát CYP2C19) o 15 % a jeho  $AUC_{\tau}$  o 41 %.

#### Cilostazol

Omeprazol podobne ako ezomeprazol účinkuje ako inhibítor CYP2C19. Omeprazol podávaný zdravým jedincom v dávke 40 mg v skríženej (crossover) štúdií zvýšil pre cilostazol úroveň  $C_{max}$  o 18 % a úroveň AUC o 26 % a jeden z jeho aktívnych metabolitov zvýšil úroveň  $C_{max}$  o 29 % a úroveň AUC o 69 %.

#### Cisaprid

Súbežné podanie 40 mg ezomeprazolu a cisapridu zdravým dobrovoľníkom spôsobilo zväčšenie plochy pod krivkou závislosti plazmatickej koncentrácie od času (AUC) o 32 % a predĺžilo eliminačný polčas ( $t_{1/2}$ ) o 31 %, nevedlo však k významnému zvýšeniu maximálnych hladín cisapridu v plazme. Mierne predĺžený QTc interval pozorovaný po podaní samotného cisapridu sa ďalej nepredlžoval, ak sa cisaprid podal v kombinácii s ezomeprazolom (pozri tiež časť 4.4).

#### Warfarín

Pri súbežnom podávaní 40 mg ezomeprazolu v klinickom skúšaní pacientom, ktorí boli liečení warfarínom boli koagulačné časy v prijateľnom rozsahu. Po uvedení lieku na trh sa počas súbežnej liečby v ojedinelých prípadoch zaznamenalo klinicky významné zvýšenie INR. Pri zavedení a ukončení súbežnej liečby ezomeprazolom a warfarínom alebo inými kumarínovými derivátmi sa odporúča pacienta monitorovať.

#### Klopidogrel

Výsledky štúdií u zdravých jedincov preukázali farmakokinetickú (FK)/farmakodynamickú (FD) interakciu medzi klopidogrelom (300 mg nasycovacia dávka/75 mg denná udržiavacia dávka) a ezomeprazolom (40 mg perorálne denne) s následným znížením expozície aktívnemu metabolitu klopidogrelu v priemere o 40 % a znížením maximálnej inhibície (indukovanej ADP) agregácie krvných doštičiek v priemere o 14 %.

V štúdií u zdravých jedincov pri podávaní klopidogrelu spolu s fixnou kombináciou ezomeprazol 20 mg + kyselina acetylsalicylová 81 mg, v porovnaní s klopidogrelom samotným, sa znížila expozícia aktívnemu metabolitu klopidogrelu takmer o 40 %. Maximálna úroveň inhibície (ADP

indukovanej) agregácie krvných doštičiek u týchto jedincov však bola rovnaká u klopidogrelu a klopidogrelu + kombinovaných liekov (ezomeprazol + ASA).

Z obidvoch pozorovacích a klinických štúdií sa hlásili nekonzistentné údaje týkajúce sa klinického dopadu FK/FD interakcie ezomeprazolu z hľadiska vážnych kardiovaskulárnych príhod. Ako preventívne opatrenie sa súbežné podávanie klopidogrelu neodporúča.

#### Sledované lieky bez klinicky relevantných interakcií

##### *Amoxicilín a chinidín*

Ukázalo sa, že ezomeprazol nemá žiadny klinicky významný vplyv na farmakokinetiku amoxicilínu alebo chinidínu.

##### *Naproxén alebo rofekoxib*

V krátkodobých štúdiách, v ktorých sa hodnotilo súbežné podanie ezomeprazolu s naproxénom alebo rofekoxibom sa nezistili žiadne klinicky významné farmakokinetické interakcie.

#### Účinky iných liekov na farmakokinetiku ezomeprazolu

##### Lieky inhibujúce CYP2C19 a/alebo CYP3A4

Ezomeprazol sa metabolizuje prostredníctvom CYP2C19 a CYP3A4. Súbežné podanie ezomeprazolu a klaritromycínu (500 mg 2-krát denne), ktorý inhibuje CYP3A4, spôsobilo zdvojnásobenie expozície (AUC) ezomeprazolu. Súbežné podávanie ezomeprazolu a kombinovaného inhibítora CYP2C19 a CYP3A4 môže spôsobiť viac ako dvojnásobnú expozíciu ezomeprazolu. Vorikonazol, ktorý inhibuje CYP2C19 a CYP3A4, zvýšil AUC<sub>t</sub> ezomeprazolu o 280 %. Avšak dávkovanie ezomeprazolu ani za týchto okolností nie je potrebné často upravovať. Úpravu dávkovania je však potrebné zvážiť u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene a v prípade, že je indikovaná dlhodobá liečba.

##### Lieky indukujúce CYP2C19 a/alebo CYP3A4

Lieky, ktoré indukujú CYP2C19 alebo CYP3A4 alebo obidva (ako sú rifampicín a *Hypericum perforatum*) môžu viesť k zníženiu hladiny ezomeprazolu v sére zvýšením jeho metabolizmu.

##### Pediatrická populácia

Interakčné štúdie boli vykonané len u dospelých.

## **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

### Gravidita

Nie sú k dispozícii dostatočné klinické údaje o podávaní ezomeprazolu počas gravidity. Údaje z epidemiologických štúdií, v ktorých sa podávala racemická zmes ezomeprazolu väčšiemu počtu tehotných žien nepoukázali na malformačný či fetotoxický účinok. Štúdie s ezomeprazolom na zvieratách nenaznačili priame či nepriame škodlivé účinky na vývoj embrya/plodu. Štúdie s racemickou zmesou na zvieratách nepreukázali priame či nepriame škodlivé účinky na graviditu, pôrod či postnatálny vývoj. Podávanie lieku gravidným ženám si vyžaduje opatrnosť.

Malé množstvo údajov u gravidných žien (300 – 1 000 ukončených gravidít) nepoukazuje na malformácie alebo fetálnu/neonatálnu toxicitu ezomeprazolu.

Štúdie na zvieratách nepreukázali priame alebo nepriame účinky z hľadiska reprodukčnej toxicity (pozri časť 5.3).

### Dojčenie

Nie je známe, či sa ezomeprazol vylučuje do ľudského materského mlieka. Nie sú k dispozícii dostatočné informácie o účinkoch ezomeprazolu u novorodencov/dojčiat. Ezomeprazol sa nemá užívať počas dojčenia.

### Fertilita



Štúdie na zvieratách s perorálne podávanou racemickou zmesou omeprazolu nepreukázali účinok na fertilitu.

#### 4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Esomeprazol má malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Boli hlásené nežiaduce reakcie ako sú závrat (menej časté) a rozmazané videnie (zriedkavé) (pozri časť 4.8). V prípade ich výskytu nemajú pacienti viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje.

#### 4.8 Nežiaduce účinky

##### Súhrn bezpečnostného profilu

Medzi najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie z klinických skúšaní (a tiež po uvedení lieku na trh) patria bolesť hlavy, bolesť brucha, hnačka a nauzea. Okrem toho je bezpečnostný profil podobný pre rôzne liekové formy, terapeutické indikácie, vekové skupiny a populácie pacientov. Nezistili sa žiadne nežiaduce reakcie súvisiace s dávkou.

##### Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Počas klinického skúšania s ezomeprazolom a po uvedení lieku na trh sa pozorovali nasledujúce nežiaduce účinky alebo bolo vyslovené podozrenie na ne. Ani jeden z týchto účinkov nebol závislý od dávky. Nežiaduce účinky sú zoradené podľa frekvencie výskytu (veľmi časté  $\geq 1/10$ ; časté  $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ; menej časté  $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ; zriedkavé  $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ; veľmi zriedkavé  $< 1/10\ 000$ ; neznáme (z dostupných údajov)).

Trieda orgánového systému	Frekvencia	Nežiaduci účinok
Poruchy krvi a lymfatického systému	zriedkavé	leukopénia, trombocytopenia
	veľmi zriedkavé	agranulocytóza, pancytopenia
Poruchy imunitného systému	zriedkavé	reakcie z precitlivosti, napr. horúčka, angioedém a anafylaktická reakcia/šok
Poruchy metabolizmu a výživy	menej časté	periférny edém
	zriedkavé	hyponatriémia
	neznáme	hypomagneziémia (pozri časť 4.4); závažná hypomagneziémia môže korelovať s hypokalciémiou. Hypomagneziémia môže byť tiež spojená s hypokalciémiou.
Psychické poruchy	menej časté	nespavosť
	zriedkavé	agitovanosť, zmätenosť, depresia
	veľmi zriedkavé	agresivita, halucinácie
Poruchy nervového systému	časté	bolesť hlavy
	menej časté	závrat, parestézia, somnolencia
	zriedkavé	porucha vnímania chuti
Poruchy oka	zriedkavé	neostré videnie
Poruchy ucha a labyrintu	menej časté	vertigo
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	zriedkavé	bronchospazmus
Poruchy gastrointestinálneho traktu	časté	bolesť brucha, zápcha, hnačka, flatulencia, nauzea/vracanie, glandulárne polypy fundu (benígne)
	menej časté	sucho v ústach
	zriedkavé	stomatitída, gastrointestinálna kandidóza
	neznáme	mikroskopická kolitída

Poruchy pečene a žlčových ciest	menej časté	zvýšenie hodnôt pečeňových enzýmov
	zriedkavé	hepatitída so žltáčkou alebo bez nej
	veľmi zriedkavé	zlyhávanie funkcie pečene, encefalopatia u pacientov s ochorením pečene v anamnéze
Poruchy kože a podkožného tkaniva	menej časté	dermatitída, pruritus, vyrážky, žihľavka
	zriedkavé	alopécia, fotosenzitivita
	veľmi zriedkavé	multiformný erytém, Stevensov-Johnsonov syndróm, toxická epidermálna nekrolýza (toxic epidermal necrolysis, TEN), lieková reakcia s eozinofiliou a systémovými príznakmi (DRESS)
	neznáme	subakútny kožný lupus erythematosus (pozri časť 4.4)
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	menej časté	fraktúra v bedrovej oblasti, zápästia alebo chrbtice (pozri časť 4.4)
	zriedkavé	artralgia, myalgia
	veľmi zriedkavé	svalová slabosť
Poruchy obličiek a močových ciest	veľmi zriedkavé	intersticiálna nefritída; u niektorých pacientov bolo súčasne hlásené zlyhanie obličiek
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	veľmi zriedkavé	gynekomastia
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	zriedkavé	nevoľnosť, zvýšené potenie

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

#### **4.9 Predávkovanie**

S úmyselným predávkovaním existujú zatiaľ iba veľmi obmedzené skúsenosti. Symptómy popísané v súvislosti s dávkou 280 mg boli gastrointestinálne príznaky a slabosť. Podanie jednej dávky 80 mg ezomeprazolu nespôsobilo žiadne problémy. Nie je známe špecifické antidotum. Ezomeprazol sa v značnej miere viaže na plazmatické bielkoviny, preto ho nemožno ľahko dialyzovať. Tak ako v každom prípade predávkovania, aj tu je potrebná symptomatická liečba s použitím všeobecných podporných opatrení.

### **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

#### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Liečivá pri poruchách acidity, inhibítory protónovej pumpy  
ATC kód: A02BC05

Ezomeprazol je S-izomér omeprazolu a znižuje sekréciu žalúdočnej kyseliny prostredníctvom špecificky cieleného mechanizmu účinku. Je to špecifický inhibítor kyselinovej pumpy v parietálnych bunkách. R- aj S-izomér omeprazolu majú podobnú farmakodynamickú aktivitu.

### Mechanizmus účinku

Ezomeprazol je slabo zásaditá látka, ktorá sa koncentruje a konvertuje na aktívnu formu v silne kyslom prostredí sekrečných kanálikov parietálnych buniek, kde inhibuje enzým  $H^+/K^+$ -ATPázu - protónovú pumpu, a inhibuje bazálnu i stimulovanú sekréciu kyseliny.

### Farmakodynamické účinky

Po perorálnom podaní 20 mg alebo 40 mg ezomeprazolu nastupuje účinok do jednej hodiny. Po opakovanom podaní 20 mg ezomeprazolu jedenkrát denne počas piatich dní sa znižuje priemerný maximálny výdaj kyseliny po stimulácii pentagastrinom o 90 % (merané 6 – 7 hodín po podaní na piaty deň).

Po piatich dňoch perorálneho podávania ezomeprazolu v dávke 20 mg alebo 40 mg sa počas 24 h udržiava u symptomatických pacientov s GERD intragastrické pH nad hodnotou 4 v priemere 13 hodín (20 mg) a 17 hodín (40 mg). Podiel pacientov, u ktorých sa intragastrické pH udržiava nad hodnotou 4 aspoň počas 8, 12 a 16 hodín, bol po podaní dávky 20 mg ezomeprazolu 76 %, 54 % a 24 %, po podaní dávky ezomeprazolu 40 mg 97 %, 92 % a 56 %.

Ak použijeme AUC ako alternatívny parameter koncentrácie v plazme, je možné preukázať vzťah medzi inhibíciou sekrécie kyseliny a expozíciou.

K zahojeniu refluxnej ezofagitídy dôjde približne u 78 % pacientov po 4 týždňoch podávania a u 93 % po 8 týždňoch podávania ezomeprazolu v dávke 40 mg.

Jednotýždňová liečba ezomeprazolom v dávke 20 mg 2-krát denne spolu s vhodným antibiotikom vedie k úspešnej eradikácii *H. pylori* približne u 90 % pacientov.

Po jednotýždňovej eradikačnej liečbe nie je pre účinné zahojenie vredu a ústup príznakov pri nekomplikovaných dvanástnikových vredoch potrebná následná monoterapia liečivami potláčajúcimi sekréciu.

V randomizovanej, dvojito-zaslepanej, placebom kontrolovanej klinickej štúdií boli pacienti s endoskopicky potvrdeným krvácaním z peptického vredu charakterizovaným ako Forrest Ia, Ib, IIa alebo IIb (9 %, 43 %, 38 % alebo 10 % v danom poradí) randomizovaní na liečbu infúznym roztokom ezomeprazolu (n = 375) alebo na liečbu placebom (n = 389). Po endoskopicky vykonanej hemostáze dostávali pacienti buď 80 mg ezomeprazolu v intravenózne infúzii počas 30 minút nasledovanej kontinuálnou infúziou v dávke 8 mg/h, alebo placebo počas 72 hodín. Po iniciálnej 72-hodinovej fáze užívali všetci pacienti v otvorenej štúdií perorálny ezomeprazol v dávke 40 mg počas 27 dní za účelom supresie kyseliny. Výskyt opätovného krvácania v rámci 3 dní bol 5,9 % v skupine pacientov liečených ezomeprazolom v porovnaní s 10,3 % v skupine pacientov liečených placebom. Výskyt opätovného krvácania 30 dní po ukončení liečby v skupine pacientov liečených ezomeprazolom v porovnaní so skupinou pacientov užívajúcich placebo bol 7,7 % oproti 13,6 %.

Počas liečby antisekrečnými liekmi sa zvyšuje sérová hladina gastrínu ako odpoveď na zníženie sekrécie kyseliny. Zvýši sa tiež hladina CgA v dôsledku zníženej kyslosti žalúdka. Zvýšená hladina CgA môže interferovať s vyšetreniami na neuroendokrinné nádory.

Z dostupných uverejnených dôkazov vyplýva, že inhibítory protónovej pumpy sa majú vysadiť 5 dní až 2 týždne pred meraniami hladiny CgA. To má umožniť, aby sa hladiny CgA, ktoré môžu byť po liečbe PPI umelo zvýšené, vrátili do referenčného rozsahu.

U detí aj dospelých sa počas dlhodobého podávania ezomeprazolu pozoroval zvýšený počet ECL (enterochromaffin cell-like) buniek, čo pravdepodobne súvisí so zvýšenou hladinou gastrínu v sére. Tieto nálezy nie sú považované za klinicky významné.

Počas dlhodobého podávania látok tlmiacich sekréciu bol opísaný o niečo častejší výskyt glandulárnych cýst v žalúdku. Tieto zmeny sú fyziologickým dôsledkom výraznej inhibície sekrécie kyseliny, sú benígne a javia sa ako reverzibilné.

Zníženie acidity žalúdka spôsobenej čímkol'vek, vrátane inhibítorov protónovej pumpy, zvyšuje počet baktérií v žalúdku, ktoré sú za normálnych okolností prítomné v gastrointestinálnom trakte. Liečba inhibítormi protónovej pumpy môže viesť k miernemu zvýšeniu rizika gastrointestinálnych infekcií vyvolaných druhmi rodu *Salmonella* a *Campylobacter* a pravdepodobne tiež *Clostridium difficile* u hospitalizovaných pacientov.

#### Klinická účinnosť

V dvoch štúdiách s ranitidínom ako aktívnym komparátorom preukázal ezomeprazol lepší účinok na zahojenie žalúdočných vredov u pacientov užívajúcich NSAID, vrátane COX-2 selektívnych NSAID.

V dvoch štúdiách s placebom ako komparátorom preukázal ezomeprazol lepší účinok v prevencii žalúdočných a dvanástnikových vredov u pacientov (vo veku > 60 rokov a/alebo s vredovou chorobou v anamnéze), ktorí užívajú NSAID, vrátane COX-2 selektívnych NSAID.

#### Pediatrická populácia

U pediatrických pacientov s GERD (<1 až 17 rokov) dlhodobo užívajúcich inhibítory protónovej pumpy sa u 61 % detí vyvinul nízky stupeň hyperplázie ECL buniek s neznámym klinickým významom a bez rozvoja atrofickej gastritídy alebo karcinoidných tumorov.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

#### Absorpcia

Ezomeprazol nie je stabilný v kyslom prostredí a podáva sa perorálne vo forme gastrorezistentných granúl. Konverzia *in vivo* na R-izomér je zanedbateľná. Ezomeprazol sa absorbuje rýchlo, maximálne hladiny v plazme sa dosahujú približne 1 – 2 hodiny po podaní. Absolútna biologická dostupnosť je 64 % po jednorazovej dávke 40 mg a zvyšuje sa na 89 % po opakovanom podávaní jedenkrát denne. Zodpovedajúce hodnoty pre ezomeprazol 20 mg sú 50 % a 68 %. Príjem potravy oneskoruje a znižuje absorpciu ezomeprazolu, čo však nemá významný vplyv na účinok ezomeprazolu na aciditu v žalúdku.

#### Distribúcia

Zdanlivý distribučný objem v rovnovážnom stave u zdravých osôb je približne 0,22 l/kg telesnej hmotnosti. Väzba ezomeprazolu na plazmatické bielkoviny je 97 %.

#### Biotransformácia

Ezomeprazol sa kompletne metabolizuje systémom cytochrómu P450 (CYP). Prevažná časť metabolizmu ezomeprazolu závisí od polymorfného CYP2C19, ktorý je zodpovedný za tvorbu hydroxy- a demetylmethylmetabolitov ezomeprazolu. Zvyšná časť závisí od ďalšej špecifickej izoformy, CYP3A4, ktorá je zodpovedná za tvorbu ezomeprazolsulfónu, hlavného metabolitu v plazme.

#### Eliminácia

Parametre uvedené nižšie charakterizujú farmakokinetiku u osôb s funkčným enzýmom CYP2C19, t.j. u silných metabolizátorov.

Celkový plazmatický klírens je okolo 17 l/h po jednej dávke a okolo 9 l/hod po opakovanom podaní. Plazmatický eliminačný polčas po opakovanom podaní jednej dávky denne je okolo 1,3 h. Ezomeprazol sa medzi jednotlivými dávkami úplne vylúči z plazmy, pri podávaní jedenkrát denne sa neprejavuje tendencia ku kumulácii.

Hlavné metabolity ezomeprazolu nemajú žiaden účinok na sekréciu žalúdočkovej kyseliny. Takmer 80 % perorálnej dávky ezomeprazolu sa vylúči vo forme metabolitov do moču, zvyšok do stolice. V moči sa zistí menej ako 1 % materskej látky.

#### Linearita/nelinearita

Farmakokinetika ezomeprazolu sa sledovala pri dávkach do 40 mg podávaných 2-krát denne. Plocha pod krivkou v závislosti plazmatickej koncentrácie od času sa po opakovanom podaní ezomeprazolu zväčšuje. Toto zväčšenie závisí od dávky a po opakovanom podaní vedie k zväčšeniu AUC, ktoré je, čo sa týka proporcionálnosti k dávke, ešte väčšie. Táto závislosť od času a dávky je dôsledkom zníženia metabolizmu prvého prechodu a systémového klirensu, pravdepodobne spôsobených inhibíciou enzýmu CYP2C19 ezomeprazolom, resp. jeho sulfónovým metabolitom.

#### Osobitné skupiny pacientov

##### Slabí metabolizéri

Približne  $2,9 \pm 1,5$  % populácie chýba funkčný enzým CYP2C19 a nazývajú sa slabí metabolizátori. U týchto osôb je metabolizmus ezomeprazolu pravdepodobne katalyzovaný hlavne prostredníctvom CYP3A4. Po opakovanom podaní 40 mg ezomeprazolu jedenkrát denne bola u slabých metabolizátorov priemerná plocha pod krivkou závislosti plazmatických koncentrácií od času približne o 100 % väčšia ako u osôb s funkčným enzýmom CYP2C19 (silní metabolizátori). Priemerné maximálne koncentrácie v plazme boli asi o 60 % vyššie. Tieto zistenia nemajú žiadny význam pre dávkovanie ezomeprazolu.

##### Pohlavie

Po užití jednej dávky 40 mg ezomeprazolu je priemerná plocha pod krivkou závislosti plazmatických koncentrácií od času približne o 30 % vyššia u žien ako u mužov. Po opakovanom podaní jedenkrát denne nie je rozdiel medzi pohlaviami. Tieto zistenia nemajú žiadny význam pre dávkovanie ezomeprazolu.

##### Porucha funkcie pečene

U pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie pečene môže byť porušený metabolizmus ezomeprazolu. U pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene je rýchlosť metabolizmu znížená, čo vedie k zdvojnásobeniu plochy pod krivkou závislosti plazmatických koncentrácií ezomeprazolu od času. U pacientov so závažnou dysfunkciou sa preto nemajú prekročiť maximálne 20 mg dávky. Ezomeprazol ani jeho hlavné metabolity nevykazujú pri podávaní jednej dávky denne žiadnu tendenciu ku kumulácii v organizme.

##### Porucha funkcie obličiek

U pacientov so zníženou funkciou obličiek sa nevykonali žiadne štúdie. Keďže obličky sú zodpovedné za vylučovanie metabolitov ezomeprazolu, nie však za vylučovanie materskej látky, u pacientov s poruchou funkcie obličiek sa neočakávajú zmeny metabolizmu ezomeprazolu.

##### Starší pacienti

U starších osôb (vo veku 71 – 80 rokov) sa metabolizmus ezomeprazolu významne nemení.

##### Pediatrická populácia

*Dospievajúci od 12 do 18 rokov:*

Po opakovanom podávaní 20 mg a 40 mg ezomeprazolu bola celková expozícia (AUC) a čas dosiahnutia maximálnej koncentrácie liečiva v plazme ( $t_{max}$ ) u 12 – 18 ročných pacientov podobné ako u dospelých, a to pri oboch dávkach ezomeprazolu.

### **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity, karcinogénneho potenciálu a reprodukčnej toxicity a vývinu neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí. Nežiaduce reakcie, ktoré neboli pozorované v klinických skúšaníach, ale boli pozorované u zvierat pri expozíciách podobných klinickým a s možným významom pre klinické použitie, boli tieto: Štúdie karcinogenity na potkanoch s racemickou zmesou preukázali hyperpláziu žalúdočných ECL buniek a karcinoidy. Tieto účinky na žalúdok potkanov sú

dôsledkom trvalej a výraznej hypergastrinémie vyvolanej zníženou tvorbou žalúdočnej kyseliny a pozorujú sa po dlhodobom podávaní inhibítorov sekrécie žalúdočnej kyseliny potkanom.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

#### Obsah kapsuly:

zrnený cukor (sacharóza a kukuričný škrob)

hypromelóza

35 % dimetikónová emulzia obsahujúca dimetikón, propyl-parahydroxybenzoát (E216), metyl-parahydroxybenzoát (E218), kyselinu sorbovú, benzoát sodný, polyetylén glykol, sorbitan-monolaurát, oktylfenoxypolyetoxyetanol a propylén glykol

polysorbát 80

manitol

diacetylované monoglyceridy

mastenec

30 % disperzia kopolyméru kyseliny metylakrylovej a etylakrylátu (1:1) obsahujúca kopolymér kyseliny metakrylovej a etylakrylátu, laurylsíran sodný a polysorbát 80

trietyl-citrát

stearoylmakrogol-glycerol

#### Obal kapsuly:

žltý oxid železitý (E172)

oxid titaničitý (E171)

želatína

#### Atrament: čierny

čierny oxid železitý (E172)

šelak

### **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

Blistre:

2 roky

Fľaše:

Pred otvorením fľaše: 2 roky

Po prvom otvorení fľaše: 3 mesiace

### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 25 °C.

Fľašu uchovávajúte dobre uzatvorenú na ochranu pred vlhkosťou.

Liek v blistri uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

### **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

HDPE fľaše obsahujúce silikagélové vysúšadlo uzavreté bielym PP uzáverom. Hrdlo fľaše je zapečatené hliníkovou indukčne zatavenou fóliou.

Veľkosti balenia: 28, 30, 90 alebo 98 kapsúl.

PA-Al-PVC/Al fóliové blistre.

Veľkosti balenia: 3, 7, 14, 15, 25, 28, 30, 50, 56, 90, 98, 100 alebo 140 kapsúl.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

## **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom**

### Podanie cez gastrickú sondu

1. Obsah kapsuly vsypte do približne 25 ml alebo 50 ml vody. (Pri niektorých sondách je potrebné ho rozptýliť v 50 ml vody, aby nedošlo k upchatiu sondy.) Premiešajte.
2. Suspenziu natiahnite do striekačky a pridajte približne 5 ml vzduchu.
3. Ihneď pretrepávajte striekačku približne 2 minúty, aby sa granuly rozptýlili.
4. Držte striekačku hrotom nahor a skontrolujte, či hrot nie je upchatý.
5. Pripevnite striekačku k sonde, zachovajte vyššie opísanú polohu.
6. Pretrepte striekačku a obráťte ju do polohy hrotom smerujúcim nadol. Ihneď injikujte 5 – 10 ml do sondy. Otočte striekačku po vstreknutí a pretrepte ju (striekačka sa má držať hrotom nahor, aby sa predišlo jeho upchatiu).
7. Otočte striekačku hrotom nadol a okamžite injikujte ďalších 5 – 10 ml do sondy. Opakujte tento postup, kým sa striekačka nevyprázdni.
8. Ak je potrebné vypláchnuť sediment, ktorý zostal v striekačke, naplňte striekačku 25 ml vody a 5 ml vzduchu a opakujte postup opísaný v 6. bode. Pri niektorých sondách je potrebné použiť 50 ml vody.

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku má byť zlikvidovaný v súlade s národnými požiadavkami.

### Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Zentiva, k.s.

U kabelovny 130

102 37, Praha 10 - Dolní Měcholupy

Česká republika

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

Dereflin 20 mg tvrdé gastrorezistentné kapsuly: 09/0766/10-S

Dereflin 40 mg tvrdé gastrorezistentné kapsuly: 09/0767/10-S

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 29. októbra 2010

Dátum posledného predĺženia registrácie: 22. mája 2018

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

05/2024