

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Refluxend, 20 mg, tabletki dojelitowe

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletkę zawiera 20 mg ezomeprazolu (w postaci soli magnezowej dwuwodnej).

Każda tabletkę zawiera 40 mg ezomeprazolu (w postaci soli magnezowej dwuwodnej).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Każda tabletkę zawiera 43,7 mg sacharozy, laktozę (67,5 mg laktozy jednowodnej).

Każda tabletkę zawiera 86,925 mg sacharozy, laktozę (100,125 mg laktozy jednowodnej).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletkę dojelitowa.

Tabletkę zawierające sól magnezową dwuwodną ezomeprazolu są koloru różowego, kształtu owalnego, dwuwypukłe z wytłoczeniem „20” na jednej stronie i gładkie na drugiej stronie.

Wymiary tabletkę: 16,1 mm x 8,1 mm x 4,9 mm.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Wskazania produktu Refluxend, 20 mg, tabletkę są następujące:

Dorośli

Choroba refluksowa przełyku (ang. GORD)

- leczenie nadżerek w przebiegu refluksowego zapalenia przełyku
- długotrwałe stosowanie u pacjentów z wyleczonym zapaleniem przełyku w celu zapobiegania nawrotom
- leczenie objawowe choroby refluksowej przełyku (GORD).

*Leczenie skojarzone z odpowiednimi lekami przeciwbakteryjnymi w celu eradykacji *Helicobacter pylori* oraz*

- gojenie wrzodów dwunastnicy związanych z zakażeniem *Helicobacter pylori* oraz
- zapobieganiu nawrotom wrzodów trawiennych u pacjentów z chorobą wrzodową związaną z zakażeniem *Helicobacter pylori*.

U pacjentów, którzy wymagają ciągłego leczenia niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ)

- gojenie wrzodów żołądka związanych z leczeniem NLPZ
- zapobieganie chorobie wrzodowej żołądka i dwunastnicy związanej z leczeniem NLPZ u pacjentów z grupy ryzyka.

Leczenie zespołu Zollingera-Ellisona

Młodzież w wieku powyżej 12 lat

Choroba refluksowa przełyku (ang. GORD)

- leczenie nadżerek w przebiegu refluksowego zapalenia przełyku
- długotrwałe stosowanie u pacjentów z wyleczonym zapaleniem przełyku w celu zapobiegania nawrotom
- leczenie objawowe choroby refluksowej przełyku (GORD).

*W skojarzeniu z antybiotykami leczenie choroby wrzodowej dwunastnicy związanej z zakażeniem *Helicobacter pylori*.*

Wskazania produktu Refluxend, 40 mg, tabletki dojelitowe, są następujące:

Dorośli

- choroba refluksowa przełyku (GORD) - leczenie nadżerek w przebiegu refluksowego zapalenia przełyku
- długotrwałe leczenie po uprzednim dożylnym zapobieganiu nawrotom krwawienia z wrzodów trawiennych
- leczenie zespołu Zollingera-Ellisona.

Młodzież w wieku powyżej 12 lat

- choroba refluksowa przełyku (GORD) - leczenie nadżerek w przebiegu refluksowego zapalenia przełyku

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli i młodzież w wieku powyżej 12 lat

Choroba refluksowa przełyku (GORD)

- leczenie nadżerek w przebiegu refluksowego zapalenia przełyku:
40 mg raz na dobę przez 4 tygodnie.
U pacjentów, u których zapalenie przełyku nie zostało wyleczone lub u których utrzymują się objawy, zaleca się kontynuowanie leczenia przez następne 4 tygodnie.
- długotrwałe stosowanie u pacjentów z wyleczonym zapaleniem przełyku w celu zapobiegania nawrotom:
20 mg raz na dobę
- leczenie objawowe choroby refluksowej przełyku (GORD):
20 mg raz na dobę u pacjentów bez zapalenia przełyku. Jeśli po 4 tygodniach objawy nie zostały opanowane, należy wykonać dalsze badania. Po ustąpieniu objawów dalszą kontrolę dolegliwości można uzyskać podając lek w dawce 20 mg raz na dobę. U osób dorosłych lek może być podawany doraźnie w dawce 20 mg raz na dobę, w razie potrzeby. U pacjentów leczonych NLPZ, u których istnieje ryzyko choroby wrzodowej żołądka i dwunastnicy, nie zaleca się doraźnego stosowania leku w przypadku nawrotu dolegliwości.

Dorośli

*Leczenie skojarzone z odpowiednimi lekami przeciwbakteryjnymi w celu eradykacji *Helicobacter pylori* oraz*

- gojenie wrzodu dwunastnicy związanego z zakażeniem *Helicobacter pylori* oraz

- zapobieganie nawrotom wrzodów trawiennych u pacjentów z chorobą wrzodową związaną z zakażeniem *Helicobacter pylori*
20 mg produktu Refluxend z 1 g amoksycyliny i 500 mg klarytromycyny jednocześnie dwa razy na dobę przez 7 dni.

U pacjentów, którzy wymagają ciągłego leczenia NLPZ

- gojenie wrzodów żołądka związanych z leczeniem NLPZ: zazwyczaj stosowana dawka wynosi 20 mg raz na dobę. Leczenie trwa 4 do 8 tygodni.
- zapobieganie chorobie wrzodowej żołądka i dwunastnicy związanej z leczeniem NLPZ u pacjentów z grupy ryzyka: 20 mg raz na dobę.

Dorośli i młodzież w wieku powyżej 12 lat

Choroba refluksowa przełyku (GORD)

- leczenie nadżerek w przebiegu refluksowego zapalenia przełyku:
40 mg raz na dobę przez 4 tygodnie.
U pacjentów, u których zapalenie przełyku nie zostało wyleczone lub u których utrzymują się objawy, zaleca się kontynuowanie leczenia przez następne 4 tygodnie.

Dorośli

Długotrwałe leczenie po uprzednim dożylnym zapobieganiu nawrotom krwawienia z wrzodów trawiennych

- 40 mg raz na dobę przez 4 tygodnie po uprzednim dożylnym zapobieganiu nawrotom krwawienia z wrzodów trawiennych

Leczenie zespołu Zollingera-Ellisona

Zalecana dawka początkowa wynosi 40 mg ezomeprazolu dwa razy na dobę. Dawkę tę należy następnie dostosować do indywidualnych potrzeb pacjenta i kontynuować leczenie tak długo, jak istnieją wskazania kliniczne. Dostępne dane kliniczne wskazują, że u większości pacjentów kontrolę objawów można uzyskać stosując dawki w zakresie od 80 do 160 mg ezomeprazolu na dobę. Dawki większe niż 80 mg na dobę należy podawać w dawkach podzielonych dwa razy na dobę.

Dzieci i młodzież

Młodzież w wieku powyżej 12 lat

*Leczenie choroby wrzodowej dwunastnicy związanej z zakażeniem *Helicobacter pylori*:*

Należy przestrzegać oficjalnych lokalnych wytycznych dotyczących oporności szczepów bakterii, czasu trwania leczenia (zazwyczaj 7 dni, ale czasem do 14 dni) oraz stosować odpowiednie leczenie przeciwbakteryjne przed wyborem właściwej terapii skojarzonej.

Leczenie powinno odbywać się pod nadzorem specjalisty.

Zalecenia dotyczące dawkowania

Masa ciała	Dawkowanie
30 – 40 kg	Refluxend 20 mg podawany jednocześnie z dwoma antybiotykami: amoksycyliną 750 mg i klarytromycyną 7,5 mg/kg mc. dwa razy na dobę przez jeden tydzień.
> 40 kg	Refluxend 20 mg podawany jednocześnie z dwoma antybiotykami: amoksycyliną 1 g i klarytromycyną 500 mg dwa razy na dobę przez jeden tydzień.

Dzieci w wieku poniżej 12 lat

Ze względu na brak danych produktu Refluxend nie należy stosować u dzieci w wieku poniżej 12 lat.

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek dostosowanie dawki nie jest wymagane. Ze względu na ograniczone doświadczenie dotyczące stosowania leku u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek, podczas leczenia należy zachować ostrożność (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z lekkimi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby dostosowanie dawki nie jest wymagane. U pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby nie należy stosować dawki maksymalnej leku Refluxend większej niż 20 mg (patrz punkt 5.2).

Osoby w podeszłym wieku

U osób w podeszłym wieku dostosowanie dawki nie jest wymagane.

Sposób podawania

Tabletki należy połykać w całości bez żucia lub rozgryzania, popijając płynem.

W przypadku pacjentów, którzy mają trudności z połykaniem, tabletki można również wymieszać z ½ szklanki niegazowanej wody. Nie należy stosować żadnych innych płynów, gdyż otoczka zabezpieczająca przed działaniem soku żołądkowego może się rozpuścić. Tabletkę z wodą należy mieszać, dopóki tabletka się nie rozpadnie. Płyn z peletkami należy wypić natychmiast lub w ciągu 30 minut. Następnie należy ponownie napełnić wodą szklankę do połowy, zamieszać i wypić. Peletek nie należy żuć ani rozgryzać.

W przypadku pacjentów, którzy nie mogą połykać, tabletki można wymieszać z niegazowaną wodą i podawać przez sondę żołądkową. Ważne jest sprawdzenie, czy została wybrana odpowiednia strzykawka i sonda.

Instrukcja dotycząca przygotowania i podania leku – patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną, pochodne benzoimidazolów lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną punkcie 6.1.

Ezomeprazolu nie należy stosować w skojarzeniu z nelfinawirem (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

W przypadku jakichkolwiek niepokojących objawów (np. znacznego, niezamierzonego zmniejszenia masy ciała, nawracających wymiotów, trudności w połykaniu, krwawych wymiotów lub smolistych stolców) oraz w przypadku podejrzenia lub rozpoznania wrzodu żołądka, należy wykluczyć nowotworowe podłoże choroby, gdyż leczenie produktem Refluxend może łagodzić objawy i opóźniać rozpoznanie.

Pacjenci długotrwale leczeni (zwłaszcza jeśli leczenie trwa dłużej niż rok) powinni pozostawać pod regularną kontrolą lekarską.

Pacjentów stosujących lek doraźnie należy poinformować o konieczności skontaktowania się z lekarzem w przypadku zmiany charakteru objawów. Jeśli ezomeprazol przepisywany jest do stosowania doraźnego, należy brać pod uwagę możliwość interakcji z innymi lekami w związku ze zmiennym stężeniem ezomeprazolu w osoczu krwi (patrz punkt 4.5).

Eradykacja *Helicobacter pylori*

Jeśli ezomeprazol przepisywany jest w celu eradykacji *Helicobacter pylori*, należy brać pod uwagę możliwe interakcje wszystkich składników terapii trójlekowej. Klarytromycyna jest silnym

inhibitorem CYP3A4, dlatego podczas stosowania terapii trójlekowej u pacjentów przyjmujących jednocześnie inne leki metabolizowane przez CYP3A4 (takie jak cyzapryd), należy uwzględnić przeciwwskazania i interakcje klarytromycyny.

Ten produkt leczniczy zawiera sacharozę. Pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami związanymi z nietolerancją fruktozy, zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy lub niedoborem sacharazy-izomaltazy, nie powinni przyjmować produktu leczniczego.

Ten produkt leczniczy zawiera laktozę. Pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować produktu leczniczego.

Leczenie inhibitorami pompy protonowej może powodować nieznaczne zwiększenie ryzyka zakażeń przewodu pokarmowego takimi bakteriami, jak *Salmonella* i *Campylobacter* (patrz punkt 5.1).

Nie zaleca się jednoczesnego podawania ezomeprazolu z atazanawirem (patrz punkt 4.5). Jeśli skojarzone stosowanie atazanawiru z inhibitorem pompy protonowej uznano za konieczne, zaleca się dokładną obserwację kliniczną wraz ze zwiększeniem dawki atazanawiru do 400 mg z rytonawirem do 100 mg. Nie należy przekraczać dawki 20 mg ezomeprazolu.

Ezomeprazol podobnie jak inne leki hamujące wydzielanie kwasu solnego w żołądku może zmniejszać wchłanianie witaminy B12 (cyjanokobalaminy) w związku z hipochlorhydrią lub achlorhydrią. Należy brać to pod uwagę podczas długotrwałej terapii pacjentów ze zmniejszoną zawartością w organizmie lub ryzykiem zmniejszonego wchłaniania witaminy B12.

Ezomeprazol jest inhibitorem CYP2C19. Rozpoczynając lub kończąc leczenie ezomeprazolem należy wziąć pod uwagę możliwość interakcji z lekami metabolizowanymi przez CYP2C19. Obserwowano interakcję między kłopidogrelem i omeprazolem (patrz punkt 4.5), ale jej znaczenie kliniczne nie jest znane. Ze względów bezpieczeństwa nie zaleca się jednoczesnego stosowania ezomeprazolu i kłopidogrelu.

U pacjentów leczonych zazwyczaj przez rok lub przez co najmniej 3 miesiące inhibitorami pompy protonowej jak ezomeprazol obserwowano ciężką hipomagnezemię. Pojawiające się niespodziewanie ciężkie objawy hipomagnezemu takie jak zmęczenie, tężyczka, majaczenie, napady drgawek, zawroty głowy i arytmia komorowa mogą pozostać niedostrzeżone.

U większości pacjentów, u których wystąpiła hipomagnezemia suplementacja magnezu i przerwanie leczenia inhibitorami pompy protonowej powodowało ustąpienie jej objawów. Przed rozpoczęciem i w trakcie terapii lekarz powinien rozważyć zbadanie stężenia magnezu we krwi pacjentów leczonych inhibitorami pompy protonowej przez dłuższy czas lub inhibitorami pompy protonowej z digoksyną lub innymi lekami, które mogą wywołać hipomagnezemię (np. diuretyki).

Inhibitory pompy protonowej, zwłaszcza stosowane w dużych dawkach przez dłuższy czas (> 1 roku) mogą łagodnie zwiększać ryzyko złamań w okolicy stawu biodrowego, nadgarstkowego i kręgosłupa, zwłaszcza u osób w podeszłym wieku lub w razie obecności innych czynników ryzyka. Badania obserwacyjne sugerowały, że inhibitory pompy protonowej mogą zwiększać ryzyko złamań w sumie o 10-40%. W niektórych przypadkach może wiązać się z innymi czynnikami ryzyka. Należy poddać opiece zgodnej z aktualnymi wytycznymi klinicznymi osoby z ryzykiem osteoporozy. Osoby te powinny przyjmować odpowiednią dawkę witaminy D i wapnia.

Wpływ na badania laboratoryjne

Zwiększone stężenie CgA (chromograniny A) może wpływać na badania guzów neuroendokrynych. Aby temu zapobiec, leczenie produktem Refluxend należy przerwać na co najmniej 5 dni przed badaniem stężenia CgA (patrz punkt 5.1). Jeżeli wartości CgA oraz gastryny nie powróciły do zakresu

referencyjnego po początkowym oznaczeniu, oznaczenie należy powtórzyć po 14 dniach od przerwania leczenia inhibitorem pompy protonowej.

Podostra postać skórna toczenia rumieniowatego (SCLE)

Stosowanie inhibitorów pompy protonowej jest związane ze sporadycznymi przypadkami SCLE. Jeśli pojawią się zmiany skórne, zwłaszcza w miejscach narażonych na działanie promieni słonecznych, z jednoczesnym bólem stawów, pacjent powinien niezwłocznie poszukać pomocy medycznej, a lekarz powinien rozważyć możliwość przerwania stosowania produktu Refluxend. Wystąpienie SCLE w wyniku wcześniejszego leczenia inhibitorem pompy protonowej może zwiększyć ryzyko SCLE w wyniku leczenia innymi inhibitorami pompy protonowej.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Badania interakcji z innymi lekami zostały przeprowadzone wyłącznie u osób dorosłych.

Wpływ ezomeprazolu na farmakokinetykę innych leków

Produkty lecznicze, których wchłanianie zależy od pH

Zmniejszona kwasność soku żołądkowego podczas leczenia ezomeprazolem może powodować zwiększenie lub zmniejszenie wchłaniania leków, których wchłanianie zależy od kwasności soku żołądkowego. Podobnie jak w przypadku stosowania innych leków hamujących wydzielanie kwasu w żołądku, podczas leczenia ezomeprazolem wchłanianie ketokonazolu, itrakonazolu i erlotynibu może się zmniejszyć, a wchłanianie digoksyny może się zwiększyć. Jednoczesne leczenie z omeprazolem (20 mg na dobę) i digoksyną u zdrowych osób zwiększyło biodostępność digoksyny o 10% (do 30% u dwóch ochotników). Toksyczne działanie digoksyny rzadko było obserwowane, jednak należy zachować ostrożność podczas stosowania ezomeprazolu w dużych dawkach u osób w podeszłym wieku. Należy wówczas zwiększyć monitorowanie stężeń terapeutycznych digoksyny.

Obserwowano interakcje omeprazolu z niektórymi inhibitorami proteaz. Mechanizmy i znaczenie kliniczne obserwowanych interakcji nie zawsze są znane. Zwiększone pH soku żołądkowego podczas leczenia omeprazolem może zmieniać wchłanianie inhibitorów proteaz. Innym możliwym mechanizmem interakcji jest hamowanie aktywności CYP2C19.

Notowano zmniejszone stężenie w surowicy atazanawiru i nelfinawiru stosowanych jednocześnie z omeprazolem. Nie zaleca się skojarzonego podawania omeprazolu z atazanawirem i przeciwwskazane jest stosowanie z nelfinawirem. Jednoczesne podawanie zdrowym ochotnikom omeprazolu (40 mg raz na dobę) z atazanawirem 300 mg/rytonawirem 100 mg spowodowało znaczne zmniejszenie ekspozycji na atazanawir (zmniejszenie wartości AUC, C_{max} i C_{min} o około 75%). Zwiększenie dawki atazanawiru do 400 mg nie kompensowało wpływu omeprazolu na ekspozycję na atazanawir. Jednoczesne codzienne podawanie zdrowym ochotnikom omeprazolu (20 mg/dobę) z atazanawirem 400 mg/rytonawirem 100 mg spowodowało, że ekspozycja na atazanawir była o około 30% mniejsza niż ekspozycja obserwowana po podaniu atazanawiru 300 mg/rytonawiru 100 mg bez omeprazolu (20 mg/dobę). Jednoczesne codzienne podawanie omeprazolu (40 mg/ dobę) z nelfinawirem zmniejszyło średnią wartość AUC, C_{max} i C_{min} nelfinawiru o 36-39%, a średnią wartość AUC, C_{max} i C_{min} aktywnego farmakologicznie metabolitu M8 o 75- 92%.

Omeprazol (codziennie 40 mg) zwiększał stężenie stosowanego jednocześnie sakwinawiru (w skojarzeniu z rytonawirem) w surowicy o 80-100%. Codzienne podawanie omeprazolu w dawce 20 mg/dobę nie wpływało na ekspozycję na darunawir i amprenawir (jednocześnie oba stosowane w skojarzeniu z rytonawirem). Codziennie podawany ezomeprazol w dawce 20 mg na dobę nie miał wpływu na ekspozycję na amprenawir (stosowany razem z rytonawirem i bez rytonawiru). Codziennie podawany omeprazol w dawce 40 mg na dobę nie miał wpływu na ekspozycję na lopinawir (stosowany jednocześnie z rytonawirem).

Ze względu na podobne działanie farmakodynamiczne oraz właściwości farmakokinetyczne omeprazolu i ezomeprazolu, nie zaleca się jednoczesnego stosowania ezomeprazolu z atanawirem, a jednoczesne stosowanie ezomeprazolu z nelfinawirem jest przeciwwskazane.

Leki metabolizowane przez CYP2C19

Ezomeprazol hamuje aktywność CYP2C19, głównego enzymu odpowiedzialnego za jego metabolizm. Dlatego stosowanie ezomeprazolu w skojarzeniu z innymi lekami metabolizowanymi przez CYP2C19, takimi jak diazepam, cytalopram, imipramina, klomipramina, fenytoina itp., może prowadzić do zwiększenia stężenia tych leków w osoczu i konieczności zmniejszenia ich dawki. Należy o tym pamiętać, zwłaszcza w przypadku przepisywania ezomeprazolu do stosowania doraźnego.

Jednoczesne podanie ezomeprazolu w dawce 30 mg powodowało zmniejszenie o 45% klirensu diazepamu (substratu CYP2C19).

U pacjentów z padaczką jednoczesne podanie ezomeprazolu w dawce 40 mg powodowało zwiększenie o 13% minimalnych stężeń fenytoiny w osoczu. W przypadku rozpoczęcia lub zakończenia leczenia ezomeprazolem zaleca się kontrolowania stężeń fenytoiny w osoczu.

Omeprazol (40 mg na dobę) zwiększał wartości C_{max} i AUC_{τ} worykonazolu (substratu CYP2C19) odpowiednio o 15% i 41%.

W badaniu klinicznym wykazano, że podczas jednoczesnego podawania ezomeprazolu w dawce 40 mg pacjentom leczonym warfaryną, czas krzepnięcia znajdował się w dopuszczalnych granicach. Jednak po wprowadzeniu leku do obrotu opisano pojedyncze przypadki istotnego klinicznie zwiększenia wartości INR podczas leczenia skojarzonego. Podczas rozpoczęcia lub zakończenia podawania ezomeprazolu pacjentom leczonym warfaryną lub innymi pochodnymi kumaryny zaleca się kontrolowanie wskaźnika INR.

Omeprazol a także ezomeprazol działają jak inhibitory CYP2C19. Omeprazol w dawce 40 mg podawany w ramach badania krzyżowego zdrowym osobom zwiększał wartości C_{max} i AUC dla cylostazolu o, odpowiednio, 18% i 26%, a dla jednego z jego czynnych metabolitów o 29% i 69%.

U zdrowych ochotników jednoczesne podanie ezomeprazolu w dawce 40 mg powodowało zwiększenie o 32% pola pod krzywą zależności stężenia od czasu (AUC) i wydłużenie okresu półtrwania w fazie eliminacji ($t_{1/2}$) o 31%, bez znaczącego zwiększenia w osoczu maksymalnych stężeń cyzaprydu. Nieznaczne wydłużenie odstępu QTc, które obserwowano po podaniu samego cyzaprydu, nie zwiększało się po podaniu cyzaprydu w skojarzeniu z ezomeprazolem (patrz także punkt 4.4).

Wykazano, że ezomeprazol nie ma klinicznie istotnego wpływu na farmakokinetykę amoksyliny lub chinidyny.

Wyniki badań u zdrowych ochotników wykazały farmakokinetyczno (PK)/farmakodynamiczne (PD) interakcje pomiędzy kłopidogrelem (dawka nasycająca 300 mg/dobowa dawka podtrzymująca 75 mg) a ezomeprazolem (40 mg na dobę doustnie), powodującej zmniejszenie ekspozycji na czynny metabolit kłopidogrelu średnio o 40% oraz prowadzącej do zmniejszenia maksymalnego hamowania wywołanej ADP agregacji płytek średnio o 14%.

W badaniu klinicznym u zdrowych ochotników stwierdzono zmniejszenie ekspozycji na czynny metabolit kłopidogrelu niemal o 40%, gdy podawano jednocześnie stałe dawki ezomeprazolu 20 mg i kwasu acetylosalicylowego (ASA) 81 mg jednocześnie z kłopidogrelem, w porównaniu z ekspozycją tylko na sam kłopidogrel. Maksymalne hamowanie wywołanej przez ADP agregacji płytek u tych pacjentów było jednak takie samo w obu grupach.

Dane dotyczące następstw klinicznych tej interakcji PK/PD w zakresie ciężkich zdarzeń ze strony układu sercowo-naczyniowego, pochodzące z badań obserwacyjnych i klinicznych są niespójne. Ze względów bezpieczeństwa nie należy stosować ezomeprazolu i kłopidogrelu jednocześnie.

Krótkotrwałe badania dotyczące jednoczesnego stosowania ezomeprazolu i naproksenu lub rofekoksybu nie wykazały klinicznie istotnych interakcji farmakokinetycznych w badaniach krótkoterminowych.

Mechanizm nieznan

Opisywano zwiększenie stężenia takrolimusu w surowicy podczas jednoczesnego stosowania z ezomeprazolem.

Obserwowano zwiększenie stężenia metotreksatu podawanego z inhibitorami pompy protonowej u niektórych pacjentów. W przypadku podawania dużych dawek metotreksatu należy rozważyć czasowe odstawienie ezomeprazolu.

Wpływ innych leków na farmakokinetykę ezomeprazolu

Ezomeprazol jest metabolizowany przez izoenzymy CYP2C19 i CYP3A4. Jednoczesne podanie ezomeprazolu z inhibitorem CYP3A4, klarytromycyną (500 mg dwa razy na dobę), spowodowało podwojenie ekspozycji (AUC) na ezomeprazol. Jednoczesne podanie ezomeprazolu z lekiem hamującym zarówno CYP2C19, jak i CYP3A4, może powodować ponad dwukrotne zwiększenie ekspozycji na ezomeprazol. Worykonazol, który jest inhibitorem CYP2C19 i CYP3A4, zwiększał wartość AUC_{τ} dla omeprazolu o 280%. Dostosowanie dawki ezomeprazolu w takich sytuacjach nie zawsze jest konieczne. Jednak dostosowanie dawki należy rozważyć u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby oraz w przypadku, gdy wskazane jest długotrwałe leczenie.

Leki o znanym działaniu indukującym aktywność CYP2C19 lub CYP3A4, albo też obu (takie jak ryfampicyna i ziele dziurawca) mogą powodować zmniejszenie stężenia omeprazolu w surowicy przez zwiększenie szybkości jego metabolizmu.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Dane kliniczne dotyczące stosowania Refluxendu w okresie ciąży są niewystarczające. Dane z badań epidemiologicznych uzyskane w większej grupie kobiet w ciąży i dotyczące mieszaniny racemicznej omeprazolu, nie wykazują występowania wad rozwojowych ani uszkodzenia płodu. Badania na zwierzętach nie wykazują bezpośredniego lub pośredniego szkodliwego wpływu ezomeprazolu na rozwój zarodka lub płodu.

Badania na zwierzętach z zastosowaniem mieszaniny racemicznej nie wykazały bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na przebieg ciąży, porodu i rozwój pourodzeniowy. Należy zachować ostrożność w przypadku przepisywania leku kobietom w ciąży.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy ezomeprazol przenika do mleka ludzkiego. Nie przeprowadzono badań u kobiet w okresie laktacji, dlatego produktu Refluxend nie należy stosować w okresie karmienia piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie zaobserwowano żadnego wpływu.

4.8 Działania niepożądane

W badaniach klinicznych oraz po wprowadzeniu do obrotu, zidentyfikowanymi lub podejrzanymi były poniższe działania niepożądane.

Podczas badań klinicznych dotyczących ezomeprazolu oraz po wprowadzeniu go do obrotu obserwowano lub spodziewano się wystąpienia następujących polekowych działań niepożądanych. Żadne z nich nie było zależne od dawki. Działania niepożądane sklasyfikowane według częstości występowania: bardzo często: $\geq 1/10$; często $\geq 1/100$ do $< 1/10$; niezbyt często $\geq 1/1000$ do $< 1/100$; rzadko $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$; bardzo rzadko $< 1/10\ 000$; częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Rzadko: leukopenia, trombocytopenia

Bardzo rzadko: agranulocytoza, pancytopenia

Zaburzenia układu immunologicznego

Rzadko: reakcje nadwrażliwości, np. gorączka, obrzęk naczynioruchowy i reakcje anafilaktyczne lub wstrząs

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Niezbyt często: obrzęki obwodowe

Rzadko: hiponatremia

Częstość nieznana: hipomagnezemia (patrz punkt 4.4), ciężka hipomagnezemia może korelować z hipokalcemią. Hipomagnezemia może także wiązać się z hipokaliemią.

Zaburzenia psychiczne

Niezbyt często: bezsenność

Rzadko: pobudzenie psychoruchowe, splątanie, depresja

Bardzo rzadko: agresja, omamy

Zaburzenia układu nerwowego

Często: bóle głowy

Niezbyt często: zawroty głowy, parestezje, senność

Rzadko: zaburzenia smaku

Zaburzenia oka

Rzadko: nieostre widzenie

Zaburzenia ucha i błędnika

Niezbyt często: zawroty głowy pochodzenia błędnikowego

Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia

Rzadko: skurcz oskrzeli

Zaburzenia żołądka i jelit

Często: bóle brzucha, zaparcie, biegunka, wzdęcie, nudności lub wymioty

Niezbyt często: suchość błony śluzowej jamy ustnej

Rzadko: zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, drożdżycza przewodu pokarmowego

Częstość nieznana: mikroskopowe zapalenie jelita grubego

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Niezbyt często: zwiększona aktywność enzymów wątrobowych

Rzadko: zapalenie wątroby z żółtaczką lub bez żółtaczką

Bardzo rzadko: niewydolność wątroby, encefalopatia u pacjentów z istniejącą wcześniej chorobą wątroby

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Niezbyt często: zapalenie skóry, świąd, wysypka, pokrzywka

Rzadko: łysienie, nadwrażliwość na światło

Bardzo rzadko: rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona, toksyczne martwicze oddzielenie się naskórka

Częstość nieznana: podostra postać skórna toczenia rumieniowatego (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Niezbyt często: złamanie szyjki kości udowej, nadgarstka lub kręgosłupa (patrz punkt 4.4)

Rzadko: bóle stawów, bóle mięśni

Bardzo rzadko: osłabienie siły mięśniowej

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Bardzo rzadko: śródmiąższowe zapalenie nerek, jednocześnie, u niektórych pacjentów obserwowano niewydolność nerek

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Bardzo rzadko: ginekomastia

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Rzadko: złe samopoczucie, zwiększona potliwość

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Dotychczasowe doświadczenie dotyczące celowego przedawkowania są ograniczone. Objawami opisywanymi w związku z zażyciem 280 mg leku były dolegliwości żołądkowo-jelitowe i osłabienie. Pojedyncze dawki 80 mg ezomeprazolu nie powodowały znaczących skutków. Nie jest znana swoista odtrutka. Ezomeprazol jest w dużym stopniu związany z białkami osocza, dlatego nie ulega łatwo dializie. Tak, jak w każdym innym przypadku przedawkowania, należy zastosować leczenie objawowe i podtrzymujące.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inhibitory pompy protonowej Kod ATC: A02BC05

Ezomeprazol jest S-izomerem omeprazolu. Zmniejsza on wydzielanie kwasu solnego w żołądku poprzez swoisty, ukierunkowany mechanizm działania. Ezomeprazol jest swoistym inhibitorem

pompy protonowej w komórkach okładzinowych żołądka. Obydwa izomery omeprazolu (R i S) mają podobne działanie farmakodynamiczne.

Mechanizm działania

Ezomeprazol jest słabą zasadą. Jest on gromadzony i przekształcany do postaci czynnej w silnie kwaśnym środowisku kanalików wydzielniczych komórek okładzinowych żołądka, gdzie hamuje aktywność enzymu $H^+ K^+ -ATP$ -azy (pompy protonowej) i podstawowe oraz stymulowane wydzielanie kwasu solnego.

Wpływ na wydzielanie kwasu solnego w żołądku

Po podaniu doustnym ezomeprazolu w dawce 20 mg i 40 mg początek działania występuje w ciągu jednej godziny. Po powtarzającym podawaniu ezomeprazolu w dawce 20 mg raz na dobę przez pięć dni średnie maksymalne wydzielanie kwasu solnego stymulowanego pentagastryną zmniejszyło się o 90% (pomiar wykonano po 6 do 7 godzin od podania dawki w piątym dniu stosowania leku).

U pacjentów z objawową chorobą refluksową przełyku, po pięciu dniach doustnego podawania ezomeprazolu w dawce 20 mg lub 40 mg, wartość pH w żołądku powyżej 4 utrzymywała się średnio przez, odpowiednio, 13 godzin i 17 godzin w ciągu doby. Odsetek pacjentów, u których wartość pH w żołądku powyżej 4 po zastosowaniu ezomeprazolu w dawce 20 mg utrzymywała się przez co najmniej 8, 12 i 16 godzin, wynosił odpowiednio 76%, 54% i 24%. Po podaniu ezomeprazolu w dawce 40 mg odpowiednie wartości wynosiły 97%, 92% i 56%.

Posługując się wartością AUC, jako parametrem zastępczym wobec stężeń w osoczu, wykazano zależność między hamowaniem wydzielania kwasu solnego a ekspozycją na ezomeprazol.

Działanie lecznicze wynikające z hamowania wydzielania kwasu solnego

Wyleczenie refluksowego zapalenia przełyku uzyskuje się u około 78% pacjentów leczonych ezomeprazolem w dawce 40 mg przez 4 tygodnie i u 93% pacjentów leczonych tą samą dawką przez 8 tygodni.

Tygodniowe leczenie ezomeprazolem w dawce 20 mg dwa razy na dobę w skojarzeniu z odpowiednimi antybiotykami powoduje skuteczną eradykację *H. pylori* u około 90% pacjentów.

W przypadku niepowikłanej choroby wrzodowej dwunastnicy, po tygodniowym leczeniu eradykacyjnym nie jest konieczne dalsze stosowanie leków hamujących wydzielanie kwasu w celu skutecznego wygojenia wrzodów i ustąpienia objawów.

W randomizowanym badaniu klinicznym, z kontrolowanym placebo i podwójnie ślepą próbą, pacjentów z endoskopowo potwierdzonym krwawieniem z wrzodu trawiennego (w klasyfikacji Forresta Ia, Ib, IIa lub IIb, odpowiednio 9%, 43%, 38% i 10%) przydzielono losowo do grupy otrzymującej ezomeprazol w infuzji dożylniej (n=375) lub do grupy placebo (n=389).

Po endoskopowej ocenie hemostazy pacjentom podawano 80 mg ezomeprazolu w trwającej 30 minut infuzji dożylniej, a następnie ezomeprazol w ciągłej infuzji z szybkością 8 mg/godzinę lub placebo przez 72 godziny. Po upływie początkowych 72 godzin wszyscy pacjenci otrzymywali doustnie 40 mg ezomeprazolu przez 27 dni w celu zahamowania wydzielania kwasu solnego w żołądku. Nawrót krwawienia w ciągu 3 dni wystąpił u 5,9% pacjentów otrzymujących ezomeprazol i u 10,3% pacjentów z grupy placebo. Po 30 dniach od zakończenia leczenia nawrót krwawienia wystąpił u 7,7% pacjentów leczonych ezomeprazolem i odpowiednio 13,6% pacjentów z grupy placebo.

Inne działania związane z hamowaniem wydzielania kwasu solnego

Podczas stosowania produktów leczniczych hamujących wydzielanie kwasu solnego zwiększa się stężenie gastryny w surowicy w odpowiedzi na zmniejszenie wydzielania kwasu solnego. Zwiększa się też stężenie (CgA) w związku ze zmniejszoną kwasnością w żołądku. Zwiększone stężenie CgA może zakłócać badanie guzów neuroendokrynologicznych.

Dostępne, opublikowane dane wskazują na konieczność przerwania leczenia inhibitorami pompy protonowej w okresie od 5 dni do 2 tygodni przed oznaczeniem stężenia CgA. Pozwoli to na powrót stężenia CgA do zakresu referencyjnego, w przypadku, gdy stężenie CgA było fałszywie podwyższone w wyniku leczenia inhibitorami pompy protonowej.

Zarówno u dorosłych pacjentów jak i dzieci podczas długotrwałego leczenia ezomeprazolem obserwowano zwiększoną liczbę komórek ECL, prawdopodobnie związaną ze zwiększonym stężeniem gastryny w surowicy. Obserwacje te nie mają znaczenia klinicznego.

Podczas długotrwałego leczenia lekami hamującymi wydzielanie kwasu solnego opisywano nieco większą częstość występowania torbieli gruczołowych żołądka. Zmiany te są fizjologicznym następstwem znacznego zahamowania wydzielania kwasu solnego. Mają one charakter łagodny i prawdopodobnie odwracalny.

Zmniejszenie z różnych przyczyn kwaśności w żołądku, w tym spowodowane działaniem inhibitorów pompy protonowej, zwiększa liczbę bakterii standardowo obecnych w przewodzie pokarmowym. Leczenie inhibitorami pompy protonowej może powodować nieznaczne zwiększenie ryzyka zakażeń układu pokarmowego takimi bakteriami, jak *Salmonella* i *Campylobacter*, a w warunkach szpitalnych *Clostridium difficile*.

Skuteczność kliniczna

W dwóch badaniach z zastosowaniem ranitydyny, jako aktywnego leku porównawczego, ezomeprazol był bardziej skuteczny w leczeniu wrzodów żołądka u pacjentów przyjmujących NLPZ, w tym również selektywne inhibitory COX-2.

W dwóch badaniach z zastosowaniem placebo, ezomeprazol był bardziej skuteczny w zapobieganiu chorobie wrzodowej żołądka i dwunastnicy u pacjentów (w wieku > 60 lat i (lub) z przebyłą chorobą wrzodową) przyjmujących NLPZ, w tym również selektywne inhibitory COX-2.

Dzieci i młodzież

W badaniu dotyczącym choroby refluksowej przetyku (GORD) z udziałem dzieci poniżej 1 roku życia do 17 roku życia otrzymujących długotrwanie inhibitory pompy protonowej, u 61% dzieci nastąpiło zwiększenie liczby komórek ELC w niskim stopniu, bez klinicznie istotnych objawów i niepowodujące rozwoju zanikowego nieżyty żołądka lub rakowiaków.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Ezomeprazol jest nietrwały w środowisku kwaśnym, dlatego podawany jest doustnie w postaci granulek w otoczce chroniącej przed działaniem soku żołądkowego. W warunkach *in vivo* konwersja do izomeru R nie odgrywa istotnej roli. Wchłanianie ezomeprazolu jest szybkie, a maksymalne stężenia w osoczu uzyskuje się po upływie około 1 do 2 godzin po podaniu dawki. Całkowita biodostępność wynosi 64% po podaniu pojedynczej dawki 40 mg i zwiększa się do 89% po wielokrotnym dawkowaniu raz na dobę. Odpowiednie wartości po podaniu dawki 20 mg wynoszą 50% i 68%.

U osób zdrowych pozorna objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym wynosi około 0,22 l/kg masy ciała. Ezomeprazol jest w 97% związany z białkami osocza.

Spożywanie pokarmu zarazem opóźnia i zmniejsza wchłanianie ezomeprazolu, choć nie wpływa to znacząco na działanie ezomeprazolu na kwaśność treści żołądkowej.

Metabolizmi wydalanie

Ezomeprazol jest całkowicie metabolizowany przez układ CYP cytochromu P450. Główną rolę w metabolizmie ezomeprazolu odgrywa polimorficzny izoenzym CYP2C19, odpowiedzialny za powstawanie hydroksylowych i demetylowych metabolitów ezomeprazolu. Pozostała część leku

jest metabolizowana z udziałem innego swoistego izoenzymu, CYP3A4, który odpowiada za powstawanie sulfonu ezomeprazolu - głównego metabolitu obecnego w osoczu.

Poniższe parametry ilustrują głównie farmakokinetykę u osób z czynnym izoenzymem CYP2C19 (tzw. szybko metabolizujących).

Całkowity klirens osoczowy wynosi około 17 l/godzinę po podaniu dawki pojedynczej i około 9 l/godz. po dawkach wielokrotnych. Okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi około 1,3 godziny po wielokrotnym dawkowaniu raz na dobę.

Farmakokinetykę ezomeprazolu badano stosując dawki do 40 mg dwa razy na dobę. Pole pod krzywą zależności stężenia od czasu zwiększa się podczas wielokrotnego dawkowania ezomeprazolu. Zwiększenie to jest zależne od dawki i powoduje większe niż proporcjonalne zwiększenie wartości AUC po podaniu wielokrotnym. Zależność od czasu i dawki jest wynikiem zmniejszenia efektu pierwszego przejścia przez wątrobę i klirensu ustrojowego, prawdopodobnie na skutek hamowania izoenzymu CYP2C19 przez ezomeprazol i (lub) jego sulfonowy metabolit. Ezomeprazol jest w całości usuwany z osocza w okresie między dawkami, bez tendencji do kumulacji w przypadku dawkowania raz na dobę.

Główny metabolit ezomeprazolu nie wpływa na wydzielanie kwasu solnego w żołądku. Prawie 80% dawki doustnej ezomeprazolu jest wydalane w postaci metabolitów w moczu, a pozostała część z kałem. Mniej niż 1% leku macierzystego wykrywane jest w moczu.

Szczególne grupy pacjentów

Około 2,9±1,5% populacji nie posiada czynnego izoenzymu CYP2C19 i nosi nazwę wolno metabolizujących. U tych osób metabolizm ezomeprazolu jest prawdopodobnie katalizowany głównie przez CYP3A4. Po wielokrotnym podawaniu ezomeprazolu w dawce 40 mg raz na dobę średnia wartość pola pod krzywą zależności stężenia od czasu była około o 100% większa u osób wolno metabolizujących niż u osób posiadających czynny izoenzym CYP2C19 (szybko metabolizujących). Średnie maksymalne stężenia w osoczu były większe o około 60%. Obserwacje te nie mają wpływu na dawkowanie ezomeprazolu.

Osoby w podeszłym wieku

Metabolizm ezomeprazolu nie zmienia się istotnie u osób w podeszłym wieku (71-80 lat).

Płeć

Po podaniu dawki pojedynczej 40 mg ezomeprazolu średnia wartość pola pod krzywą zależności stężenia od czasu jest o około 30% większa u kobiet niż u mężczyzn. Po wielokrotnym dawkowaniu leku raz na dobę nie obserwuje się różnic zależnych od płci. Obserwacje te nie mają wpływu na dawkowanie ezomeprazolu.

Zaburzenia czynności narządów

Metabolizm ezomeprazolu u pacjentów z lekkimi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby może być upośledzony. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby tempo metabolizmu jest zmniejszone, co powoduje podwojenie wartości pola pod krzywą zależności stężenia od czasu dla ezomeprazolu. Z tego względu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby nie należy stosować dawki większej niż 20 mg. Ezomeprazol lub jego główne metabolity nie wykazują tendencji do kumulacji podczas stosowania leku raz na dobę.

Nie przeprowadzono badań u pacjentów ze zmniejszoną czynnością nerek. Nerki odpowiadają za wydalanie metabolitów ezomeprazolu, ale nie leku macierzystego, dlatego nie należy oczekiwać zmian metabolizmu ezomeprazolu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

Młodzież w wieku od 12 do 18 lat

Po wielokrotnym podawaniu ezomeprazolu w dawce 20 mg i 40 mg, całkowita ekspozycja (AUC) oraz czas do uzyskania maksymalnego stężenia w osoczu (t_{max}) u młodzieży w wieku od 12 do 18 lat były podobne do wartości stwierdzanych u osób dorosłych dla obu stosowanych dawek.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Pomostowe dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności oraz toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka

Badania działania rakotwórczego u szczurów, którym podawano mieszaninę racemiczną, wykazały rozrost komórek ECL żołądka i rakowiaki. Działania te stwierdzane u szczurów są wynikiem długotrwałej, znacznej hipergastrynemii, wtórnej w stosunku do zmniejszonego wytwarzania kwasu solnego w żołądku i obserwowano je u szczurów po długotrwałym stosowaniu innych leków hamujących wytwarzanie kwasu solnego w żołądku.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Peletki o składzie: Hypromeloza 15cP

Sacharoza, ziarenka o składzie:

Sacharoza

Skrobia kukurydziana

Glukoza ciekła

Otoczka izolująca

Hypromeloza 3 cP

Talk

Otoczka dojelitowa:

Kwasu metakrylowego i etylu akrylanu kopolimer (1:1), dyspersja 30%

Trietylu cytrynian

Talk

Otoczka ochronna:

Makrogol 6000

Tabletki o składzie:

Rdzeń tabletki:

Celuloza mikrokrystaliczna

Krospowidon

Hypromeloza 3 cP

Alkohol stearynowy

Krzemionka koloidalna bezwodna

Microcellac 100 o składzie:

Laktoza jednowodna

Celuloza mikrokrystaliczna

Magnezu stearynian

Otoczka tabletki:

Opadry Pink O4F 5465 o składzie (w/w):

Hypromeloza 15 cP

Tytanu dwutlenek (E 171)

Makrogol 6000
Żelaza tlenek czerwony (E 172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii PVC/Aluminium-Aluminium, zawierające 10, 20 lub 30 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Podawanie leku przez sondę żołądkową

1. Włożyć tabletkę do odpowiedniej strzykawki i napełnić strzykawkę około 25 ml wody i około 5 ml powietrza.
W przypadku niektórych sond konieczne jest rozpuszczenie tabletki w 50 ml wody w celu uniknięcia zatkania sondy przez peletki.
2. Natychmiast wstrząsać strzykawką przez około 2 minut w celu rozpuszczenia tabletki.
3. Trzymając strzykawkę końcówką do góry sprawdzić, czy końcówka nie jest zatkana.
4. Połączyć strzykawkę z sondą w pozycji opisanej powyżej.
5. Wstrząsnąć strzykawką i odwrócić ją końcówką do dołu. Natychmiast wstrzyknąć 5-10 ml zawartości do sondy. Po podaniu odwrócić strzykawkę do góry i wstrząsnąć (trzymać strzykawkę końcówką do góry, aby uniknąć jej zatkania).
6. Odwrócić strzykawkę końcówką do dołu i natychmiast wstrzyknąć następnych 5-10 ml do sondy. Powtarzać te czynności, aż strzykawka będzie pusta.
7. Napełnić strzykawkę 25 ml wody i 5 ml powietrza. W razie konieczności powtórzyć czynności opisane w punkcie 5, aby spłukać ewentualny osad pozostający w strzykawce. W przypadku niektórych sond konieczne jest dodanie 50 ml wody.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Alvogen IPCo S.àr.l.
5, Rue Heienhaff
L-1736, Senningerberg
Luksemburg

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Refluxend, 20 mg, tabletki dojelitowe: pozwolenie nr: 20908

Refluxend, 40 mg, tabletki dojelitowe: pozwolenie nr: 20909

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 2013-01-22

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: {DD miesiąc RRRR}

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

2016-11-25