

**CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO,  
OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA**

## **CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Dexilant, 30 mg, kapsułki o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde

Dexilant, 60 mg, kapsułki o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsułka zawiera 30 mg dekslanzoprazolu.

Każda kapsułka zawiera 60 mg dekslanzoprazolu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda kapsułka o zmodyfikowanym uwalnianiu o dawce 30 mg zawiera 68 mg sacharozy.

Każda kapsułka o zmodyfikowanym uwalnianiu o dawce 60 mg zawiera 76 mg sacharozy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułki o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde (kapsułki)

Każda kapsułka 30 mg (rozmiar 3) jest nieprzezroczysta, z niebieskim wieczkiem i szarym korpusem, z nadrukiem „TAP” na wieczku i „30” na korpusie.

Każda kapsułka 60 mg (rozmiar 2) jest nieprzezroczysta, z niebieskim wieczkiem i korpusem, z nadrukiem „TAP” na wieczku i „60” na korpusie.

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy DEXILANT jest wskazany do stosowania u dorosłych i młodzieży w wieku od 12 do 17 lat w następujących wskazaniach:

- Leczenie nadżerkowego refluksowego zapalenia przełyku;
- Leczenie podtrzymujące nadżerkowego refluksowego zapalenia przełyku i zgagi;
- Krótkotrwałe leczenie zgagi i zarzucania kwasu żołądkowego związanego z nienadżerkową objawową postacią choroby refluksowej przełyku (ang. GERD, gastro-oesophageal reflux disease).

### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

#### Dawkowanie

#### - **Leczenie nadżerkowego refluksowego zapalenia przełyku**

*Dorośli i młodzież w wieku od 12 do 17 lat*

Zalecana dawka wynosi 60 mg raz na dobę przez 4 tygodnie. W przypadku pacjentów, u których w okresie tym nie dojdzie do pełnego wyleczenia, leczenie może być kontynuowane w tej samej dawce przez kolejne 4 tygodnie.

#### - **Leczenie podtrzymujące nadżerkowego refluksowego zapalenia przełyku i zgagi**

*Dorośli*

U pacjentów, u których konieczne jest długotrwałe zahamowanie wydzielania kwasu solnego w żołądka zalecana dawka wynosi 30 mg raz na dobę przez okres do 6 miesięcy.

#### *Młodzież w wieku od 12 do 17 lat*

Zalecana dawka wynosi 30 mg raz na dobę. Nie można określić okresu leczenia na podstawie aktualnie dostępnych danych. Decyzja należy do lekarza po indywidualnym rozpatrzeniu każdego przypadku.

#### - **Nienadżerkowa objawowa postać choroby refluksowej przełyku (GERD)**

##### *Dorośli i młodzieży w wieku od 12 do 17 lat*

Zalecana dawka wynosi 30 mg raz na dobę przez okres do 4 tygodni.

#### Szczególne populacje

##### *Pacjenci w podeszłym wieku*

Z uwagi na zmniejszony klirens dekslanzoprazolu u pacjentów w podeszłym wieku konieczne może być dostosowanie dawki w zależności od indywidualnych potrzeb. U pacjentów w podeszłym wieku nie należy stosować dawki dobowej większej niż 60 mg, jeśli nie istnieją istotne wskazania kliniczne (patrz punkt 5.2).

##### *Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek*

Nie ma konieczności dostosowywania dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 5.2).

##### *Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby*

Nie ma konieczności dostosowywania dawki u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby. Pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby należy objąć regularną obserwacją; należy rozważyć zastosowanie maksymalnej dawki dobowej 30 mg. Nie przeprowadzono badań u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.4 i 5.2); nie zaleca się stosowania dekslanzoprazolu u takich pacjentów.

##### *Dzieci i młodzież*

#### Młodzież w wieku od 12 do 17 lat

#### - **Leczenie nadżerkowego refluksowego zapalenia przełyku**

Dawkowanie produktu leczniczego DEXILANT u młodzieży w wieku od 12 do 17 lat jest takie samo jak u dorosłych.

#### - **Leczenie podtrzymujące nadżerkowego refluksowego zapalenia przełyku i zgagi**

Dawkowanie produktu leczniczego DEXILANT u młodzieży w wieku od 12 do 17 lat jest takie samo jak u dorosłych.

#### - **Nienadżerkowa objawowa postać choroby refluksowej przełyku (GERD)**

Dawkowanie produktu leczniczego DEXILANT u młodzieży w wieku od 12 do 17 lat jest takie samo jak u dorosłych.

#### Dzieci w wieku poniżej 12 lat

Nie określono dotychczas skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego DEXILANT u dzieci w wieku poniżej 12 lat. Brak dostępnych danych. Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego DEXILANT u dzieci w wieku poniżej 12 lat, z powodu ograniczonych danych klinicznych (patrz punkt 5.2), a znaczenie dla ludzi wyników badań przeprowadzonych na młodych zwierzętach nie jest obecnie znane (patrz punkt 5.3). Należy unikać leczenia małych dzieci w wieku

poniżej 1 roku życia, ponieważ dostępne dane nie wykazały korzystnego wpływu na leczenie choroby refluksowej przełyku.

#### Sposób podawania

Podanie doustne.

Kapsułki należy połykać w całości popijając płynem. Produkt leczniczy może być przyjmowany z posiłkiem lub niezależnie od niego (patrz punkt 5.2).

Kapsułki można także otworzyć i wymieszać granulki z łyżką przecieru jabłkowego, aby ułatwić podanie. Produkt leczniczy należy podać natychmiast po zmieszaniu.

Nie należy ssać ani rozgryzać granulek.

### **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

#### Nowotwór żołądka

Przed zastosowaniem produktu leczniczego DEXILANT należy wykluczyć obecność złośliwego nowotworu żołądka, ponieważ dekslanzoprazol może maskować jego objawy i opóźnić rozpoznanie.

#### Inhibitory proteazy wirusa HIV

Nie zaleca się jednoczesnego podawania dekslanzoprazolu z inhibitorami proteazy wirusa HIV, których wchłanianie zależy od kwaśnego pH w żołądku, takimi jak atazanawir lub nelfinawir gdyż może to znacząco zmniejszyć ich biodostępność (patrz punkt 4.5).

#### Zaburzenia czynności wątroby

Dekslanzoprazol należy stosować ostrożnie u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. Nie zaleca się stosowania dekslanzoprazolu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Infekcje żołądkowo-jelitowe wywołane przez bakterie

Zmniejszona kwasność soku żołądkowego z jakiegokolwiek powodu, w tym również z powodu stosowania inhibitorów pompy protonowej (*ang. proton pump inhibitors PPI*) takich jak dekslanzoprazol, prowadzi do zwiększenia w żołądku liczby bakterii normalnie występujących w przewodzie pokarmowym. Leczenie PPI może nieznacznie zwiększyć ryzyko zakażenia przewodu pokarmowego takimi drobnoustrojami, jak: *Salmonella*, *Campylobacter* i *Clostridium difficile*.

#### Długotrwałe stosowanie

Z powodu ograniczonej liczby danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego u pacjentów leczonych dłużej niż 1 rok należy przeprowadzać regularne analizy skuteczności leczenia i dokładną ocenę stosunku korzyści do ryzyka.

#### Hipomagnezemia

U pacjentów leczonych inhibitorami pompy protonowej (*ang. PPI*), jak dekslanzoprazol, przez co najmniej trzy miesiące oraz u większości pacjentów przyjmujących PPI przez rok rzadko odnotowano przypadki wstępowania ciężkiej hipomagnezarii. Mogą występować ciężkie objawy hipomagnezarii, takie jak zmęczenie, tężyczka, majaczenie, drgawki, zawroty głowy oraz arytmie komorowe, jednakże mogą one rozpocząć się niepostrzeżenie i pozostać niezauważone. Hipomagnezemia może prowadzić do hipokalcemii i (lub) hipokaliemii (patrz punkt 4.8). U pacjentów z największym nasileniem hipomagnezarii (i hipomagnezarii związanej z hipokalcemią i (lub) hipokaliemią) ustępowała ona po uzupełnieniu niedoborów magnezu i odstawieniu inhibitorów pompy protonowej.

U pacjentów, u których przypuszcza się, że leczenie będzie długotrwałe lub przyjmujących inhibitory pompy protonowej łącznie z digoksyną lub innymi produktami leczniczymi mogącymi wywołać hipomagneziami (np. diuretyki), należy rozważyć pomiar stężenia magnezu we krwi przed rozpoczęciem leczenia inhibitorami pompy protonowej oraz okresowe pomiary w trakcie leczenia.

#### Wpływ na wchłanianie witaminy B<sub>12</sub>

Dekslanzoprazol, tak jak i inne leki hamujące wydzielanie kwasu solnego, może zmniejszać wchłanianie witaminy B<sub>12</sub> (cyjanokobalaminy). Jest to spowodowane niedoborem kwasu solnego w soku żołądkowym lub bezkwaśnością soku żołądkowego. Należy to uwzględnić w trakcie długotrwałego leczenia pacjentów z niedoborem witaminy B<sub>12</sub> oraz obciążonych czynnikami ryzyka zaburzonego jej wchłaniania lub jeśli wystąpią objawy kliniczne.

#### Zaburzenia żołądka i jelit

U pacjentów przyjmujących lanzoprazol zaobserwowano bardzo rzadkie przypadki zapalenia okrężnicy. Można oczekiwać wystąpienia podobnych efektów podczas stosowania dekslanzoprazolu. W związku z tym, w przypadku wystąpienia ciężkiej i (lub) utrzymującej się biegunki, należy rozważyć przerwanie leczenia.

#### Złamanie kości

Stosowanie inhibitorów pompy protonowej, zwłaszcza przyjmowanych w dużych dawkach oraz w długoterminowej terapii (dłużej niż 1 rok) może nieznacznie zwiększyć ryzyko złamań kości biodrowej, kości nadgarstka lub kręgosłupa, szczególnie u osób w podeszłym wieku lub u osób z innymi czynnikami ryzyka. Badania obserwacyjne wykazują, że inhibitory pompy protonowej mogą zwiększać ogólne ryzyko złamań o 10-40%. Wzrost ryzyka może być spowodowany również innymi czynnikami. Pacjenci z ryzykiem wystąpienia osteoporozy powinni być leczeni zgodnie z obowiązującymi wytycznymi klinicznymi w celu zapewnienia przyjmowania odpowiedniej dawki witaminy D i wapnia.

#### Metotreksat

U niektórych pacjentów zaobserwowano, że równoczesne stosowanie metotreksatu z PPI prowadziło do zwiększenia stężenia metotreksatu. Dlatego też u pacjentów przyjmujących duże dawki metotreksatu należy rozważyć czasowe przerwanie stosowania dekslanzoprazolu.

#### Ciężkie skórne działania niepożądane

W związku ze stosowaniem IPP były zgłaszane ciężkie skórne działania niepożądane obejmujące zespół Stevensa-Johnsona (*ang. Stevens-Johnson syndrome, SJS*), toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka (*ang. toxic epidermal necrolysis, TEN*), reakcję polekową z eozynofilią i objawami układowymi (*ang. drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS*) oraz rumień welopostaciowy (patrz punkt 4.8). Należy przerwać stosowanie dekslanzoprazolu przy pierwszych objawach przedmiotowych i podmiotowych ciężkich skórnych działań niepożądanych lub innych oznakach nadwrażliwości i rozważyć dalszą ocenę.

### Podostra postać skórna toczenia rumieniowatego (SCLE)

Stosowanie inhibitorów pompy protonowej jest związane ze sporadycznym występowaniem 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 Dexilant. Wystąpienie SCLE w wyniku wcześniejszego leczenia inhibitorem pompy protonowej może zwiększyć ryzyko SCLE w wyniku leczenia innymi inhibitorami pompy protonowej.

### Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów przyjmujących dekslanzoprazol obserwowano ostre cewkowo-śródmiąższowe zapalenie nerek (CŚZN), które może wystąpić w dowolnym momencie leczenia dekslanzoprazolem (patrz punkt 4.8). Ostre cewkowo-śródmiąższowe zapalenie nerek może prowadzić do niewydolności nerek.

Jeśli u pacjenta podejrzewa się ostre CŚZN, należy odstawić dekslanzoprazol i niezwłocznie rozpocząć odpowiednie leczenie.

### Wpływ na wyniki badań laboratoryjnych

Zwiększenie stężenia chromatograniny A (CgA) może zakłócać badania wykrywające obecność guzów neuroendokrynnych. Aby tego uniknąć, należy przerwać leczenie produktem leczniczym DEXILANT na co najmniej 5 dni przed pomiarem stężenia CgA (patrz punkt 5.1). Jeżeli po pomiarze wstępnym wartości stężenia CgA i gastryny nadal wykraczają poza zakres referencyjny, pomiary należy powtórzyć po 14 dniach od zaprzestania leczenia inhibitorami pompy protonowej.

### DEXILANT zawiera sacharozę

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

### Lek DEXILANT zawiera sól

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na kapsułkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

## **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

### Wpływ innych produktów leczniczych na dekslanzoprazol

Wykazano, że w metabolizmie dekslanzoprazolu biorą udział cytochromy CYP2C19 i CYP3A4.

#### *Produkty lecznicze hamujące działanie CYP2C19*

Inhibitory CYP2C19 (takie jak fluwoksamina) z dużym prawdopodobieństwem mogą zwiększyć ogólnoustrojową ekspozycję na dekslanzoprazol.

#### *Produkty lecznicze indukujące CYP2C19 i CYP3A4*

Produkty lecznicze o działaniu indukującym CYP2C19 i CYP3A4, takie jak ryfampicyna i produkty lecznicze zawierające ziele dziurawca (*Hypericum perforatum*) mogą zmniejszyć stężenie dekslanzoprazolu w osoczu.

## *Inne*

Sukralfat/produkty zobojętniające kwas solny w żołądku

Sukralfat/produkty zobojętniające kwas solny w żołądku mogą zmniejszać dostępność biologiczną dekslanzoprazolu. W związku z tym dekslanzoprazol należy przyjmować co najmniej jedną godzinę po przyjęciu takich produktów leczniczych.

## Wpływ dekslanzoprazolu na inne produkty lecznicze

### *Produkty lecznicze, których wchłanianie zależy od pH*

Dekslanzoprazol może zaburzać wchłanianie produktów leczniczych, których dostępność biologiczna zależy od pH soku żołądkowego.

### *Inhibitory proteazy wirusa HIV*

Nie zaleca się jednoczesnego podawania dekslanzoprazolu z inhibitorami proteazy wirusa HIV, których wchłanianie zależy od kwaśnego pH w żołądku, takimi jak atazanawir lub nelfinawir gdyż może to znacząco zmniejszyć ich biodostępność (patrz punkt 4.4).

### *Ketokonazol, itrakonazol i erlotynib*

Wchłanianie ketokonazolu, itrakonazolu i erlotynibu z przewodu pokarmowego zwiększa się w obecności kwasu solnego w żołądku. Ponieważ stosowanie dekslanzoprazolu może prowadzić do zmniejszenia stężenia ketokonazolu, itrakonazolu i erlotynibu do poziomu subterapeutycznego, należy unikać skojarzonego stosowania tych leków.

### *Digoksyna*

Jednoczesne podawanie dekslanzoprazolu i digoksyny może powodować zwiększenie stężenia digoksyny w osoczu. W związku z tym należy kontrolować stężenie digoksyny w osoczu, a na początku i pod koniec leczenia dekslanzoprazolem w razie konieczności dostosować jej dawkę.

### *Produkty lecznicze metabolizowane przez izoenzymy P450*

W badaniach *in vitro* wykazano, że produkt leczniczy DEXILANT najprawdopodobniej nie ma działania hamującego izoenzymy CYP: 1A1, 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2D6, 2E1 i 3A4. W związku z tym nie oczekuje się występowania klinicznie istotnych interakcji z produktami leczniczymi metabolizowanymi przez te izoenzymy CYP. Ponadto w badaniach *in vivo* wykazano, że produkt leczniczy DEXILANT nie ma wpływu na farmakokinetykę podawanej jednocześnie fenytoiny (substratu CYP2C9) ani teofiliny (substratu CYP1A2). W badaniu interakcji z innymi lekami dotyczącym teofiliny u pacjentów nie określano genotypu CYP1A2. Badania *in vitro* wykazały, że produkt leczniczy DEXILANT może teoretycznie hamować CYP2C19, jednakże badanie interakcji *in vivo* obejmujące głównie pacjentów z intensywnym i średnim metabolizmem przez CYP2C19 wykazało, że produkt leczniczy DEXILANT nie ma wpływu na farmakokinetykę diazepamu (substratu CYP2C19).

### *Takrolimus*

Jednoczesne podawanie z dekslanzoprazolem może zwiększyć stężenie takrolimusu (substratu izoenzymu CYP3A i glikoproteiny P) w osoczu, zwłaszcza u biorców przeszczepu ze średnim i wolnym metabolizmem przez CYP2C19. Zaleca się kontrolowanie stężenia takrolimusu w osoczu w momencie rozpoczęcia i zakończenia jednoczesnego leczenia dekslanzoprazolem.

### *Warfaryna*



W jednym z badań jednoczesne podawanie produktu leczniczego DEXILANT i warfaryny nie spowodowało znaczących różnic w farmakokinetyce warfaryny i wartości wskaźnika INR w porównaniu do podawania warfaryny z placebo. Istnieją jednak doniesienia na temat zwiększenia wartości INR i wydłużenia czasu protrombinowego u pacjentów stosujących jednocześnie PPI i warfarynę. Konieczne może być monitorowanie pacjentów leczonych jednocześnie PPI i warfaryną pod kątem zwiększenia wartości INR i czasu protrombinowego, zwłaszcza w przypadku rozpoczęcia lub zakończenia podawania jednego z tych leków.

### *Klopidogrel*

W jednym z badań wykazano, że jednoczesne stosowanie u zdrowych ochotników dekslanzoprazolu (w dawce 60 mg raz na dobę) i klopidogrelu w dawce 75 mg powodowało zmniejszenie ekspozycji na czynny metabolit klopidogrelu (zmniejszenie AUC o około 9% i  $C_{max}$  o około 27%). Jednoczesne podawanie dekslanzoprazolu nie ma klinicznie znaczącego wpływu na farmakodynamikę klopidogrelu. Nie ma konieczności modyfikacji dawki klopidogrelu przy jednoczesnym podawaniu z produktem leczniczym DEXILANT w zarejestrowanej dawce.

### *Metotreksat*

Doniesienia z przypadków, wyniki opublikowanych badań farmakokinetyki populacyjnej oraz analiz retrospektywnych sugerują, że jednoczesne podawanie PPI oraz metotreksatu (przede wszystkim w dużych dawkach, patrz ChPL metotreksatu) może spowodować długotrwałe zwiększenie stężenia metotreksatu i (lub) jego metabolitu hydroksymetotreksatu w surowicy co może prowadzić do toksyczności metotreksatu. Dlatego też u pacjentów, u których stosowane są duże dawki metotreksatu należy rozważyć tymczasowe przerwanie leczenia dekslanzoprazolem. Jednakże nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji pomiędzy PPI i metotreksatem stosowanym w dużych dawkach.

### *Produkty lecznicze transportowane przez glikoproteinę P*

W warunkach *in vitro* obserwowano zahamowanie przez lanzoprazol aktywności białka transportowego, glikoproteiny P (P-gp). Można oczekiwać wystąpienia podobnych efektów przy stosowaniu dekslanzoprazolu. Znaczenie kliniczne tej obserwacji jest nieznane.

### *Inne*

Nie wykazano klinicznie znaczących interakcji pomiędzy dekslanzoprazolem a niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi, chociaż nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.

## **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

### Ciąża

Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania dekslanzoprazolu u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na reprodukcję (patrz punkt 5.3). W celu zachowania ostrożności zaleca się unikanie stosowania produktu leczniczego DEXILANT w okresie ciąży.

### Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy dekslanzoprazol przenika do mleka ludzkiego. W badaniach na zwierzętach wykazano, że dekslanzoprazol przenika do mleka.

Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków/niemowląt. Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią lub przerwać podawanie produktu leczniczego DEXILANT, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

## Płodność

W badaniach na zwierzętach nie wykazano zaburzeń płodności po podaniu lanzoprazolu (patrz punkt 5.3). Można oczekiwać podobnych wyników dla dekslanzoprazolu.

## **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Mogą wystąpić działania niepożądane leku, takie jak zawroty głowy, zaburzenia widzenia i senność (patrz punkt 4.8). Zdolność reakcji może być wtedy zmniejszona.

## **4.8 Działania niepożądane**

### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

#### *Dorośli*

Bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego DEXILANT w dawkach 30, 60 i 90 mg oceniano w badaniach klinicznych obejmujących pacjentów leczonych przez okres do 1 roku. Działania niepożądane związane z leczeniem produktem leczniczym DEXILANT obserwowane w tych badaniach klinicznych były przeważnie łagodne lub umiarkowane, a ich ogólna częstość występowania była podobna do obserwowanej przy podawaniu placebo i lanzoprazolu. Najczęściej zgłaszane działania niepożądane obejmowały: biegunkę, bóle brzucha, bóle głowy, nudności, dyskomfort w jamie brzusznej, wzdęcia i zaparcia. Częstość występowania tych działań niepożądanych była niezależna od płci, wieku i rasy.

### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane zgłoszone dla produktu leczniczego DEXILANT (w dawce 30 mg, 60 mg lub 90 mg) w badaniach klinicznych i po wprowadzeniu do obrotu wymienione są poniżej zgodnie z preferowaną terminologią i klasyfikacją układów i narządów MedDRA oraz bezwzględną częstością występowania. Częstość występowania zdefiniowana jest następująco: bardzo często ( $\geq 1/10$ ); często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); niezbyt często ( $\geq 1/1\,000$  do  $< 1/100$ ); rzadko ( $\geq 1/10\,000$  do  $< 1/1\,000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\,000$ ), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). Dla wszystkich działań niepożądanych zgłoszonych po wprowadzeniu produktu do obrotu, nie jest możliwe zastosowanie klasyfikacji częstości, dlatego ich częstość jest oznaczona jako „nieznana”. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

| <b>Klasyfikacja układów i narządów</b> | <b>Często</b> | <b>Niezbyt często</b> | <b>Rzadko</b> | <b>Nieznana</b>                                                                                                        |
|----------------------------------------|---------------|-----------------------|---------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego     |               |                       |               | Autoimmunologiczna niedokrwistość hemolityczna <sup>1,2</sup><br>Idiopatyczna płamica małopłytkowa <sup>2</sup>        |
| Zaburzenia układu immunologicznego     |               |                       |               | Reakcje anafilaktyczne <sup>2</sup><br>Reakcje nadwrażliwości <sup>1,2</sup><br>Wstrząs anafilaktyczny <sup>2</sup>    |
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania    |               |                       |               | Hiponatremia <sup>2</sup><br>Hipomagnezemia <sup>2</sup><br>Hipokalcemia <sup>2,3</sup><br>Hipokaliemia <sup>2,3</sup> |
| Zaburzenia                             |               | Złamania              |               |                                                                                                                        |

| <b>Klasyfikacja układów i narządów</b>                         | <b>Często</b>                                                                                                                                         | <b>Niezbyt często</b>                                              | <b>Rzadko</b>                                                                          | <b>Nieznana</b>                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|----------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej                         |                                                                                                                                                       | kości biodrowej, kości nadgarstka lub kręgosłupa (patrz punkt 4.4) |                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Zaburzenia psychiczne                                          |                                                                                                                                                       | Bezsennaś<br>Depresja                                              | Omamy słuchowe                                                                         | Omamy wzrokowe                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Zaburzenia układu nerwowego                                    | Ból głowy                                                                                                                                             | Zawroty głowy<br>Zaburzenia smaku                                  | Drgawki<br>Parestezje                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Zaburzenia oka                                                 |                                                                                                                                                       |                                                                    | Zaburzenia widzenia                                                                    | Nieostre widzenie <sup>2</sup>                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Zaburzenia ucha i błędnika                                     |                                                                                                                                                       |                                                                    | Zawroty głowy                                                                          | Głuchota <sup>2</sup>                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Zaburzenia naczyniowe                                          |                                                                                                                                                       | Nadciśnienie tętnicze<br>Uderzenia gorąca                          |                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia |                                                                                                                                                       | Kaszel                                                             |                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Zaburzenia żołądka i jelit                                     | Biegunka <sup>1</sup><br>Bóle brzucha <sup>1</sup><br>Nudności<br>Dyskomfort w jamie brzusznej<br>Wzdęcia<br>Zaparcia<br>Polipy dna żołądka (łagodne) | Wymioty<br>Suchość w jamie ustnej                                  | Kandydoza                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych                           |                                                                                                                                                       | Nieprawidłowe wyniki badań czynnościowych wątroby                  |                                                                                        | Polekowe zapalenie wątroby <sup>2</sup>                                                                                                                                                                                                                                             |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej                           |                                                                                                                                                       | Pokrzywka<br>Świąd<br>Wysypka                                      |                                                                                        | Podostra postać skórna tocznia rumieniowatego (patrz punkt 4.4)<br>Zespół Stevensa-Johnsona <sup>2</sup><br>Martwica toksyczna rozplywna naskórka <sup>2</sup><br>Reakcja polekowa z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi (zespół DRESS) <sup>2</sup><br>Rumień wielopostaciowy |
| Zaburzenia nerek i dróg moczowych                              |                                                                                                                                                       |                                                                    | Cewkowo-śródmiaższowe zapalenie nerek (z możliwością progresji do niewydolności nerek) |                                                                                                                                                                                                                                                                                     |

| Klasyfikacja układów i narządów             | Często | Niezbyt często                  | Rzadko | Nieznana |
|---------------------------------------------|--------|---------------------------------|--------|----------|
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania |        | Astenia<br>Zaburzenia łaknienia |        |          |

<sup>1</sup> patrz punkt „Opis wybranych działań niepożądanych”

<sup>2</sup> działania niepożądane zaobserwowane po dopuszczeniu dekslanzoprazolu do obrotu (ponieważ działania te były zgłaszane dobrowolnie i występowały w populacji o nieznanej dokładnie wielkości, nie można oszacować częstości występowania na podstawie dostępnych danych)

<sup>3</sup> Hipokalcemia i (lub) hipokaliemia mogą być związane z występowaniem hipomagnezarii (patrz punkt 4.4)

### Opis wybranych działań niepożądanych

#### *Biegunka i bóle brzucha*

W badaniach fazy III najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym była biegunka (z wyłączeniem biegunki o podłożu zakaźnym); w większości przypadków biegunka ta nie była ciężka. Ostatecznie niewielu pacjentów (2,4%) przerwało przedwcześnie udział w badaniu z powodu działań niepożądanych występujących podczas leczenia dekslanzoprazolem. Najczęstsze ( $\geq 0,5\%$ ) działania niepożądane prowadzące do przedwczesnego przerwania udziału w badaniu obejmowały biegunkę oraz ból w obrębie przewodu pokarmowego i jamy brzusznej. Początkowe wystąpienie biegunki i bólu brzucha było niezależne od długości okresu ekspozycji na produkt leczniczy, i większość przypadków miało ono nasilenie łagodne do umiarkowanego. Nie zaobserwowano wyraźnej zależności pomiędzy częstością występowania wyżej wymienionych działań niepożądanych a dawką dla żadnej z dawek dekslanzoprazolu.

#### *Nadwrażliwość*

Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu odnotowano przypadki poważnych reakcji nadwrażliwości. Reakcje nadwrażliwości były częściej obserwowane u kobiet (74%). W większości poważnych przypadków postępowanie obejmowało podanie steroidów i (lub) leków przeciwhistaminowych oraz odstawienie produktu leczniczego. U kilku pacjentów zaobserwowano ciężkie reakcje w postaci zespołu Stevensa-Johnsona (SJS), martwicy toksyczno-rozplywnej naskórka (TEN), wysypkę polekową z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi (zespół DRESS) i rumień wielopostaciowy.

#### *Niedokrwistość hemolityczna*

Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu odnotowano kilka przypadków ciężkiej niedokrwistości hemolitycznej występującej po około czterech do siedmiu miesięcy leczenia dekslanzoprazolem w dawce 60 mg.

### Dzieci i młodzież

Profil bezpieczeństwa produktu Dexilant u młodzieży w wieku od 12 do 17 lat jest taki sam jak u dorosłych. W badaniu klinicznym z udziałem 166 pacjentów w wieku młodzieńczym jedynym działaniem niepożądanym występującym u więcej niż jednego pacjenta był ból brzucha. Inne działania niepożądane obejmowały biegunkę, pokrzywkę, suchość w ustach i ból głowy. U poszczególnych pacjentów wystąpiło odpowiednio tylko jedno z wymienionych działań niepożądanych.

### 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 181 C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>. Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

#### **4.9 Przedawkowanie**

Nieznane są skutki przedawkowania dekslanzoprazolu u ludzi (choć ostra toksyczność produktu leczniczego jest przypuszczalnie niewielka), w związku z czym nie można określić zaleceń dotyczących leczenia.

Nie ma doniesień o przypadkach znaczącego przedawkowania produktu leczniczego DEXILANT. Wielokrotne dawki produktu leczniczego DEXILANT wynoszące 120 mg oraz pojedyncza dawka 300 mg produktu leczniczego DEXILANT nie spowodowały zgonu ani innych ciężkich zdarzeń niepożądanych. Odnotowano wystąpienie poważnych działań niepożądanych, takich jak nadciśnienie po zastosowaniu produktu leczniczego DEXILANT w dawce 60 mg dwa razy na dobę. Inne, nieciężkie działania niepożądane obserwowane podczas stosowania produktu leczniczego DEXILANT w dawce 60 mg dwa razy na dobę obejmowały uderzenia gorąca, skłonność do siniaków, ból jamy ustnej i gardła oraz spadek masy ciała.

W przypadku podejrzenia przedawkowania należy kontrolować stan pacjenta. Dekslanzoprazol nie jest eliminowany w istotnym stopniu podczas hemodializy. W razie konieczności zaleca się płukanie żołądka, podanie węgla aktywowanego i leczenie objawowe.

### **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

#### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: Inhibitory pompy protonowej, kod ATC: A02BC06

##### Mechanizm działania

Dekslanzoprazol jest R-enancjomerem lanzoprazolu. Jest inhibitorem pompy protonowej w żołądku. Dekslanzoprazol hamuje ostatnią fazę wytwarzania kwasu solnego w żołądku poprzez zahamowanie aktywności ATP-azy  $H^+/K^+$  w komórkach okładzinowych żołądka. Zahamowanie to jest zależne od dawki i odwracalne oraz dotyczy podstawowego, jak i stymulowanego wydzielania kwasu żołądkowego. Dekslanzoprazol gromadzi się w komórkach okładzinowych i staje się aktywny w ich kwaśnym środowisku, reaguje z grupą sulfhydrylową ATP-azy  $H^+/K^+$ , powodując zahamowanie aktywności enzymu.

##### Działanie farmakodynamiczne

###### *Aktywność hamująca wydzielanie*

Hamująca wydzielanie aktywność produktu leczniczego DEXILANT oceniana była u zdrowych ochotników przyjmujących 60 mg dekslanzoprazolu lub 30 mg lanzoprazolu raz na dobę przez pięć dni. Średnia wartość pH soku żołądkowego wynosiła 4,55 dla produktu leczniczego DEXILANT i 4,13 dla lanzoprazolu. Średni odsetek czasu w ciągu doby, przez jaki pH soku żołądkowego pozostawało większe od 4 wynosił 71% (17 godzin) dla produktu leczniczego DEXILANT i 60% (14 godzin) dla lanzoprazolu.

### *Wpływ na stężenie gastryny w surowicy*

Wpływ produktu leczniczego DEXILANT na stężenie gastryny w surowicy oceniany był u pacjentów w badaniach klinicznych przez okres do 12 miesięcy. Podczas leczenia produktem leczniczym DEXILANT w dawce 30 mg i 60 mg średnie stężenie gastryny na czczo zwiększyło się wobec wartości wyjściowej. U pacjentów leczonych przez ponad 6 miesięcy średnie stężenie gastryny w surowicy zwiększyło się w ciągu około 3 pierwszych miesięcy leczenia i było stałe przez resztę okresu leczenia. Średnie stężenie gastryny w surowicy powróciło do poziomu sprzed leczenia w ciągu miesiąca od zakończenia kuracji.

Podczas leczenia przeciwwydzielniczymi produktami leczniczymi stężenie gastryny w surowicy ulega zwiększeniu w odpowiedzi na zmniejszenie wydzielania kwasu solnego. Stężenie CgA również zwiększa się z powodu zmniejszenia kwasowości wewnątrzżołądkowej. Zwiększenie stężenia CgA może zakłócać badania wykrywające obecność guzów neuroendokrynnych.

Dostępne opublikowane dowody wskazują, że leczenie inhibitorami pompy protonowej należy przerwać w okresie od 5 do 2 tygodni przed pomiarem stężenia CgA. Ma to na celu umożliwienie powrotu stężenia CgA, mylnie zwiększonego w wyniku leczenia inhibitorami pompy protonowej, do zakresu referencyjnego.

### *Wpływ na komórki enterochromafinopodobne (ang. ECL)*

Nie ma doniesień na temat hiperplazji komórek ECL w próbkach biopsyjnych żołądka pobranych od pacjentów leczonych produktem leczniczym DEXILANT w dawce 30 mg, 60 mg lub 90 mg przez okres do 12 miesięcy.

### *Wpływ na repolaryzację serca*

Przeprowadzono badanie oceniające możliwość wydłużenia odstępu QT/QTc przez produkt leczniczy DEXILANT u zdrowych dorosłych ochotników. Produkt leczniczy DEXILANT w dawce 90 mg lub 300 mg nie opóźniał repolaryzacji serca w porównaniu do placebo. Preparat stanowiący kontrolę dodatnią (moksyflokscyna) spowodował statystycznie istotne zwiększenie średnich maksymalnych i skorygowanych względem czasu odstępów QT/QTc w porównaniu z placebo.

### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

#### *Leczenie nadżerkowego refluksowego zapalenia przełyku*

Przeprowadzono dwa 8-tygodniowe, wieloośrodkowe, podwójnie zaślepienie, randomizowane, kontrolowane substancją czynną badania z udziałem pacjentów z endoskopowo potwierdzonym nadżerkowym refluksowym zapaleniem przełyku. Ciężkość choroby była klasyfikowana zgodnie z systemem klasyfikacji Los Angeles (stopnie A-D). Pacjenci zostali zrandomizowani do jednej z trzech następujących grup leczenia: produkt leczniczy DEXILANT 60 mg na dobę, produkt leczniczy DEXILANT 90 mg na dobę lub lanzoprazol 30 mg na dobę. Do badań włączono łącznie 4 092 pacjentów w wieku od 18 do 90 lat (mediana wieku 48 lat), z czego 54% stanowili mężczyźni. Przed leczeniem, zgodnie z klasyfikacją Los Angeles, 71% pacjentów miało nadżerkowe refluksowe zapalenie przełyku stopnia A i B (łagodne), a 29% pacjentów nadżerkowe refluksowe zapalenie przełyku stopnia C i D (umiarkowane do ciężkiego).

Analiza oparta na tabeli przeżywalności wykazała, że po 8 tygodniach leczenia (pierwszorzędownego) produktem leczniczym DEXILANT w dawce 60 mg wyleczono 92,3% do 93,1% pacjentów wobec 86,1% do 91,5% w przypadku lanzoprazolu w dawce 30 mg. Równoważność została wykazana w obu badaniach. Nie wykazano przewagi statystycznej w testach log-rang.

Po 4 tygodniach leczenia (drugorzędownego), wskaźniki wyleczenia określone przy użyciu metody tabeli przeżywalności wynosiły 77,0% do 80,1% wobec 76,5% do 77,0% dla lanzoprazolu w dawce 30 mg.

W przypadku pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim nadżerkowym refluksowym zapaleniem przełyku (drugorzędownym) wskaźniki wyleczenia określone przy użyciu metody tabeli przeżywalności w Tygodniu 8 w pierwszym badaniu wynosiły 88,9% i 74,5% odpowiednio dla 60 mg produktu leczniczego DEXILANT i 30 mg lanzoprazolu. Różnica ta była istotna statystycznie ( $p=0,011$ ). W drugim badaniu wskaźniki wyleczenia określone przy użyciu metody tabeli przeżywalności w Tygodniu 8 wynosiły 87,6% i 87,7% odpowiednio dla 60 mg produktu leczniczego DEXILANT i 30 mg lanzoprazolu; różnica ta nie była istotna statystycznie.

Badano także produkt leczniczy DEXILANT w dawce 90 mg i stwierdzono, że nie daje ona dodatkowych korzyści w porównaniu do dawki 60 mg.

#### *Leczenie podtrzymujące nadżerkowego refluksowego zapalenia przełyku*

Przeprowadzono wieloośrodkowe, podwójnie zaślepione, randomizowane, kontrolowane placebo badanie z udziałem pacjentów, którzy z powodzeniem zakończyli badanie dotyczące leczenia nadżerkowego refluksowego zapalenia przełyku. Wyleczenie nadżerkowego refluksowego zapalenia przełyku zostało potwierdzone endoskopowo. Utrzymanie wyleczenia i złagodzenie objawów oceniane były przez sześć miesięcy przy stosowaniu produktu leczniczego DEXILANT w dawce 30 mg lub 60 mg raz na dobę w porównaniu z placebo. Do badań tych włączono łącznie 445 pacjentów w wieku od 18 do 85 lat (mediana wieku 49 lat), z czego 52% stanowiły kobiety.

Przy zastosowaniu analizy tabeli przeżywalności, w Miesiącu 6 wykazano statystycznie istotnie większe wskaźniki utrzymywania wyleczenia refluksowego zapalenia przełyku dla produktu leczniczego DEXILANT w dawce 30 mg i 60 mg (odpowiednio 74,9% i 82,5%) niż dla placebo (27,2%) ( $p < 0,00001$ ).

W przypadku pacjentów z cięższą postacią nadżerkowego refluksowego zapalenia przełyku (stopień C lub D) przed wyleczeniem, dla produktu leczniczego DEXILANT w dawce 30 mg i 60 mg także wykazano, przy użyciu metody tabeli przeżywalności, statystycznie istotnie większy odsetek utrzymywania wyleczenia po 6 miesiącach niż dla placebo.

Przy stosowaniu produktu leczniczego DEXILANT w dawce 30 mg i 60 mg uzyskano statystycznie istotnie ( $p < 0,00001$ ) większy odsetek ustąpienia zgagi w okresie leczenia w badaniu. Mediana odsetka dni bez zgagi przez 24 godziny wynosiła 96,1%, 90,9% i 28,6% odpowiednio dla produktu leczniczego DEXILANT w dawce 30 mg i 60 mg oraz dla placebo. Mediana odsetka nocy bez zgagi wynosiła 98,9%, 96,2% i 71,7% odpowiednio dla produktu leczniczego DEXILANT w dawce 30 mg i 60 mg oraz dla placebo.

W drugim badaniu ( $n = 451$ ) oceniającym produkt leczniczy DEXILANT w dawce 60 mg i 90 mg w porównaniu z placebo, dla dawki 60 mg uzyskano wyniki podobne do uzyskanych w pierwszym badaniu oceniającym utrzymywanie wyleczenia nadżerkowego refluksowego zapalenia przełyku i złagodzenie zgagi. Dawka 90 mg produktu leczniczego DEXILANT nie daje dodatkowych korzyści w porównaniu do dawki 60 mg.

#### *Nienadżerkowa objawowa postać GERD*

Przeprowadzono wieloośrodkowe, podwójnie zaślepione, kontrolowane placebo, randomizowane, 4-tygodniowe badanie obejmujące pacjentów z rozpoznaniem objawowej postaci GERD postawionym głównie na podstawie występowania objawów. Pacjenci jako główny objaw wskazali zgagę, mieli zgagę w wywiadzie przez 6 miesięcy lub dłużej, zgaga występowała u nich przez co najmniej 4 z 7 dni bezpośrednio poprzedzających randomizację, natomiast badanie endoskopowe potwierdziło u nich brak nadżerek przełyku. Jednakże przy stosowaniu przyjętych kryteriów włączenia, pacjenci

z objawami niezwiązanymi z zarzucaniem kwasu solnego mogli nie być wykluczeni z udziału w badaniu. Pacjenci zostali zrandomizowani do jednej z następujących grup leczenia: produkt leczniczy DEXILANT 30 mg na dobę, 60 mg na dobę lub placebo. Do badania włączono łącznie 947 pacjentów w wieku od 18 do 86 lat (mediana wieku 48 lat), z czego 71% stanowiły kobiety.

Na podstawie ocen pacjentów zapisywanych w dzienniczkach przez 4 tygodnie, produkt leczniczy DEXILANT w dawce 30 mg zapewnił statystycznie istotnie większy odsetek dni bez zgagi przez 24 godziny i nocy bez zgagi (odpowiednio, 54,9% i 80,8%) wobec placebo (odpowiednio, 18,5% i 51,7%). W ciągu 4 tygodni leczenia większy odsetek pacjentów stosujących produkt leczniczy DEXILANT w dawce 30 mg uzyskał 24-godzinne okresy bez zgagi w porównaniu do pacjentów stosujących placebo. Badano także dawkę 60 mg produktu leczniczego DEXILANT i stwierdzono, że nie zapewnia ona dodatkowych korzyści w porównaniu do dawki 30 mg.

Do drugiego wieloośrodkowego, podwójnie zaślepionego, kontrolowanego placebo, randomizowanego, 4-tygodniowego badania włączono pacjentów z nocną zgagą w wywiadzie i zaburzeniami snu związanymi z GERD przez co najmniej 3 z 7 nocy bezpośrednio poprzedzających randomizację. Pacjenci zostali przydzieleni losowo do grupy przyjmującej produkt leczniczy DEXILANT w dawce 30 mg lub placebo raz na dobę. Do badania włączono łącznie 305 pacjentów w wieku od 18 do 66 lat (mediana wieku 45 lat), z czego 63,9% stanowiły kobiety. Produkt leczniczy DEXILANT w dawce 30 mg zapewnił statystycznie istotnie większy odsetek nocy bez zgagi (73,1%) wobec placebo (35,7%), zgodnie z ocenami pacjentów zapisywanych w dzienniczku przez ponad 4 tygodnie.

Do trzeciego wieloośrodkowego badania prowadzonego metodą pojedynczo zaślepionej próby włączono 178 pacjentów z objawową postacią GERD w wywiadzie. Pacjenci, których objawy były dobrze kontrolowane podczas okresu wstępnego obejmującego stosowanie dwa razy na dobę PPI innego niż produkt leczniczy DEXILANT, otrzymali następnie produkt leczniczy DEXILANT w dawce 30 mg (rano) i placebo (wieczorem) przez 6 tygodni w warunkach ślepej próby. Dobra kontrola objawów zdefiniowana była jako średnia tygodniowa liczba epizodów zgagi  $\leq 1$  w ciągu ostatnich 4 tygodni 6-tygodniowego okresu wstępnego oraz ostatnich 4 tygodni okresu leczenia. Do analizy tej włączono łącznie 142 pacjentów w wieku od 22 do 90 lat (mediana wieku 53 lat), z czego 56% stanowiły kobiety. Po zmianie leczenia z PPI dwa razy na dobę na produkt leczniczy DEXILANT w dawce 30 mg raz na dobę, u 88% pacjentów zgaga była w dalszym ciągu dobrze kontrolowana.

### Dzieci i młodzież

#### *Leczenie nadżerkowego refluksowego zapalenia przełyku, leczenie podtrzymujące nadżerkowego refluksowego zapalenia przełyku i zgagi*

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu DEXILANT w dawce 60 mg, raz na dobę przez 8 tygodni oceniano w wieloośrodkowym, 24-tygodniowym badaniu z udziałem 62 pacjentów w wieku młodzieńczym z udokumentowaną trwającą co najmniej 3 miesiące chorobą refluksową przełyku oraz potwierdzonym endoskopowo nadżerkowym refluksowym zapaleniem przełyku.

Wiek pacjentów wynosił od 12 do 17 lat (średnia wieku 15 lat), a 61% było płci męskiej.

Na podstawie systemu klasyfikacji Los Angeles, 96,8% pacjentów z nadżerkowym refluksowym zapaleniem przełyku miało przed rozpoczęciem badania łagodne nadżerkowe refluksowe zapalenie przełyku (stopień A i B), a 3,2 % pacjentów miało umiarkowane lub ciężkie nadżerkowe refluksowe zapalenie przełyku (stopień C i D). Odsetek wyleczenia nadżerkowego refluksowego zapalenia przełyku u młodzieży wyniósł 87,9%, był on zbliżony do wyniku uzyskanego u dorosłych leczonych przez okres do 8 tygodni.

Po pierwszych 8 tygodniach leczenia pacjentów z potwierdzonym endoskopowo wyleczeniem nadżerkowego refluksowego zapalenia przełyku randomizowano do grupy otrzymującej DEXILANT w dawce 30 mg lub placebo, raz dziennie przez kolejne 16 tygodni.

U 82% pacjentów leczonych produktem DEXILANT w dawce 30 mg utrzymano przez cztery miesiące terapii potwierdzone endoskopowo wygojenie, w porównaniu do 58% w grupie placebo.



W czasie 16-tygodniowego okresu leczenia podtrzymującego u pacjentów przyjmujących DEXILANT w dawce 30 mg średni odsetek 24-godzinnych okresów bez zgagi wynosił 86,6% w porównaniu do 68,1% pacjentów z grupy placebo.

Wyniki dotyczące utrzymania wyleczenia i uwolnienia od zgagi były podobne do analogicznych wyników u dorosłych.

#### *Nienadżerkowa objawowa postać choroby refluksowej przełyku (GERD)*

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu DEXILANT w dawce 30 mg, raz na dobę przez 4 tygodnie oceniano w niekontrolowanym, otwartym, wieloośrodkowym badaniu z udziałem 104 pacjentów w wieku młodzieńczym z nienadżerkową objawową postacią choroby refluksowej przełyku.

U pacjentów występowały trwające co najmniej 3 miesiące przed badaniem przesiewowym udokumentowane objawy choroby refluksowej przełyku, zgłaszali oni występowanie zgagi przez co najmniej 3 z 7 dni podczas badań przesiewowych i nie stwierdzono u nich w badaniu endoskopowym nadżerek przełyku.

Wiek pacjentów wynosił od 12 do 17 lat (średnia wieku 15 lat), a 70% było płci żeńskiej.

W czasie 4-tygodniowego okresu leczenia średni odsetek 24-godzinnych okresów bez zgagi wynosił podobnie jak u dorosłych 47,3%.

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

Postać farmaceutyczna produktu leczniczego DEXILANT oparta jest na technologii podwójnego opóźnionego uwalniania, zapewniającej profil stężenia dekslanzoprazolu w osoczu z dwoma wyraźnymi szczytami; pierwszy występuje 1 do 2 godzin po podaniu, a drugi w ciągu 4 do 5 godzin.

### Wchłanianie

Po doustnym podaniu produktu leczniczego DEXILANT w dawce 30 mg lub 60 mg zdrowym ochotnikom średnie wartości  $C_{max}$  i AUC dekslanzoprazolu wzrastają w przybliżeniu proporcjonalnie do dawki. Maksymalne stężenie w osoczu występuje w ciągu 4 do 6 godzin.

### Dystrybucja

Stopień wiązania dekslanzoprazolu z białkami osocza wynosił od 96,1% do 98,8% u zdrowych ochotników i był niezależny od stężenia w zakresie stężeń od 0,01 do 20 µg/ml. Pozorna objętość dystrybucji po wielokrotnym podaniu pacjentom z objawową postacią GERD wyniosła 40,3 l.

### Metabolizm

Dekslanzoprazol jest intensywnie metabolizowany w wątrobie na drodze utlenienia i redukcji, a następnie sprzęgania z siarczanem, glukuronianem i glutationem do nieczynnych metabolitów. Metabolity utleniania powstają przez system enzymów cytochromu P450 (CYP) na drodze hydroksylacji głównie przez CYP2C19 oraz utlenienia do sulfonu przez CYP3A4. CYP2C19 jest polimorficznym izoenzymem wątrobowym, który występuje w trzech fenotypach różniących się tempem metabolizmu substratów CYP2C19: pacjenci z intensywnym metabolizmem (\*1/\*1), średnim metabolizmem (\*1/mutacja) i słabym metabolizmem (mutacja/mutacja). Ogólnoustrojowa ekspozycja na dekslanzoprazol jest większa u pacjentów z pośrednim i słabym metabolizmem. Dekslanzoprazol jest głównym substratem krążącym w osoczu, niezależnie od typu metabolizmu CYP2C19.

U pacjentów ze średnim i intensywnym metabolizmem CYP2C19 głównym metabolitem w osoczu jest 5-hydroksy-dekslanzoprazol oraz jego glukuronian, natomiast u pacjentów ze słabym metabolizmem CYP2C19 głównym metabolitem w osoczu jest metabolit sulfonowy.

## Eliminacja

Po podaniu produktu leczniczego DEXILANT dekslanzoprazol w postaci niezmienionej nie jest wydalany z moczem.

Po podaniu dekslanzoprazolu znakowanego izotopem  $^{14}\text{C}$  zdrowym ochotnikom, około 50,7% podanego izotopu zostało wydalone z moczem, a 47,6% ze stolcem. Pozorny klirens u zdrowych ochotników wynosił 11,4 do 11,6 l/godz. po podaniu odpowiednio 30 lub 60 mg raz na dobę przez 5 dni.

## Liniiowość lub nieliniowość

Po jednorazowym i wielokrotnym podaniu dawek dobowych od 30 do 120 mg dekslanzoprazolu zdrowym ochotnikom średnie wartości  $C_{\max}$  i AUC dekslanzoprazolu wzrastały w przybliżeniu proporcjonalnie do dawki w całym zakresie badanych dawek. Farmakokinetyka dekslanzoprazolu była niezależna zarówno od dawki, jak i czasu, a szacowany końcowy okres półtrwania eliminacji wynosił około 1 do 2 godzin. Dlatego też dla dekslanzoprazolu zaobserwowano brak lub jedynie nieznaczłą kumulację substancji czynnej po podawaniu dekslanzoprazolu raz na dobę, co potwierdzają podobne wartości  $C_{\max}$  i AUC po jednorazowym i wielokrotnym podawaniu raz na dobę w stanie stacjonarnym.

## Wpływ posiłków

Produkt leczniczy DEXILANT może być przyjmowany niezależnie od posiłków i terminów posiłków. W badaniu oceniającym wpływ posiłków u zdrowych ochotników przyjmujących produkt leczniczy DEXILANT wzrost wartości  $C_{\max}$  wyniósł od 12% do 55%, a wzrost wartości AUC od 9% do 37% po spożyciu różnego rodzaju posiłków, w porównaniu do przyjęcia na czczo. Jednakże nie zaobserwowano istotnych różnic w zakresie wartości pH treści żołądka. W dodatkowym badaniu wykazano, że podanie 60 mg produktu leczniczego DEXILANT przed śniadaniem, obiadem, kolacją lub wieczorną przekąską nie ma wpływu na ekspozycję na dekslanzoprazol, ani klinicznie znaczącego wpływu na kontrolę pH w świetle żołądka w ciągu doby.

## Szczególne grupy pacjentów

### *Pacjenci w podeszłym wieku*

W badaniu obejmującym zdrowych ochotników obojga płci, którzy otrzymali jednorazowo, doustnie produkt leczniczy DEXILANT w dawce 60 mg, końcowy okres półtrwania w fazie eliminacji dekslanzoprazolu był statystycznie istotnie większy u osób w podeszłym wieku w porównaniu do osób młodszych (odpowiednio 2,23 i 1,5 godziny). Ponadto u osób w podeszłym wieku stwierdzono większą (o 34,5%) ogólnoustrojową ekspozycję (AUC) na dekslanzoprazol, w porównaniu do osób młodszych. Różnice te nie były istotne klinicznie. O ile nie istnieją istotne powody kliniczne, u pacjentów w podeszłym wieku nie należy stosować dawki dobowej większej niż 60 mg.

### *Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek*

Dekslanzoprazol jest intensywnie metabolizowany w wątrobie do nieczynnych metabolitów, a po podaniu doustnym nie wykrywa się niezmienionej substancji czynnej w moczu. W związku tym nie oczekuje się, aby farmakokinetyka dekslanzoprazolu była zmieniona u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek; nie przeprowadzono też badań obejmujących pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.4).

### *Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby*

W badaniu obejmującym pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby, którzy otrzymali pojedynczą doustną dawkę 60 mg produktu leczniczego DEXILANT ekspozycja (AUC) na związany i niezwiązany dekslanzoprazol w osoczu w grupie pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby była około 2 razy większa niż u pacjentów z prawidłową czynnością wątroby. Różnica

w ekspozycji nie wynikała z różnicy w wiązaniu z białkami osocza w tych dwóch grupach pacjentów. Nie ma konieczności dostosowywania dawki produktu leczniczego DEXILANT u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby. U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby należy rozważyć stosowanie produktu leczniczego DEXILANT w dawce 30 mg. Nie przeprowadzono badań u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby; nie zaleca się stosowania dekslanzoprazolu u tych pacjentów (patrz punkt 4.4).

#### *Dzieci i młodzież*

Farmakokinetykę dekslanzoprazolu badano u 36 pacjentów z objawową postacią GERD, w wieku od 12 do 17 lat, w badaniu wielośrodkowym.

Pacjenci byli losowo włączeni do grupy otrzymującej dawkę 30 mg lub 60 produktu DEXILANT raz na dobę przez 7 dni.

W grupie młodzieży średnia wartość C<sub>max</sub> dla dekslanzoprazolu wynosiła 81% do 105% średniej wartości C<sub>max</sub> u osób dorosłych, średnia wartość AUC wynosiła 78% do 88% średniej wartości AUC u osób dorosłych, a średnia wartość klirensu osoczowego wynosiła 112% do 132% średniej wartości klirensu osoczowego u osób dorosłych.

Podsumowując, farmakokinetyka dekslanzoprazolu u pacjentów w wieku 12 do 17 lat nie różni się od farmakokinetyki u zdrowych, dorosłych pacjentów.

#### *Płeć*

W badaniu obejmującym zdrowych ochotników obojga płci, którzy otrzymali pojedynczą dawkę doustną 60 mg produktu leczniczego DEXILANT kobiety miały większą (42,8%) ekspozycję ogólnoustrojową (AUC) niż mężczyźni. Nie ma konieczności modyfikacji dawki u pacjentów w zależności od płci.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

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

Lanzoprazol jest racemiczną mieszaniną enancjomerów R i S. Po podaniu lanzoprazolu ludziom i zwierzętom głównym składnikiem krążącym w osoczu jest dekslanzoprazol, enancjomer R lanzoprazolu. Dlatego też rakotwórczość dekslanzoprazolu oceniano na podstawie dostępnych badań lanzoprazolu.

W badaniach rakotwórczości na szczurach lanzoprazol wywołał zależną od dawki hiperplazję komórek ECL żołądka oraz rakowiaka komórek ECL żołądka na tle hipergastrynemii spowodowanej zahamowaniem wydzielania kwasu. Obserwowano także metaplazję jelitową, jak również hiperplazję i łagodne nowotwory wywodzące się z komórek Leydiga w jądrach. Po 18 miesiącach leczenia zaobserwowano zanik siatkówki. Nie zaobserwowano tego u małp, psów ani myszy.

W badaniach rakotwórczości na myszach zaobserwowano zależną od dawki hiperplazję komórek ECL żołądka, jak również nowotwory wątroby i gruczolaka sieci jądra.

Znaczenie kliniczne tych obserwacji nie jest znane.

Lanzoprazol miał dodatni wynik w teście Ames oraz teście aberracji chromosomowych w ludzkich limfocytach w warunkach *in vitro*. Lanzoprazol nie wykazał działania genotoksycznego w teście nieplanowanej syntezy DNA (ang. unscheduled DNA synthesis, UDS) w hepatocytach szczurów *ex vivo*, teście mikrojądrowym u myszy *in vivo* ani w teście aberracji chromosomowych w komórkach szpiku kostnego szczurów.

Dekslanzoprazol miał dodatni wynik w teście Amesa oraz teście aberracji chromosomowych w komórkach płuc chomika chińskiego w warunkach *in vitro*. Dekslanzoprazol miał ujemny wynik w teście mikrojądrowym u myszy *in vivo*.

W badaniu wpływu na rozród przeprowadzonym na królikach otrzymujących doustne dawki deklanzoprazolu nawet do 9 razy większe od maksymalnej zalecanej dawki dla ludzi (60 mg na dobę) w przeliczeniu na powierzchnię ciała (ang. body surface area, BSA) nie wykazało negatywnego działania deklanzoprazolu na płód. Ponadto badania wpływu na rozród przeprowadzone na ciężarnych samicach szczura otrzymujących doustne dawki lanzoprazolu nawet do 40 razy większe od maksymalnej zalecanej dawki lanzoprazolu dla ludzi w przeliczeniu na BSA oraz ciężarnych samicach królika otrzymujących doustne dawki lanzoprazolu nawet do 16 razy większe od maksymalnej zalecanej dawki lanzoprazolu dla ludzi w przeliczeniu na BSA nie wykazały zaburzeń płodności ani negatywnego działania na płód związanego z lanzoprazolem.

#### Badania na młodych zwierzętach

Badania z zastosowaniem lanzoprazolu prowadzone u młodych szczurów (badanie 8-tygodniowe, 6-tygodniowe badanie toksykokinetyczne dostosowywania dawki, badanie wrażliwości rozwojowej) odpowiadające populacji dzieci w wieku poniżej 12 lat wykazały zwiększoną częstość występowania zgrubienia zastawki serca. Skutki te cofnęły się lub wykazały tendencję do odwracalności po 4 tygodniach okresu rekonwalescencji bez podawania leku. Młode szczury w wieku poniżej 21 dni po urodzeniu (wiek odpowiadający około 2 latom u ludzi) były bardziej wrażliwe na rozwinięcie się zgrubienia zastawki serca. Margines bezpieczeństwa dotyczący spodziewanej ekspozycji ludzi na deklanzoprazol mieści się w zakresie od 2 do 3 razy większym niż narażenie w badaniach u nieletnich na podstawie AUC przy poziomie narażenia, przy którym nie obserwuje się szkodliwych zmian (ang. no-observed-effect level, NOEL) (badanie 8-tygodniowe, 6-tygodniowe badanie toksykokinetyczne dostosowywania dawki) lub najniższym poziomie, który wywołuje dające się zaobserwować szkodliwe zmiany (ang. lowest-observed-effect level, LOEL) (badanie wrażliwości rozwojowej). Znaczenie tych obserwacji dla dzieci w wieku poniżej 12 lat nie jest znane.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

#### Zawartość kapsułki

Krzemionka koloidalna bezwodna  
Hydroksypropyloceluloza  
Hypromeloza  
Niskopodstawiona hydroksypropyloceluloza  
Magnezu węglan ciężki  
Kwasu metakrylowego i etylu akrylanu kopolimer (1:1), dyspersja 30% (jednostki kwasu metakrylowego, jednostki etylu akrylanu, laurylosiarczan sodu, polisorbat 80)  
Kwasu metakrylowego i metylu metakrylanu kopolimer (1:1)  
Kwasu metakrylowego i metylu metakrylanu kopolimer (1:2)  
Makrogol 8000  
Polisorbat 80  
Sacharoza  
Sacharoza, ziarenka (sacharoza, skrobia kukurydziana)  
Talk  
Tytanu dwutlenek (E 171)  
Trietylu cytrynian

#### Oślonka kapsułki 30 mg

Karagen (E 407)  
Tytanu dwutlenek (E 171)  
Hypromeloza  
Potasu chlorek  
Woda oczyszczona  
Indygotyna (E 132)  
Żelaza tlenek czarny (E 172)

#### Oślonka kapsułki 60 mg

Karagen (E 407)  
Tytanu dwutlenek (E 171)  
Hypromeloza  
Potasu chlorek  
Woda oczyszczona  
Indygotyna (E 132)

#### Tusz do nadruku (szary nr 3K)

Żelaza tlenek czerwony (E 172)  
Żelaza tlenek żółty (E 172)  
Indygotyna (E 132)  
Wosk Carnauba  
Szelak wybielony  
Glicerolu mono-oleinian

#### Alternatywny tusz do nadruku (SB-5015)

Żelaza tlenek czerwony (E 172)  
Żelaza tlenek żółty (E 172)  
Indygotyna (E 132)  
Silny roztwór amoniaku  
Szelak bielony  
Glikol propylenowy

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

3 lata

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Dexilant 30 mg: Blistry z folii PVC/PE/politetrafluoroetylen (PCTFE) i folii aluminiowej zawierające 14, 28, 56 lub 98 kapsułek.

Dexilant 60 mg: Blistry z folii PVC/PE/politetrafluoroetylen (PCTFE) i folii aluminiowej zawierające 14 lub 28 kapsułek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Brak szczególnych wymagań.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

**7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Takeda Pharma Sp. z o.o.  
ul. Prosta 68  
00-838 Warszawa

**8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

21616  
21617

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 13 grudnia 2013  
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 15 grudnia 2023 r.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

02 września 2024 r.