

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Esurap 20 mg enterosolventní tablety

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna enterosolventní tableta obsahuje trihydrát hořečnaté soli esomeprazolu v množství odpovídajícím 20 mg esomeprazolu.

#### Pomocné látky se známým účinkem

Jedna enterosolventní tableta obsahuje 15 mg sacharózy a 55 mg laktózy (ve formě monohydrátu).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Enterosolventní tableta

Světle růžová, oválná, bikonvexní enterosolventní tableta o velikosti přibližně 14 x 7 mm s vyraženým označením „E2“ na jedné straně.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Esurap je indikován ke krátkodobé léčbě příznaků refluxu (např. pálení žáhy a kyselá regurgitace) u dospělých.

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

##### Dávkování

Doporučená denní dávka je 20 mg esomeprazolu (jedna tableta).

Ke zlepšení příznaků může být nutné užívat tablety nepřetržitě 2-3 dny po sobě. Délka léčby je až 2 týdny. Jakmile dojde k úplnému vymizení příznaků, léčba má být ukončena.

Pacient má být poučen, aby se poradil s lékařem, pokud během 2 týdnů kontinuální léčby nedojde k úlevě od příznaků.

##### Zvláštní skupiny pacientů

##### *Pacienti s poruchou funkce ledvin*

U pacientů s poruchou funkce ledvin není nutná úprava dávky. Vzhledem k omezeným zkušenostem u pacientů s těžkou renální insuficiencí je nutné přistupovat k léčbě těchto pacientů s opatrností (viz bod 5.2).

##### *Pacienti s poruchou funkce jater*

U pacientů s lehkou a středně těžkou poruchou funkce jater není nutná úprava dávky. Pacienti s těžkou poruchou funkce jater se mají před užíváním přípravku Esurap poradit s lékařem (viz body

4.4 a 5.2).

*Starší pacienti (≥ 65 let)*

U starších pacientů není nutná úprava dávky.

Pediatrická populace

Použití přípravku Esurap v indikaci „krátkodobá léčba příznaků refluxu (např. pálení žáhy a kyselá regurgitace)“ u pediatrické populace do 18 let není relevantní.

Způsob podání

Tablety se polykají v celku a zapijí se polovinou sklenice vody. Tablety se nesmí žvýkat ani drtit.

Případně lze tabletu rozmíchat ve sklenici naplněné do poloviny neperlivou vodou. Žádné jiné tekutiny se nemají používat, protože by mohlo dojít k rozpuštění enterického potahu. Vodu je třeba míchat, dokud se tableta nerozpadne. Tekutina s peletami se má vypít okamžitě nebo do 30 minut. Sklenici je třeba znovu do poloviny naplnit vodou, aby se vypláchla, a vodu vypít. Pelety se nesmí žvýkat ani drtit.

### 4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku, substituované benzimidazoly nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Esomeprazol se nesmí užívat současně s nelfinavirem (viz bod 4.5).

### 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Obecné upozornění

Pacienti mají být poučeni, že se mají poradit s lékařem, jestliže:

- se u nich objeví významný nezamýšlený úbytek tělesné hmotnosti, opakované zvracení, dysfagie, hematemze nebo melena; pokud je podezření nebo potvrzení existence žaludečního vředu, je třeba vyloučit malignitu, jelikož léčba esomeprazolem může zmírňovat symptomy a tím oddálit stanovení správné diagnózy;
- v minulosti měli žaludeční vřed nebo prodělali operaci gastrointestinálního traktu;
- po dobu 4 a více týdnů užívají nepřetržitou symptomatickou léčbu zažívacích potíží nebo pálení žáhy;
- mají žloutenku nebo závažné onemocnění jater;
- jsou starší 55 let a mají nové nebo nedávno změněné příznaky.

Pacienti s dlouhodobě se opakujícími příznaky zažívacích potíží nebo pálení žáhy mají být pravidelně kontrolováni lékařem. Pacienti starší 55 let, kteří denně užívají jakýkoli lék dostupný bez lékařského předpisu na zažívací potíže nebo pálení žáhy, mají informovat svého lékárníka nebo lékaře.

Pacienti nemají přípravek Esurap používat k dlouhodobé preventivní léčbě.

Léčba inhibitory protonové pumpy (PPI) může vést k mírně zvýšenému riziku gastrointestinálních infekcí, jako je *Salmonella* a *Campylobacter*, a u hospitalizovaných pacientů případně také *Clostridium difficile* (viz bod 5.1).

Pacienti, kteří mají naplánované endoskopické vyšetření nebo dechový test s močovinou, se mají před užitím tohoto léčivého přípravku poradit se svým lékařem.

Kombinace s jinými léčivými přípravky

Současné podávání esomeprazolu a atazanaviru se nedoporučuje (viz bod 4.5). Pokud je současné užívání atazanaviru a PPI považováno za nezbytné, doporučuje se pečlivé klinické sledování a současně zvýšení dávky atazanaviru na 400 mg se 100 mg ritonaviru. Dávka esomeprazolu 20 mg nemá být překročena.

Esomeprazol je inhibítozem CYP2C19. Při zahajování nebo ukončování léčby esomeprazolem je nutné zvažovat potenciální interakce s léčivými přípravky, které jsou metabolizovány CYP2C19. Byla pozorována interakce mezi klopidogrelem a esomeprazolem. Klinický význam této interakce není jasný. Použití esomeprazolu s klopidogrelem se nedoporučuje (viz bod 4.5).

Pacienti nemají současně užívat jiný PPI nebo antagonistu H<sub>2</sub> receptorů.

#### Interference s laboratorními testy

Zvýšená hladina chromograninu A (CgA) může interferovat s vyšetřením neuroendokrinních tumorů. Aby se tomu předešlo, je třeba léčbu esomeprazolem přerušit alespoň 5 dní před měřením CgA (viz bod 5.1). Pokud se hladiny CgA a gastrinu po úvodním měření nevrátí do referenčního rozmezí, je nutné měření zopakovat po 14 dnech od přerušování léčby inhibítozem protonové pumpy.

#### Subakutní kožní lupus erythematosus (SCLE)

S inhibítozem protonové pumpy jsou velmi vzácně spojeny případy SCLE. Pokud se objeví léze, zejména na místech, kde je kůže vystavena slunečním paprskům, a pokud jsou tyto léze doprovázeny bolestí kloubů, pacient má neprodleně vyhledat lékařskou pomoc a lékař má zvážit vysazení esomeprazolu. SCLE, který se vyvinul po předchozí léčbě některým inhibítozem protonové pumpy, může zvyšovat riziko SCLE i u jiných inhibítozem protonové pumpy.

#### Závažné kožní nežádoucí účinky (SCAR)

Závažné kožní nežádoucí účinky (SCAR), jako je erythema multiforme (EM), Stevensův-Johnsonův syndrom (SJS), toxická epidermální nekrolýza (TEN) a léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS), které mohou být život ohrožující nebo fatální, byly velmi vzácně hlášeny v souvislosti s léčbou esomeprazolem.

Pacienti mají být informováni o známkách a příznacích závažné kožní reakce EM/SJS/TEN/DRESS a mají okamžitě vyhledat lékařskou pomoc, jakmile upozorují jakékoli indikativní známky nebo příznaky. Při známkách a příznacích závažných kožních reakcí má být esomeprazol okamžitě vysazen a podle potřeby má být poskytnuta další lékařská péče/pečlivé sledování. U pacientů s EM/SJS/TEN/DRESS nemá dojít k opětovné expozici.

#### Pomocné látky

Laktóza: Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

Sacharóza: Tento léčivý přípravek obsahuje sacharózu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí fruktózy, malabsorpcí glukózy a galaktózy nebo se sacharázo-izomaltázovou deficiencí nemají tento přípravek užívat.

### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

#### Vliv esomeprazolu na farmakokinetiku jiných léčivých přípravků

Vzhledem k tomu, že esomeprazol je jedním z enantiomerů omeprazolu, je vhodné zmínit interakce hlášené u omeprazolu.

#### Inhibitory proteázy

U omeprazolu byla hlášena interakce s některými proteázovými inhibitory. Klinický význam a mechanismy těchto interakcí nejsou vždy známy. Zvýšené žaludeční pH během léčby omeprazolem může ovlivnit absorpci proteázových inhibitorů. Jiným možným mechanismem této interakce je inhibice CYP2C19.

Plazmatické koncentrace atazanaviru a nelfinaviru se snižují při současném podávání s omeprazolem a současné podávání se nedoporučuje. Současné podávání omeprazolu (40 mg jednou denně) a atazanaviru 300 mg/ritonaviru 100 mg zdravým dobrovolníkům vedlo k významnému snížení

expoziční atazanaviru (asi 75% snížení AUC,  $C_{\max}$  a  $C_{\min}$ ).

Zvýšení dávky atazanaviru na 400 mg nevedlo ke kompenzaci vlivu omeprazolu na expoziční atazanaviru. Současné podávání omeprazolu (20 mg jednou denně) a atazanaviru 400 mg/ritonaviru 100 mg zdravým dobrovolníkům vedlo ke snížení expoziční atazanaviru o asi 30 % ve srovnání s podáním atazanaviru 300 mg/ritonaviru 100 mg jednou denně bez omeprazolu 20 mg jednou denně. Současné podávání omeprazolu (40 mg jednou denně) snížilo průměrnou hodnotu AUC,  $C_{\max}$  a  $C_{\min}$  nelfinaviru o 36-39 % a průměrnou hodnotu AUC,  $C_{\max}$  a  $C_{\min}$  farmakologicky aktivního metabolitu M8 o 75-92 %. Vzhledem k podobným farmakodynamickým a farmakokinetickým vlastnostem omeprazolu a esomeprazolu se nedoporučuje současně podávat esomeprazol a atazanavir a současné podávání esomeprazolu a nelfinaviru je kontraindikováno (viz body 4.3 a 4.4).

Při současném podávání sachinaviru (s ritonavirem) a omeprazolu (40 mg jednou denně) byly hlášeny zvýšené sérové koncentrace sachinaviru (80–100 %). Léčba omeprazolem 20 mg jednou denně neměla vliv na expoziční darunaviru (s ritonavirem) a amprenaviru (s ritonavirem).

Léčba esomeprazolem 20 mg jednou denně neměla vliv na expoziční amprenaviru (s ritonavirem a bez ritonaviru). Léčba omeprazolem 40 mg jednou denně neměla vliv na expoziční lopinaviru (s ritonavirem).

#### Methotrexát

Při současném podávání s PPI byly u některých pacientů hlášeny zvýšené hladiny methotrexátu. Při podávání vysokých dávek methotrexátu je třeba zvážit dočasné přerušování léčby esomeprazolem.

#### Takrolimus

Bylo hlášeno, že současné podávání esomeprazolu zvyšuje sérové koncentrace takrolimu. Doporučuje se provádět zesílené monitorování koncentrací takrolimu, stejně tak i funkce ledvin (clearance kreatininu), a pokud je to potřebné, upravit dávku takrolimu.

#### Léčivé přípravky s absorpcí závislou na pH

Snížená kyselost žaludečního obsahu v průběhu léčby esomeprazolem a dalšími PPI může zvyšovat nebo snižovat absorpci jiných léčiv, pokud je mechanismus absorpce ovlivňován pH žaludečního obsahu. Absorpce ketokonazolu, itraconazolu a erlotinibu užívaných perorálně může být v průběhu léčby esomeprazolem snížena, absorpce digoxinu se může v průběhu léčby esomeprazolem zvyšovat.

Současná léčba esomeprazolem (20 mg denně) a digoxinem zvýšila u zdravých dobrovolníků biologickou dostupnost digoxinu o 10 % (až o 30 % u dvou z deseti dobrovolníků). Toxicita digoxinu byla hlášena vzácně. Je však třeba opatrnosti, pokud je esomeprazol podáván ve vysokých dávkách starším pacientům. V tomto případě je potřebné zesílené terapeutické monitorování digoxinu.

#### Léčivé přípravky metabolizované CYP2C19

Esomeprazol inhibuje CYP2C19, hlavní isoenzym v intermediárním metabolismu esomeprazolu. Pokud je esomeprazol podáván současně s léčivými přípravky, které jsou metabolizovány CYP2C19, např. warfarin, fenytoin, citalopram, imipramin, klomipramin, diazepam a další, mohou se zvyšovat jejich plazmatické koncentrace vedoucí až k nutnosti snížit jejich dávkování. V případě klopidogrelu, proléčiva, které je přeměňováno na aktivní metabolit přes CYP2C19, mohou být plazmatické koncentrace aktivního metabolitu sníženy.

#### Warfarin

Klinická studie prokázala, že při současném podávání 40 mg esomeprazolu pacientům léčeným warfarinem zůstává čas koagulace v akceptovatelném rozmezí. Nicméně v období po uvedení na trh bylo při současném podávání hlášeno několik izolovaných klinicky významných případů zvýšení hodnot INR. Doporučuje se monitorovat pacienty léčené warfarinem nebo jinými kumarinovými deriváty při zahájení a ukončování současné léčby esomeprazolem.

#### Klopidogrel

Výsledky studií u zdravých dobrovolníků prokázaly farmakokinetickou/farmakodynamickou interakci mezi klopidogrelem (300 mg nasycovací dávka/75 mg denní udržovací dávka) a esomeprazolem

(40 mg perorálně denně) vedoucí ke snížené expozici aktivnímu metabolitu klopidogrelu v průměru o 40 % a vedoucí ke snížení maximální inhibice agregace trombocytů (indukované ADP) v průměru o 14 %.

Ve studii se zdravými dobrovolníky došlo po podávání fixní kombinace esomeprazolu 20 mg a kyseliny acetylsalicylové 81 mg spolu s klopidogrelem ke snížení expozice aktivnímu metabolitu klopidogrelu téměř o 40 % ve srovnání s podáním samotného klopidogrelu. Maximální úroveň inhibice agregace trombocytů (indukované ADP) u těchto subjektů byly však v obou skupinách stejné.

Z observačních i klinických studií byly hlášeny nekonzistentní údaje s ohledem na klinické konsekvence této farmakokinetické/farmakodynamické interakce, pokud jde o závažné kardiovaskulární příhody. Z preventivních důvodů se současné podávání esomeprazolu a klopidogrelu nedoporučuje.

#### Fenytoin

Současné podávání 40 mg esomeprazolu vedlo u epileptiků ke 13% zvýšení minimálních plazmatických koncentrací fenytoinu. Doporučuje se monitorovat plazmatické koncentrace fenytoinu při nasazení nebo vysazení esomeprazolu.

#### Vorikonazol

Omeprazol (40 mg jednou denně) zvyšoval hodnoty  $C_{max}$  a AUC vorikonazolu (substrátu CYP2C19) o 15 %, resp. 41 %.

#### Cilostazol

Omeprazol a esomeprazol působí jako inhibitory CYP2C19. Ve zkřížené studii zvýšil omeprazol podávaný v dávkách 40 mg zdravým dobrovolníkům  $C_{max}$  a AUC cilostazolu o 18 %, resp. 26 %, a jednoho z aktivních metabolitů o 29 %, resp. 69 %.

#### Cisaprid

Současné podávání 40 mg esomeprazolu a cisapridu zdravým dobrovolníkům vedlo k 32% zvýšení plochy pod křivkou plazmatických koncentrací v závislosti na čase (AUC) a k 31% prodloužení eliminačního biologického poločasu ( $t_{1/2}$ ) cisapridu, ale bez výrazného zvýšení maximálních plazmatických hladin cisapridu. Mírně prodloužený interval QTc při podávání samotného cisapridu se dále neprodlužoval při podání v kombinaci s esomeprazolem.

#### Diazepam

Současné podávání 30 mg esomeprazolu vedlo k 45% poklesu clearance substrátu CYP2C19 diazepamů.

#### Zkoumané léčivé přípravky, u kterých nebyla zjištěna klinicky relevantní interakce

##### Amoxicilin a chinidin

Bylo prokázáno, že esomeprazol nemá žádný klinicky relevantní vliv na farmakokinetiku amoxicilinu a chinidinu.

##### Naproxen nebo rofekoxib

Krátkodobé klinické studie, které hodnotily současné podávání esomeprazolu a naproxenu nebo rofekoxibu, neprokázaly klinicky relevantní farmakokinetické interakce.

#### Vliv jiných léčivých přípravků na farmakokinetiku esomeprazolu

##### Léčivé přípravky, které inhibují CYP2C19 a/nebo CYP3A4

Esomeprazol se metabolizuje prostřednictvím CYP2C19 a CYP3A4. Současné podávání esomeprazolu a inhibitoru CYP3A4 klarithromycinu (500 mg dvakrát denně) vedlo k dvojnásobné expozici (AUC) esomeprazolu. Současné podávání esomeprazolu a kombinovaného inhibitoru CYP2C19 a CYP 3A4 může vést k více než dvojnásobné expozici esomeprazolu. Inhibitor CYP2C19 a CYP3A4 vorikonazol zvyšoval hodnotu  $AUC_{\tau}$  omeprazolu o 280 %. V žádné z obou těchto situací obecně není vyžadována úprava dávky esomeprazolu. Úpravu dávky je však třeba

zvážit u pacientů s těžkou poruchou funkce jater a při indikaci dlouhodobé léčby.

#### Léčivé přípravky, které indukují CYP2C19 a/nebo CYP3A4

Léčivé přípravky, které indukují CYP2C19 nebo CYP3A4 nebo oba isoenzymy (např. rifampicin a třezalka tečkovaná (*Hypericum perforatum*)), mohou snižovat sérové koncentrace esomeprazolu zvýšením metabolismu esomeprazolu.

## 4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

### Těhotenství

Údaje získané ze středně velkého souboru těhotných žen (mezi 300–1000 ukončených těhotenství) nenaznačují žádné malformační účinky nebo fetální/neonatální toxicitu esomeprazolu.

Studie reprodukční toxicity na zvířatech nenaznačují přímé nebo nepřímé škodlivé účinky (viz bod 5.3).

Podávání esomeprazolu v těhotenství se z preventivních důvodů nedoporučuje.

### Kojení

Není známo, zda se esomeprazol/metabolity vylučují do lidského mateřského mléka. Informace o účincích esomeprazolu na kojené novorozence/děti nejsou dostatečné. Esomeprazol se v období kojení nemá podávat.

### Fertilita

Studie na zvířatech s racemickou směsí omeprazolu podávaného perorálně nenaznačují, že by byla ovlivněna fertilita.

## 4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Esomeprazol má malý vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Nežádoucí účinky jako je závrať a rozmazané vidění jsou méně časté (viz bod 4.8). Pacienti nemají řídit nebo obsluhovat stroje, pokud jsou takto postiženi.

## 4.8 Nežádoucí účinky

### Souhrn bezpečnostního profilu

V klinických studiích (a také po uvedení na trh) byly nejčastěji hlášeny bolest hlavy, bolest břicha, průjem a nauzea. Bezpečnostní profil je navíc podobný pro různé lékové formy, terapeutické indikace, věkové skupiny a skupiny pacientů.

Nebyly identifikovány žádné nežádoucí účinky závislé na dávce.

### Tabulkový přehled nežádoucích účinků

V klinických studiích s esomeprazolem a po uvedení na trh byly identifikovány nebo vzniklo podezření na následující nežádoucí účinky. Nežádoucí účinky jsou klasifikovány podle databáze MedDRA a kategorie frekvence následovně: velmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), méně časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ), vzácné ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ), velmi vzácné ( $< 1/10\ 000$ ); není známo (z dostupných údajů nelze určit).

	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné	Není známo
<b>Poruchy krve a lymfatického systému</b>			leukopenie, trombocytopenie	agranulocytóza, pancytopenie	
<b>Poruchy imunitního systému</b>			hypersenzitivní reakce, např. horečka, angioedém a anafylaktická reakce/šok		
<b>Poruchy metabolismu a</b>		periferní edém	hyponatremie		hypomagnezemie; těžká

výživy					hypomagnezemie může korelovat s hypokalcemií; hypomagnezemie může též vést k hypokalemii
<b>Psychiatrické poruchy</b>		insomnie	agitovanost, zmatenost, deprese	agresivita, halucinace	
<b>Poruchy nervového systému</b>	bolest hlavy	závrať, parestezie, somnia	porucha chuti		
<b>Poruchy oka</b>			rozmazané vidění		
<b>Poruchy ucha a labyrintu</b>		vertigo			
<b>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</b>			bronchospasmus		
<b>Gastro- intestinální poruchy</b>	bolest břicha, zácpa, průjem, flatulence, nauzea/zvracení, polypy ze žlázek fundu žaludku (benigní)	sucho v ústech	stomatitida, gastrointestinální kandidóza		mikroskopická kolitida
<b>Poruchy jater a žlučových cest</b>		zvýšené hladiny jaterních enzymů	hepatitida s projevy žloutenky nebo bez projevů žloutenky	selhání jater, jaterní encefalopatie u pacientů s preexistujícím onemocněním jater	
<b>Poruchy kůže a podkožní tkáně</b>		dermatitida, svědění, vyrážka, kopřivka	alopecie, fotosenzitivita	erythema multiforme, Stevensův- Johnsonův syndrom, toxická epidermální nekrolýza (TEN), léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS)	subakutní kožní lupus erythematodes (viz bod 4.4)
<b>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</b>			artralgie, myalgie	svalová slabost	
<b>Poruchy ledvin a močových cest</b>				intersticiální nefritida	
<b>Poruchy reprodukčního systému a prsu</b>				gynekomastie	
<b>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</b>			malátnost, zvýšené pocení		

## Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím webového formuláře [sukl.gov.cz/nezadouciucinky](http://sukl.gov.cz/nezadouciucinky)

případně na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv  
Šrobárova 49/48  
100 00 Praha 10  
e-mail: [farmakovigilance@sukl.gov.cz](mailto:farmakovigilance@sukl.gov.cz)

## 4.9 Předávkování

Existují pouze velice omezené zkušenosti s úmyslným předávkováním. Symptomy popisované v souvislosti s užitím dávky 280 mg esomeprazolu byly gastrointestinální symptomy a slabost. Jednotlivé dávky 80 mg esomeprazolu nebyly doprovázeny žádnými příhodami. Není známo specifické antidotum. Esomeprazol se v rozsáhlé míře váže na plazmatické bílkoviny, a proto jej nelze uspokojivě dialyzovat. Léčba má být symptomatická a je třeba použít obecná podpůrná opatření.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Léčiva k terapii onemocnění spojených s poruchou acidity, inhibitory protonové pumpy, ATC kód: A02BC05.

Esomeprazol je S-isomer omeprazolu a snižuje sekreci žaludeční kyseliny specifickým cíleným mechanismem působení. Je specifickým inhibitorem protonové pumpy v parietální buňce. R-isomer i S-isomer omeprazolu mají podobný farmakodynamický účinek.

#### Mechanismus účinku

Esomeprazol je slabá báze, která se koncentruje a přeměňuje na aktivní formu ve vysoce kyselém prostředí sekrečních kanálků parietální buňky, kde inhibuje enzym  $H^+K^+-ATP$ asu - protonovou pumpu a inhibuje bazální i stimulovanou sekreci kyseliny.

#### Farmakodynamické účinky

Po perorálním podání esomeprazolu 20 mg a 40 mg nastupuje účinek do jedné hodiny. Po opakovaném podávání 20 mg esomeprazolu jednou denně po dobu pěti dnů se snižuje maximální sekrece žaludeční kyseliny po stimulaci pentagastrinem o 90 % (měřeno v 5. dnu podávání, 6–7 hodin po podání).

Po pěti dnech perorálního podávání 20 mg, respektive 40 mg esomeprazolu se žaludeční pH vyšší než 4 udržuje v průměru 13 hodin, respektive 17 hodin v rámci 24hodinového intervalu u pacientů se symptomatickou refluxní chorobou jícnu (GERD). Podíl počtu pacientů se žaludečním pH vyšším než 4 po dobu alespoň 8, 12 a 16 hodin byl v případě esomeprazolu 20 mg 76 %, 54 %, resp. 24 %; odpovídající hodnoty pro esomeprazol 40 mg byly 97 %, 92 %, resp. 56 %.

Při použití veličiny AUC místo koncentrace v krevní plazmě byl ukázán vztah mezi inhibicí sekrece kyseliny a expozicí léčivé látky.

V průběhu léčby antisekretoriky dochází v reakci na sníženou sekreci žaludeční kyseliny ke zvýšení sérové hladiny gastrinu. V důsledku snížené žaludeční acidity se zvyšuje též koncentrace CgA. Zvýšená hladina CgA může interferovat s vyšetřením neuroendokrinních tumorů.

Z dostupných publikovaných údajů vyplývá, že inhibitory protonové pumpy mají být vysazeny 5 dní až 2 týdny před měřením CgA. To proto, aby se hladiny CgA, které by mohly být po léčbě PPI falešně zvýšené, vrátily do referenčního rozmezí.

U některých pacientů byl při dlouhodobé léčbě esomeprazolem pozorován zvýšený počet ECL buněk, který pravděpodobně souvisí se zvýšenou hladinou gastrinu v séru.

Snížená žaludeční acidita z jakékoliv příčiny včetně působení inhibitorů protonové pumpy vede ke zvýšení počtu bakterií, které jsou normálně přítomné v gastrointestinálním traktu. Léčba inhibitory protonové pumpy může vést k mírně zvýšenému riziku gastrointestinálních infekcí, např. rody *Salmonella* nebo *Campylobacter*, a u hospitalizovaných pacientů případně také *Clostridium difficile*.

#### Klinická účinnost

Bylo prokázáno, že esomeprazol 20 mg účinně léčí časté pálení žáhy u osob, které dostávají jednu dávku za 24 hodin po dobu 2 týdnů. Ve dvou multicentrických, randomizovaných, dvojitě zaslepených, placebem kontrolovaných pilotních studiích bylo 234 subjektů s nedávnou anamnézou častého pálení žáhy léčeno esomeprazolem 20 mg po dobu 4 týdnů. Příznaky spojené s refluxem kyseliny (jako je pálení žáhy a kyselá regurgitace) byly hodnoceny retrospektivně po dobu 24 hodin. V obou studiích byl esomeprazol 20 mg ve srovnání s placebem významně lepší v primárním cílovém parametru, úplném vymizení pálení žáhy, definovaném jako žádná epizoda pálení žáhy během posledních 7 dnů před poslední návštěvou (33,9 %-41,6 % vs. placebo 11,9-13,7 %, ( $p < 0,001$ )). Sekundární cílový parametr úplného vymizení pálení žáhy, definovaný jako žádné pálení žáhy v deníku pacienta po dobu 7 po sobě jdoucích dnů, byl statisticky významný jak v 1. týdnu (10,0 %-15,2 % vs placebo 0,9 %-2,4 %,  $p = 0,014$ ,  $p < 0,001$ ), tak ve 2. týdnu (25,2 %-35,7 % vs placebo 3,4 %-9,0 %,  $p < 0,001$ ).

Další sekundární cílové parametry podporovaly primární cílový parametr, včetně úlevy od pálení žáhy v 1. a 2. týdnu, procenta 24hodinových dnů bez pálení žáhy v 1. a 2. týdnu, průměrné závažnosti pálení žáhy v 1. a 2. týdnu a doby do počátečního a trvalého vymizení pálení žáhy v průběhu 24 hodin a v noci ve srovnání s placebem. Přibližně 78 % subjektů užívajících 20 mg esomeprazolu zaznamenalo první vymizení pálení žáhy během prvního týdne léčby ve srovnání s 52-58 % u placeba. Doba do trvalého vymizení pálení žáhy, definovaná jako doba, kdy bylo poprvé zaznamenáno 7 po sobě jdoucích dnů bez pálení žáhy, byla ve skupině s 20 mg esomeprazolu významně kratší (39,7 % - 48,7 % do 14. dne oproti placebo 11,0 %-20,2 %). Medián doby do prvního vymizení nočního pálení žáhy byl 1 den, statisticky významný ve srovnání s placebem v jedné studii ( $p = 0,048$ ) a blízkí se významnosti ve druhé ( $p = 0,069$ ). Přibližně 80 % nocí bylo bez pálení žáhy během všech časových období a 90 % nocí bylo bez pálení žáhy do 2. týdne každé klinické studie, ve srovnání s 72,4-78,3 % u placeba. Hodnocení zkoušejících ohledně vymizení pálení žáhy se shodovalo s hodnocením subjektů a vykazovalo statisticky významné rozdíly mezi esomeprazolem (34,7 %-41,8 %) ve srovnání s placebem (8,0 %-11,4 %). Zkoušející rovněž zjistili, že esomeprazol je významně účinnější než placebo při řešení kyselá regurgitace (58,5 %-63,6 % vs. placebo 28,3 %-37,4 %) během hodnocení ve 2. týdnu.

Po celkovém hodnocení léčby (OTE) pacientů ve 2. týdnu léčby uvedlo 78,0-80,7 % pacientů užívajících esomeprazol 20 mg ve srovnání s 72,4-78,3 % pacientů užívajících placebo zlepšení svého stavu.

Většina z nich hodnotila důležitost této změny jako důležitou až velmi důležitou pro vykonávání každodenních činností (79-86 % ve 2. týdnu).

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

### Absorpce

Esomeprazol je labilní v kyselém prostředí a podává se perorálně ve formě enterosolventních granulí. Přeměna *in vivo* na R-isomer je zanedbatelná. Absorpce esomeprazolu je rychlá a maximální plazmatické koncentrace je dosaženo zhruba za 1 až 2 hod. po podání. Absolutní biologická dostupnost po podání jednorázové dávky 40 mg je 64 % a zvyšuje se na 89 % po opakovaném podávání jednou denně. Pro 20 mg esomeprazolu jsou odpovídající hodnoty 50 %, resp. 68 %. Příjem

potravy oddaluje a snižuje absorpci esomeprazolu, to však nemá významný vliv na účinek esomeprazolu na žaludeční kyselost.

### Distribuce

Zdánlivý distribuční objem esomeprazolu v ustáleném stavu u zdravých jedinců je přibližně 0,22 l/kg tělesné hmotnosti. Esomeprazol se váže z 97 % na plazmatické bílkoviny.

### Biotransformace

Esomeprazol je úplně metabolizován systémem cytochromu P450 (CYP). Hlavní část metabolismu esomeprazolu závisí na polymorfním CYP2C19 odpovídajícím za tvorbu hydroxylovaných a demethylovaných metabolitů esomeprazolu. Zbývající část závisí na další specifické isoformě, CYP3A4, odpovědné za tvorbu esomeprazolsulfonu, hlavního metabolitu v krevní plazmě.

### Eliminace

Níže uvedené parametry odrážejí hlavně farmakokinetiku u osob s funkčním enzymem CYP2C19, tzv. rychlých metabolizátorů.

Celková plazmatická clearance je zhruba 17 l/hod. po jednorázové dávce a zhruba 9 l/hod. po opakovaném podávání. Plazmatický eliminační poločas je zhruba 1,3 h po opakovaném podávání jednou denně. Esomeprazol je úplně eliminován z krevní plazmy mezi jednotlivými dávkami bez tendence ke kumulaci při opakovaném podávání jednou denně.

Hlavní metabolity esomeprazolu nemají žádný účinek na sekreci žaludeční kyseliny. Téměř 80 % perorální dávky esomeprazolu se vyloučí ve formě metabolitů močí a zbývající podíl stolicí. V moči je přítomno méně než 1 % mateřské sloučeniny.

### Linearita/nelinearita

Farmakokinetika esomeprazolu byla studována při dávkách do 40 mg dvakrát denně. Plocha pod křivkou plazmatických koncentrací v závislosti na čase se při opakovaném podávání esomeprazolu zvyšuje. Toto zvýšení je závislé na dávce a vede k více než dávkou úměrnému zvýšení AUC po opakovaném podávání. Tato závislost na čase a dávce je důsledkem poklesu metabolismu při prvním průchodu játry a systémové clearance pravděpodobně způsobeného inhibicí enzymu CYP2C19 esomeprazolem a/nebo jeho sulfonovým metabolitem.

### Zvláštní skupiny pacientů

#### Pomalí metabolizátoři

Asi 2,9±1,5 % populace postrádá funkční enzym CYP2C19 a tyto osoby jsou označovány jako pomalí metabolizátoři. U těchto jedinců probíhá metabolismus esomeprazolu pravděpodobně hlavně cestou CYP3A4. Po opakovaném podávání 40 mg esomeprazolu jednou denně byla plocha pod křivkou plazmatických koncentrací v závislosti na čase zhruba o 100 % vyšší u pomalých metabolizátorů ve srovnání s jedinci, kteří měli funkční enzym CYP2C19 (rychlí metabolizátoři). Maximální plazmatické koncentrace se zvýšily zhruba o 60 %. Tato zjištění nemají vliv na doporučené dávkování esomeprazolu.

#### Pohlaví

Po jednorázové dávce 40 mg esomeprazolu je plocha pod křivkou plazmatických koncentrací (AUC) v závislosti na čase zhruba o 30 % vyšší u žen oproti mužům. Po opakovaném podávání jednou denně nebyl pozorován žádný vliv pohlaví. Tato zjištění nemají vliv na doporučené dávkování esomeprazolu.

#### Porucha funkce jater

Metabolismus esomeprazolu u pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater může být snížený. Metabolismus je zpomalen u pacientů s těžkou poruchou funkce jater, což vede ke dvojnásobnému zvětšení plochy pod křivkou plazmatických koncentrací v závislosti na čase. Proto se u pacientů s těžkou poruchou nemá překračovat maximální dávka 20 mg. Esomeprazol nebo jeho hlavní metabolity nevykazují při podávání jednou denně tendenci ke kumulaci.

### Porucha funkce ledvin

Nebyly prováděny žádné studie u pacientů s poruchou funkce ledvin. Jelikož ledvina odpovídá za vylučování metabolitů esomeprazolu, avšak nikoliv za eliminaci mateřské léčivé látky, nepředpokládá se změna metabolismu samotného esomeprazolu u pacientů s poruchou funkce ledvin.

### Starší pacienti (> 65 let)

Metabolismus esomeprazolu se u starších pacientů (71–80 let) významně nemění.

## **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity a reprodukční a vývojové toxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka. Nežádoucí účinky, které nebyly pozorovány v klinických studiích, ale byly pozorovány u zvířat při expozicích, které jsou podobné expozicím klinickým a s možnou relevancí pro klinické použití byly následující:

Studie s racemickou směsí u potkanů zaměřené na kancerogenitu ukázaly hyperplazii žaludečních ECL buněk a karcinoidy. Tyto změny žaludeční sliznice u potkanů jsou výsledkem navozené hypergastrinémie, která nastává sekundárně v důsledku snížení tvorby žaludeční kyseliny, a jsou pozorovány po dlouhodobém podávání inhibitorů kyselý žaludeční sekrece.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

#### Pelety:

zrněný cukr (sacharóza a kukuřičný škrob)  
hypromelóza  
mastek  
polysorbát 80  
magnesium-stearát  
kopolymer kyseliny metakrylové a ethyl-akrylátu (1:1)  
glycerol-monostearát  
triethyl-citrát

#### Směs:

monohydrát laktózy  
kukuřičný škrob  
makrogol (E 1521)  
mikrokrytalická celulóza  
koloidní bezvodý oxid křemičitý  
povidon  
krospovidon  
magnesium-stearát

#### Potahová vrstva tablety:

Hypromelóza (E 464)  
oxid titaničitý (E 171)  
makrogol (E 1521)  
lehký tekutý parafín  
červený oxid železitý (E 172)  
žlutý oxid železitý (E 172)

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

2 roky.

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Al (vnější OPA fólie/vnitřní PVC fólie) / Al (teplem aktivovaný lak) blistr obsahující 7, 14 nebo 28 tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

STADA Arzneimittel AG  
Stadastrasse 2-18  
61118 Bad Vilbel  
Německo

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

Reg. č.: 09/334/24-C

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 7. 10. 2025

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

7. 10. 2025