

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Nexium Control 20 mg enterosolventní tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna enterosolventní tableta obsahuje esomeprazolium 20 mg (jako magnesiumum trihydricum)

Pomocné látky se známým účinkem:

Jedna enterosolventní tableta obsahuje 28 mg sacharosu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Enterosolventní tableta.

Světle růžové podlouhlé bikonvexní potahované tablety s vyraženým označením „20 mg“ na jedné straně a „A“ nad „EH“ na straně druhé.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

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

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

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

Ke zlepšení příznaků může být nezbytné užívat tablety po dobu 2-3 po sobě následujících dnů. Délka léčby je až 2 týdny. Léčbu je nutné ukončit, jakmile dojde k úplnému ústupu příznaků.

Pacient by měl být poučen, aby se poradil s lékařem, pokud nedojde k ústupu příznaků v průběhu 2 týdnů kontinuální léčby.

Zvláštní populace

Pacienti s poruchou funkce ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin není potřebné upravovat dávkování přípravku. 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 mírnou a středně těžkou poruchou funkce jater není nutné upravovat dávkování. Pacienti se závažným poškozením jater by však měli být poučeni lékařem před zahájením léčby přípravkem Nexium Control (viz body 4.4 a 5.2).

Starší pacienti (≥ 65 let)

U starších pacientů není nutné upravovat dávkování.

Pediatrická populace

Neexistuje žádné relevantní použití přípravku Nexium Control u pediatrické populace ve věku do 18 let v indikaci: „krátkodobá léčba příznaků refluxu (např. pálení žáhy a kyselá regurgitace)“.

Způsob podání

Tablety se polykají celé a zapijí se polovinou sklenky vody. Tablety se nesmí kousat nebo drtit.

Alternativně lze nechat tabletu rozpadnout v polovině sklenky vody prosté oxidu uhličitého. Nesmí se použít jiné tekutiny, neboť by mohlo dojít k rozpuštění enterosolventního potahu. Voda se míchá, dokud se tableta nerozpadne. Tekutina obsahující pelety se vypije okamžitě nebo nejpozději do 30 minut. Sklenka se vypláchne polovinou sklenky vody a tekutina se vypije. Pelety se nesmí kousat nebo drtit.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na esomeprazol, substituované benzimidazoly nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Esomeprazol se nesmí podávat souběžně s nelonavirem (viz bod 4.5).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Všeobecná

Pacienti by měli být poučeni, aby se poradili s lékařem, jestliže:

- zaznamenají významný nechtěný úbytek tělesné hmotnosti, opakovaně zvrací, mají dysfagii, hematemézu nebo melénu při existenci žaludečního vředu nebo podezření na žaludeční vřed, je třeba vyloučit maligní etiologii, neboť léčba esomeprazolem může zmírňovat příznaky onemocnění a oddálit stanovení správné diagnózy.
- měli dříve žaludeční vřed nebo podstoupili chirurgický zákrok na gastrointestinálním traktu.
- Podstupují nepřetržitou symptomatickou léčbu poruch trávení nebo pálení žáhy po dobu 4 a více týdnů.
- mají žloutenku nebo závažné onemocnění jater.
- patří do věkové skupiny nad 55 let a příznaky se objevily nově nebo se nedávno změnilly.

Pacienti s dlouhodobými rekurentními příznaky poruch trávení nebo pálení žáhy by měli navštěvovat lékaře v pravidelných intervalech. Zvláště pacienti starší než 55 let, kteří denně užívají kterýkoliv z volně prodejných přípravků na poruchy trávení nebo pálení žáhy, by měli informovat svého lékaře nebo lékárníka.

Pacienti by neměli užívat Nexium Control jako léčivý přípravek k dlouhodobé prevenci.

Léčba inhibitory protonové pumpy (IPP) 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).

Pokud má pacient plánovanou endoskopii nebo dechový test s močovinou, měl by se poradit s lékařem předtím než začne užívat tento léčivý přípravek.

Kombinace s jinými léčivými přípravky

Souběžné podávání esomeprazolu a atazanaviru se nedoporučuje (viz bod 4.5). Pokud je souběžné užívání atazanaviru a IPP nevyhnutelné, doporučuje se pečlivé klinické sledování a současně zvýšení dávky atazanaviru na 400 mg se 100 mg ritonaviru. Dávka esomeprazolu by neměla překročit 20 mg.

Esomeprazol je inhibitorem CYP2C19. Při zahajování nebo ukončování léčby esomeprazolem je nutné uvažovat o potenciálních interakcích s léčivými přípravky, které jsou metabolizovány CYP2C19. Byla

pozorována interakce mezi klopidogrelem a esomeprazolem. Klinický význam této interakce je nejistý. Použití esomeprazolu s klopidogrelem se nedoporučuje (viz bod 4.5).

Pacienti by neměli souběžně užívat jiný IPP nebo antagonistu H₂ receptorů.

Sacharosa

Tento léčivý přípravek obsahuje zrněný cukr (sacharózu). Pacienti s dědičnou intolerancí fruktózy, malabsorpcí glukózy a galaktózy nebo insuficiencí sacharázy a isomaltázy by neměli tento přípravek užívat.

Interference s laboratorními testy

Zvýšená hladina chromograninu A (CgA) může interferovat s vyšetřením neuroendokrinních tumorů. Léčbu esomeprazolem je třeba dočasně přerušit 5 dnů před měřením CgA.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Interakční studie 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.

Proteázové inhibitory

Bylo hlášeno, že omeprazol interaguje s některými proteázovými inhibitory. Klinický význam a mechanismus těchto hlášených interakcí není vždy znám. Zvýšené žaludeční pH v průběhu léčby omeprazolem může měnit absorpci proteázových inhibitorů. Jiným možným mechanismem této interakce je inhibice CYP2C19.

Plazmatické koncentrace atazanaviru a nelfinaviru se snižují při souběžném podávání s omeprazolem a souběžné podávání se nedoporučuje. Souběžné podávání omeprazolu (40 mg jednou denně) a atazanaviru 300 mg/ritonaviru 100 mg zdravým dobrovolníkům vedlo k významnému snížení expozice atazanaviru (asi 75% snížení AUC, C_{max} a C_{min}). Zvýšení dávky atazanaviru na 400 mg nevedlo ke kompenzaci vlivu omeprazolu na expozici atazanaviru. Souběžné podávání omeprazolu (20 mg jednou denně) a atazanaviru 400 mg/ritonaviru 100 mg zdravým dobrovolníkům vedlo ke snížení expozice atazanaviru o asi 30 % ve srovnání s podáním atazanaviru 300 mg/ritonaviru 100 mg jednou denně bez omeprazolu 20 mg jednou denně. Souběžné 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 souběžně podávat esomeprazol a atazanavir a souběžné podávání esomeprazolu a nelfinaviru je kontraindikováno (viz body 4.3 a 4.4).

Při souběžném podávání saquinaviru (s ritonavirem) a omeprazolu (40 mg jednou denně) byly hlášeny zvýšené sérové koncentrace saquinaviru (80-100 %). Léčba omeprazolem 20 mg jednou denně neměla vliv na expozici darunaviru (s ritonavirem) a amprenaviru (s ritonavirem).

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

Methotrexát

Při souběžném podávání s inhibitory protonové pumpy byly u některých pacientů hlášeny zvýšené hladiny methotrexátu. Při podávání vysokých dávek methotrexátu je třeba zvážit dočasné přerušování léčby esomeprazolem.

Takrolimus

Bylo hlášeno, že souběžné 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 může zvyšovat nebo snižovat absorpci jiných léčiv, pokud je mechanismus absorpce ovlivňován aciditou žaludečního obsahu. Absorpce ketokonazolu, itrakonazolu a erlotinibu může být v průběhu léčby esomeprazolem snížena, absorpce digoxinu se může zvyšovat v průběhu léčby esomeprazolem.

Souběžná léčba zdravých dobrovolníků omeprazolem (20 mg denně) a digoxinem zvyšovala biologickou dostupnost digoxinu o 10 % (u dvou z deseti dobrovolníků až o 30 %). Vzácně byla hlášena toxicita digoxinu. Je 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 sníženy.

Warfarin

Klinické studie prokázaly, že při souběžném podávání 40 mg esomeprazolu pacientům léčeným warfarinem zůstává čas koagulace v akceptovatelných limitech. Nicméně v preregistračním období bylo při souběžné léčbě hlášeno několik izolovaných klinicky významných případů zvýšení hodnot INR. Doporučuje se monitorovat pacienty při zahájení a ukončování souběžné léčby esomeprazolem a warfarinem nebo jinými kumarinovými deriváty.

Klopidogrel

Výsledky studií u zdravých dobrovolníků prokázaly farmakokinetickou/farmakodynamickou interakci mezi klopidogrelem (300 mg iniciační 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 ASA 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 souběžné podávání esomeprazolu a klopidogrelu nedoporučuje.

Fenytoin

Souběžné podávání 40 mg esomeprazolu vedlo u epileptiků ke 13% zvýšení minimálních plazmatických koncentrací fenytoinu. Doporučuje se monitorovat plazmatické koncentrace fenytoinu při nasazení esomeprazolu nebo v průběhu jeho vysazování.

Vorikonazol

Omeprazol (40 mg jednou denně) zvyšuje C_{max} a AUC_{τ} vorikonazolu (substrátu pro CYP2C19) o 15 %, resp. o 41 %.

Cilostazol

Omeprazol a esomeprazol působí jako inhibitory CYP2C19. Omeprazol podávaný v dávkách 40 mg zdravým dobrovolníkům ve zkřížené studii zvýšil 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 (C_{\max}) cisapridu. Mírně prodloužený interval QTc při podávání samotného cisapridu se dále neprodloužoval při podání v kombinaci s esomeprazolem.

Diazepam

Souběžné podávání esomeprazolu 30 mg mělo za následek 45% snížení clearance diazepam, substrátu pro CYP2C19.

Zkoumané léčivé přípravky, u kterých nebyla zjištěna klinicky relevantní interakce

Amoxicilin a chinidin

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

Naproxen a rofekoxib

Krátkodobé klinické studie, které hodnotily souběžné 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 je metabolizován isoenzymy CYP2C19 a CYP3A4. Souběžné podávání esomeprazolu a inhibitoru CYP3A4 klarithromycinu (500 mg dvakrát denně) mělo za následek zdvojnásobení expozice (AUC) esomeprazolu. Souběžné podávání esomeprazolu a kombinovaného inhibitoru CYP2C19 a CYP3A4, může vést více než ke zdvojnásobení expozice esomeprazolu. Inhibitor CYP2C19 a CYP3A4 vorikonazol zvýšil AUC_t omeprazolu o 280 %. Úprava dávkování esomeprazolu pro oba uvažované případy však není nutná. Úpravu dávkování je však nutné zvážit u pacientů s těžkou poruchou funkce jater a pokud je indikována dlouhodobá léčba.

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

Určité množství údajů u těhotných žen (v rozmezí 300-1000 ukončených těhotenství) ukazuje, že esomeprazol nevyvolává malformace ani není toxický ve vztahu k plodu/novorozenci.

Studie na zvířatech neukazují na přímé nebo nepřímé škodlivé účinky s ohledem na reprodukční toxicitu (viz bod 5.3).

Jako bezpečnostní opatření se upřednostňuje vyhnout se užívání přípravku Nexium Control v průběhu těhotenství.

Kojení

Není známo, zda se esomeprazol/metabolity vylučují do mateřského mléka u lidí. Neexistuje dostatek informací o vlivu esomeprazolu na novorozence/kojence. Esomeprazol by se neměl užívat v průběhu kojení.

Fertilita

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

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Esomeprazol má malý vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Méně často se mohou objevit nežádoucí účinky jako je závrať a poruchy vidění (viz bod 4.8). Pacienti by neměli řídit nebo obsluhovat stroje, pokud jsou takto postiženi.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

V klinických studiích (a také v peregistračním používání) byly nejčastěji hlášeny bolest hlavy, bolest břicha, průjem a nauzea. Bezpečnostní profil je navíc podobný pro různé lékové formy, terapeutické indikace, věkové skupiny a populace pacientů. Nebyly identifikovány žádné nežádoucí účinky závislé na dávce.

Tabulkové přehledy nežádoucích účinků

V průběhu klinického hodnocení přípravku a v peregistračním období byly identifikovány následující nežádoucí účinky esomeprazolu nebo podezření na ně. Nežádoucí účinky jsou klasifikovány podle konvence MedDRA pro frekvence: velmi časté > 1/10, časté \geq 1/100 až < 1/10, méně časté \geq 1/1000 až < 1/100, vzácné \geq 1/10000 až < 1/1000, velmi vzácné < 1/10000, není známo (z dostupných údajů nelze určit).

	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné	Není známo
Poruchy krve a lymfatického systému			leukopenie, trombocytopenie	agranulocytóza, pancytopenie	
Poruchy imunitního systému			hypersenzitivní reakce, např. horečka, angioedém a anafylaktická reakce/šok		
Poruchy metabolismu a výživy		periferní edémy	hyponatrémie		hypomagnesémie, závažná hypomagnesémie může korelovat s hypokalcémií; hypomagnesémie může též vést k hypokalémii
Psychiatrické poruchy		nespavost	agitovanost, zmatenost, deprese	agrese, halucinace	
Poruchy nervového systému	bolest hlavy	závrať, parestézie, ospalost	poruchy chuti		
Poruchy oka			neostré vidění		
Poruchy ucha a labyrintu		vertigo			

	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné	Není známo
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy			bronchospasmus		
Gastrointestinální poruchy	bolest břicha, zácpa, průjem, plynatost, nauzea/zvracení	sucho v ústech	stomatitida, gastrointestinální kandidóza		microskopická kolitida
Poruchy jater a žlučových cest		zvýšené jaterní enzymy	hepatitida s projevy žloutenky nebo bez projevů žloutenky	selhání jater, jaterní encefalopatie u pacientů s již existujícím onemocněním jater	
Poruchy kůže a podkožní tkáně		dermatitida, svědění, rash, kopřivka	alopecie, fotosenzitivita	multiformní erytém, Stevens-Johnson syndrom, toxická epidermální nekrolýza (TEN)	
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně			bolest kloubů, bolest svalů	svalová slabost	
Poruchy ledvin a močových cest				intersticiální nefritida	
Poruchy reprodukčního systému a prsu				gynekomastie	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace			nevolnost, 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 **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Existují pouze velmi omezené zkušenosti s úmyslným předávkováním. Symptomy popisované při požití 280 mg esomeprazolu zahrnují gastrointestinální příznaky a slabost. Jednotlivá dávka 80 mg esomeprazolu neměla klinicky závažné následky. Není známo specifické antidotum. Esomeprazol má vysokou vazebnost na plazmatické bílkoviny a je tedy špatně dialyzovatelný. Léčba předávkování by měla být symptomatická a zaměřena na podporu vitálních funkcí.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: léčiva k terapii onemocnění spojených s poruchou acidity, inhibitory protonové pumpy, ATC kód: A02B C05.

Esomeprazol je S-izomer omeprazolu. Esomeprazol snižuje sekreci žaludeční kyseliny specifickým mechanismem účinku, tj. inhibicí protonové pumpy v parietální buňce. Oba stereoizomery omeprazolu (R- i S-) mají podobné farmakodynamické účinky.

Mechanismus účinku

Esomeprazol je slabou bází a je koncentrován a konvertován na aktivní formu ve vysoce kyselém prostředí sekrečních kanálků parietálních buněk. Zde inhibuje enzym H^+,K^+ -ATPázu (protonovou pumpu). Inhibuje jak bazální, tak i stimulovanou kyselou žaludeční sekreci.

Farmakodynamické účinky

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

Po 5 dnech pravidelného podávání 20 mg, resp. 40 mg esomeprazolu pacientům se symptomatickou gastroezofageální refluxní chorobou (GERD) se intragastrické pH > 4 udržovalo v průměru po dobu 13 hodin, resp. 17 hodin v rámci 24hodinového intervalu. Podíl pacientů s intragastrickým pH > 4 po dobu alespoň 8, 12 a 16 hodin byl 76 %, 54 % a 24 % při podávání 20 mg esomeprazolu. Odpovídající podíly pro esomeprazol 40 mg byly 97 %, 92 % a 56 %.

Při použití veličiny AUC namísto plazmatické koncentrace léčivé látky byla prokázána závislost mezi rozsahem inhibice kyselé žaludeční sekrece a expozicí.

V průběhu léčby antisekrečními látkami se zvyšuje sérový gastrin jako odpověď na sníženou sekreci žaludeční kyseliny. V důsledku snížené žaludeční acidity se zvyšuje též koncentrace CgA.

U některých pacientů dlouhodobě léčených esomeprazolem byl pozorován zvýšený počet enterochromafinních buněk (ECL buňky), patrně jako reakce na zvýšenou gastrinémii.

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 je účinný v léčbě častého pálení žáhy u subjektů, kteří dostávali jednu dávku za 24 hodin po dobu 2 týdnů. Ve dvou multicentrických randomizovaných dvojitě zaslepených placebem kontrolovaných pivotních klinických studiích bylo 234 subjektů s recentní anamnézou častého pálení žáhy léčeno perorální formou esomeprazolu 20 mg po dobu 4 týdnů. Příznaky doprovázející kyselý reflux (např. pálení žáhy a kyselá regurgitace) byly hodnoceny retrospektivně za 24hodinové období. V obou studiích byl esomeprazol 20 mg významně lepší v primárních cílových parametrech, úplný ústup pálení žáhy definovaný jako žádná epizoda pálení žáhy za posledních 7 dní před závěrečnou návštěvou (33,9–41,6 % v porovnání s 11,9–13,7 % u placeba, $p < 0,001$). Sekundární cílový parametr, ústup pálení žáhy definovaný jako 7 po sobě jdoucích dní bez záznamu pálení žáhy v deníku pacienta, byl statisticky významný jak v 1. týdnu (10,0–15,2 % v porovnání s 0,9–2,4 % u placeba, $p = 0,014$, $p < 0,001$), tak i v 2. týdnu (25,2–35,7 % v porovnání s 3,4–9,0 % u placeba, $p < 0,001$).

Další sekundární cílové parametry podpořily primární cílový parametr včetně úlevy od pálení žáhy v 1. týdnu a ve 2. týdnu, procentního podílu dní v délce 24 hodin bez pálení žáhy v 1. týdnu a ve 2. týdnu, střední závažnosti pálení žáhy v 1. týdnu a ve 2. týdnu a času do zahájení ústupu a do setrvalého ústupu pálení žáhy po dobu 24 hodin a během noční doby v porovnání s placebem. Asi 78 % subjektů léčených esomeprazolem 20 mg udávalo kompletní ústup pálení žáhy v průběhu prvního týdne léčby v porovnání s 52–58 % u placeba. Čas do setrvalého ústupu pálení žáhy, definovaného jako 7 po sobě následujících dní, v nichž poprvé nebylo zaznamenáno pálení žáhy, byl významně kratší ve skupině léčené esomeprazolem 20 mg (39,7–48,7 % do 14. dne v porovnání

s 11,0–20,2 % u placeba). Střední čas do prvního kompletního ústupu nočního pálení žáhy byl 1 den a v jedné studii dosahoval statistické významnosti v porovnání s placebem ($p = 0,048$) a v druhé studii se významnosti blížil ($p = 0,069$). V průběhu všech sledovaných období bylo asi 80 % nocí bez pálení žáhy a v obou studiích bylo 90 % nocí bez pálení žáhy 2. týden léčby v porovnání s 72,4–78,3 % u placeba. Hodnocení ústupu pálení žáhy ze strany zkoušejících bylo konzistentní s hodnocením ze strany subjektů a vykazovalo staticky významné rozdíly mezi esomeprazolem (34,7–41,8 %) a placebem (8,0–11,4 %). Zkoušející rovněž zjistili, že esomeprazol je významnou měrou účinnější než placebo v potlačení kyselé regurgitace (58,5–63,6 % v porovnání s 28,3–37,4 % u placeba) při hodnocení ve 2. týdnu.

Podle celkového hodnocení léčby (Overall Treatment Evaluation - OTE) pacientů ve 2. týdnu označilo svůj stav jako zlepšený celkem 78,0–80,7 % subjektů užívajících esomeprazol 20 mg v porovnání s 72,4–78,3 % u placeba. Většina těchto subjektů (79 % až 85 %) hodnotila změnu jako důležitou až velmi důležitou s ohledem na jejich aktivity každodenního života (79–86 % ve 2. týdnu).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Esomeprazol je acidolabilní, a proto se perorálně podává v enterosolventní úpravě. Konverze *in vivo* na R-stereoizomer je zanedbatelná. Absorpce esomeprazolu je rychlá a maximálních plazmatických koncentrací (C_{max}) je dosaženo asi za 1-2 hodiny po podání. Absolutní biologická dostupnost esomeprazolu po jednorázovém podání dávky 40 mg je 64 % a zvyšuje se až na 89 % po opakovaném podání jednou denně. Odpovídají hodnoty pro 20 mg esomeprazolu jsou 50 %, resp. 68 %. Příjem potravy oddaluje a snižuje absorpci esomeprazolu, i když tento efekt 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 enzymovým systémem cytochromu P450 (CYP). Hlavní část metabolismu je závislá na polymorfním isoenzymu CYP2C19, tj. hydroxylace a demethylace esomeprazolu. Další část metabolismu je závislá na specifické isoformě CYP3A4, tj. tvorba esomeprazol sulfonu, hlavního metabolitu v plazmě.

Eliminace

Níže uvedené parametry odrážejí zejména farmakokinetiku u tzv. rychlých metabolizátorů s funkčním enzymem CYP2C19.

Celková plazmatická clearance esomeprazolu je přibližně 17 l/h po jednorázovém podání a asi 9 l/h po opakovaném podání. Plazmatický biologický poločas esomeprazolu je asi 1,3 h po opakovaném podání jednou denně. Esomeprazol je zcela eliminován z plazmy mezi jednotlivými dávkami bez tendence ke kumulaci při podávání jednou denně. Hlavní metabolity esomeprazolu neovlivňují kyselou žaludeční sekreci. Téměř 80 % podané perorální dávky esomeprazolu je vyloučeno močí ve formě metabolitů a zbytek stolicí. Méně než 1 % dávky esomeprazolu se vylučuje do moči v nezměněné formě.

Linearita/nelinearita

Farmakokinetika esomeprazolu byla studována v dávkovém rozmezí do 40 mg podaných dvakrát denně. Hodnota plochy pod křivkou plazmatických koncentrací se zvyšuje po opakovaném podání esomeprazolu. Vzestup hodnoty AUC je závislý na podané dávce a po opakovaném podání je vzestup AUC více než proporcionální s ohledem na dávku. Tento na čase a na dávce závislý efekt je výsledkem sníženého "first pass" metabolismu a systémové clearance po opakovaném podání přípravku, pravděpodobně jako důsledek inhibice CYP2C19 esomeprazolem a/nebo jeho sulfonovým metabolitem.

Zvláštní populace pacientů

Pomalí metabolizátoři

Asi 2,9±1,5 % populace chybí funkční isoenzym CYP2C19 a jsou proto označováni jako pomalí metabolizátoři. U těchto jedinců probíhá metabolismus esomeprazolu pravděpodobně hlavně cestou CYP3A4. Po opakovaném podávání esomeprazolu 40 mg jednou denně se průměrná hodnota plochy pod křivkou plazmatických koncentrací u těchto pomalých metabolizátorů zvětšila o 100 % ve srovnání se subjekty s funkčním CYP2C19 enzymem (rychlí metabolizátoři). Průměrné hodnoty maximálních plazmatických koncentrací byly vyšší o 60 %.

Tato zjištění nemají vliv na doporučené dávkování esomeprazolu.

Pohlaví

Po jednorázovém podání esomeprazolu 40 mg je průměrná hodnota plochy pod křivkou plazmatických koncentrací v závislosti na čase u žen asi o 30 % větší než u mužů. Po opakovaném podání jednou denně není vliv pohlaví patrný. Tato pozorování nemají vliv na dávkování esomeprazolu.

Porucha jaterní funkce

Metabolismus esomeprazolu může být zpomalen u pacientů s mírným a středně těžkou poruchou funkce jater. U pacientů s těžkou poruchou funkce jater je metabolismus esomeprazolu zpomalen. Plocha pod křivkou plazmatických koncentrací v závislosti na čase je 2x větší. Proto by u pacientů se závažnou jaterní dysfunkcí neměla překračovat denní dávka 20 mg esomeprazolu. Při dávkování jednou denně není tendence ke kumulaci esomeprazolu ani hlavních metabolitů esomeprazolu.

Porucha renální funkce

Pacienti se sníženou funkcí ledvin nebyli v klinických studiích sledováni. Vzhledem k tomu, že se ledviny podílejí pouze na vylučování metabolitů esomeprazolu a nikoliv samotného esomeprazolu, nepředpokládá se, že by byl za této situace ovlivněn metabolismus esomeprazolu u pacientů s poruchou funkce ledvin.

Starší lidé (≥ 65 let)

Metabolismus esomeprazolu se významně nemění u starších lidí (71-80 let).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity, hodnocení kancerogenního potenciálu 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 na karcinogenitu u laboratorních potkanů, kterým byla podávána racemická směs, prokázaly hyperplazii žaludečních ECL buněk a výskyt karcinoidů. Tyto morfologické změny žaludeční sliznice laboratorních potkanů jsou důsledkem dlouhodobě navozené hypergastrinémie v důsledku snížené kyselé žaludeční sekrece a byly pozorovány po dlouhodobém podávání antisekrecčních látek laboratorním potkanům.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

glycerol-monostearát 40-55,
hyprolosa,
hypromelosa,
oxid železitý (červenohnědý) (E 172),
oxid železitý (žlutý) (E 172),
magnesium-stearát,

disperze kopolymeru MA/EA 1:1 30%,
mikrokrytalická celulóza,
syntetický tvrdý parafin,
makrogol 6000,
polysorbát 80,
krospovidon (typ A),
natrium-stearyl-fumarát,
zrněný cukr (sacharosa),
mastek,
oxid titaničitý (E 171),
triethyl-citrát.

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 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

Hliníkový blistr.

Velikost balení 7 a 14 tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky na likvidaci.

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Pfizer Consumer Healthcare Ltd
Ramsgate Road
Sandwich
Kent
CT13 9NJ
Velká Británie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/13/860/001
EU/1/13/860/002

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 26. srpna 2013

10. DATUM REVIZE TEXTU

21.3.2014

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.