

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Emanera 20 mg enterosolventní tvrdé tobolky
Emanera 40 mg enterosolventní tvrdé tobolky

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Emanera 20 mg enterosolventní tvrdé tobolky

Jedna enterosolventní tvrdá tobolka obsahuje esomeprazolium 20 mg (jako esomeprazolium magnesiumum dihydricum).

Emanera 40 mg enterosolventní tvrdé tobolky

Jedna enterosolventní tvrdá tobolka obsahuje esomeprazolium 40 mg (jako esomeprazolium magnesiumum dihydricum).

Pomocná látka se známým účinkem

	20 mg enterosolventní tobolky	40 mg enterosolventní tobolky
sacharosa	28,464–32,556 mg	56,928–65,111 mg

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Enterosolventní tvrdá tobolka

20 mg:

Tělo a víčko tobolky jsou světle růžové. Tobolky obsahují bílé až téměř bílé pelety.

40 mg:

Tělo a víčko tobolky jsou narůžovělé. Tobolky obsahují bílé až téměř bílé pelety.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Tobolky přípravku Emanera jsou indikovány k léčbě dospělých u těchto stavů:

Refluxní choroba jícnu (GERD)

- Léčba erozivní refluxní ezofagitidy
- Dlouhodobá léčba pacientů se zhojenou ezofagitidou k prevenci relapsu
- Symptomatická léčba refluxní choroby jícnu (GERD)

V kombinaci s příslušnými antibakteriálními terapeutickými režimy k eradikaci *Helicobacter pylori* a

- Zhojení duodenálního vředu souvisejícího s *Helicobacter pylori*
- Prevence relapsu peptických vředů u pacientů s vředy souvisejícími s *Helicobacter pylori*

Pacienti vyžadující pokračující léčbu NSAID:

- Zhojení žaludečních vředů souvisejících s léčbou nesteroidními protizánětlivými léky (NSAID)
- Prevence žaludečních a duodenálních vředů souvisejících s léčbou NSAID u rizikových pacientů

Prevence opětovného krvácení ze žaludečních a duodenálních vředů jako pokračování intravenózní léčby.

Léčba Zollinger-Ellisonova syndromu.

Tobolky přípravku Emanera jsou indikovány k léčbě dospívajících ve věku od 12 let u těchto stavů:

Refluxní choroba jícnu (GERD)

- Léčba erozivní refluxní ezofagitidy
- Dlouhodobá léčba pacientů se zhojenou ezofagitidou k prevenci relapsu
- Symptomatická léčba refluxní choroby jícnu (GERD)

V kombinaci s antibiotiky léčba duodenálních vředů způsobených *Helicobacter pylori*.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dospělí

Refluxní choroba jícnu (GERD)

- *Léčba erozivní refluxní ezofagitidy*
40 mg jednou denně po dobu 4 týdnů.
U pacientů, u kterých se ezofagitida nezhojila, nebo kteří mají přetrvávající symptomy, se doporučují další 4 týdny léčby.
- *Dlouhodobá léčba pacientů se zhojenou ezofagitidou k prevenci relapsu*
20 mg jednou denně.
- *Symptomatická léčba refluxní choroby jícnu (GERD)*
20 mg jednou denně u pacientů bez ezofagitidy. Jestliže nedošlo ke kontrole symptomů po 4 týdnech, je třeba pacienta dále vyšetřit. Jakmile symptomy vymizí, lze jejich následné kontroly dosáhnout dávkou 20 mg jednou denně. Lze použít režim podávání podle potřeby v dávce 20 mg jednou denně, pokud je třeba. U pacientů léčených NSAID s rizikem rozvoje žaludečních a duodenálních vředů se následná kontrola symptomů s použitím režimu podávání podle potřeby nedoporučuje.

V kombinaci s příslušnými antibakteriálními terapeutickými režimy k eradikaci *Helicobacter pylori* a

- *Zhojení duodenálního vředu souvisejícího s *Helicobacter pylori**
- *Prevence relapsu peptických vředů u pacientů s vředy souvisejícími s *Helicobacter pylori**
20 mg přípravku Emanera s 1 g amoxicilinu a 500 mg klarithromycinu, vše dvakrát denně po dobu 7 dnů.

Pacienti vyžadující pokračující léčbu NSAID

- *Zhojení žaludečních vředů souvisejících s léčbou NSAID*
Obvyklá dávka je 20 mg jednou denně. Délka léčby je 4 - 8 týdnů.
- *Prevence žaludečních a duodenálních vředů souvisejících s léčbou NSAID u rizikových pacientů*
20 mg jednou denně.

Prevence opětovného krvácení ze žaludečních a duodenálních vředů jako pokračování intravenózní léčby

40 mg jednou denně po dobu 4 týdnů po intravenózní léčbě k prevenci opětovného krvácení

ze žaludečních a duodenálních vředů.

Léčba Zollinger-Ellisonova syndromu

Doporučená zahajovací dávka je přípravek Emanera 40 mg dvakrát denně. Poté je třeba dávkování individuálně upravit a léčba má pokračovat, dokud je klinicky indikována. Na základě dostupných klinických údajů lze u většiny pacientů udržet symptomy pod kontrolou dávkami mezi 80 a 160 mg esomeprazolu denně. Při dávkách převyšujících 80 mg denně je třeba dávku rozdělit a podávat ji ve dvou dílčích dávkách.

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. U pacientů s těžkou poruchou funkce jater se nemá překračovat maximální dávka 20 mg přípravku Emanera (viz bod 5.2).

Starší pacienti

U starších pacientů není nutná úprava dávky.

Pediatrická populace

Dospívající ve věku od 12 let:

Refluxní choroba jícnu (GERD)

- Léčba erozivní refluxní ezofagitidy
40 mg jednou denně po dobu 4 týdnů.
U pacientů, u kterých se ezofagitida nezhojila nebo kteří mají přetrvávající symptomy, se doporučují další 4 týdny léčby.
- Dlouhodobá léčba pacientů se zhojenou ezofagitidou k prevenci relapsu
20 mg jednou denně.
- Symptomatická léčba refluxní choroby jícnu (GERD)
20 mg jednou denně u pacientů bez ezofagitidy. Jestliže nedošlo ke kontrole symptomů po 4 týdnech, je třeba pacienta dále vyšetřit. Jakmile symptomy vymizí, lze jejich následné kontroly dosáhnout dávkou 20 mg jednou denně.

Léčba duodenálního vředu způsobeného *Helicobacter pylori*

Při výběru vhodné kombinací terapie je třeba vzít v úvahu oficiální národní, regionální a místní pokyny týkající se bakteriální rezistence, délku trvání léčby (nejčastěji 7 dnů, ale někdy až 14 dnů) a vhodné použití antibakteriálních látek. Léčba má probíhat pod dohledem odborníka.

Doporučené dávkování:

Váha	Dávkování
30 - 40 kg	Kombinace se dvěma antibiotiky: přípravek Emanera 20 mg, amoxicilin 750 mg a klarithromycin 7,5 mg/kg tělesné hmotnosti jsou podávány společně dvakrát denně po dobu jednoho týdne.
> 40 kg	Kombinace se dvěma antibiotiky: přípravek Emanera 20 mg, amoxicilin 1 g a klarithromycin 500 mg jsou podávány společně dvakrát denně po dobu jednoho týdne.

Děti ve věku do 12 let

Přípravek Emanera se nemá užívat u dětí do 12 let věku, jelikož nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Tobolky se polykají celé a zapijí se vodou. Tobolky se nesmí žvýkat ani drtit.

U pacientů, kteří mají potíže s polykáním tobolek, lze tobolky otevřít a pelety rozmíchat v polovině sklenice nesycené vody. Nemají se používat žádné jiné tekutiny, neboť může dojít k rozpuštění enterosolventního potahu. Voda s peletami se má vypít okamžitě nebo nejpozději do 30 minut. Sklenice se má vypláchnout polovičním množstvím vody a obsah vypít. Pelety se nesmí žvýkat ani drtit.

U pacientů, kteří nemohou polykat, lze tobolky otevřít a pelety smíchat s nesycenou vodou a podávat žaludeční sondou (velikost ≥ 16 Frenchů) (viz bod 6.6).

Nepožívejte vysoušedlo tobolek umístěné v lahvičce.

4.3 Kontraindikace

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

Esomeprazol se nesmí užívat souběžně s nelfinavirem (viz bod 4.5).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Při výskytu jakýchkoliv varovných symptomů (např. významný nezamýšlený úbytek tělesné hmotnosti, opakované zvracení, dysfagie, hematemaze nebo melena) a v případě podezření nebo potvrzení žaludečního vředu je třeba vyloučit malignitu, jelikož léčba přípravkem Emanera může zmírňovat symptomy a tím oddálit stanovení správné diagnózy.

Dlouhodobé užívání

Dlouhodobě léčení pacienti (zejména déle než jeden rok) mají být pod pravidelným dohledem.

Léčba podle potřeby

Pacienti užívající léčbu podle potřeby mají být poučeni, že se mají obrátit na svého lékaře, pokud se u nich změní povaha symptomů.

Eradikace *Helicobacter pylori*

Při předepisování esomeprazolu k eradikaci *Helicobacter pylori* je třeba uvážit možné interakce léčivých látek pro všechny složky trojkombinace. Klarithromycin je účinným inhibitorem CYP3A4, a proto je třeba uvážit kontraindikace a interakce klarithromycinu, pokud se tato terapie trojkombinací používá u pacientů souběžně užívajících jiné léčivé přípravky metabolizované prostřednictvím CYP3A4, jako je cisaprid.

Gastrointestinální infekce

Léčba inhibitory protonové pumpy může vést k mírně zvýšenému riziku gastrointestinálních infekcí, jako je *Salmonella* a *Campylobacter* (viz bod 5.1).

Absorpce vitamínu B₁₂

Esomeprazol, stejně jako všechny přípravky potlačující sekreci žaludeční kyseliny, může snížit absorpci vitamínu B₁₂ (kyanokobalamin) v důsledku hypo- nebo achlorhydrie. To je třeba zvážit u pacientů se sníženými tělesnými zásobami vitamínu B₁₂ nebo s rizikovými faktory pro sníženou absorpci vitamínu B₁₂ při dlouhodobé léčbě.

Hypomagnezémie

U pacientů léčených dlouhodobě inhibitory protonové pumpy, jako je esomeprazol, byly hlášeny případy závažné hypomagnezémie. Tito pacienti byli léčeni nejméně 3 měsíce, ve většině případů 1 rok. Hypomagnezémie se může projevit závažnými příznaky, jako je únava, tetanie, delirium, křeče, závratě a ventrikulární arytmie. Počáteční příznaky však mohou být nenápadné a mohou být přehlédnuty. U většiny postižených pacientů došlo ke zlepšení stavu poté, co byla léčba inhibitory protonové pumpy ukončena a zahájena suplementace magnéziem.

U pacientů, u nichž je plánována dlouhodobá léčba, nebo kteří mají užívat inhibitor protonové pumpy společně s digoxinem nebo jinými látkami, které mohou působit hypomagnezemií (např. diuretika), je vhodné vyšetřit hladinu magnézia před zahájením léčby a opakovaně v jejím průběhu.

Riziko zlomenin

Inhibitory protonové pumpy, obzvláště pokud jsou podávány ve vysokých dávkách a dlouhodobě (déle než 1 rok), mohou mírně zvyšovat riziko zlomenin proximálního konce femuru, distálního konce předloktí a obratlů, zejména u starších osob a osob se známými rizikovými faktory. Podle výsledků observačních studií mohou inhibitory protonové pumpy zvyšovat celkové riziko fraktur o 10-40 %. K tomuto zvýšení mohou částečně přispívat jiné rizikové faktory. Pacienti s rizikem osteoporózy mají být adekvátně léčeni a mají mít zajištěn dostatečný přísun vitamínu D a kalcia.

Subakutní kožní lupus erythematosus (SCLE)

S inhibitory 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 přípravku Emanera. SCLE, který se vyvinul po předchozí léčbě některým inhibitory protonové pumpy, může zvyšovat riziko SCLE i u jiných inhibitorů protonové pumpy.

Kombinace s jinými léčivými přípravky

Souběžné podávání esomeprazolu a atazanaviru se nedoporučuje (viz bod 4.5). Pokud je souběžné užívání atazanaviru a inhibitoru protonové pumpy považováno za nezbytné, doporučuje se pečlivé klinické sledování a souběžně zvýšení dávky atazanaviru na 400 mg se 100 mg ritonaviru. Dávka esomeprazolu nemá překročit 20 mg.

Esomeprazol je inhibitory 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 (viz bod 4.5). Klinický význam této interakce je nejistý. Preventivně se použití esomeprazolu s klopidogrelem nedoporučuje.

Při předepisování esomeprazolu pro léčbu podle potřeby je třeba zvážit důsledky interakcí s jinými léky vzhledem ke kolísajícím koncentracím esomeprazolu v krevní plazmě (viz bod 4.5).

Interference s laboratorními testy

Zvýšená hladina chromograninu A (CgA) může interferovat s vyšetřením neuroendokrinních tumorů. Aby se tomu předešlo, je třeba léčbu přípravkem Emanera 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 inhibitory protonové pumpy.

Sacharosa

Přípravek Emanera obsahuje sacharosu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí fruktózy, malabsorpcí glukózy a galaktózy nebo se sacharoso-isomaltosovou deficiencí nemají tento přípravek užívat.

Sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tobolce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Vliv esomeprazolu na farmakokinetiku jiných léků

Inhibitory proteáz

U omeprazolu byla hlášena interakce s některými inhibitory proteáz.

Klinický význam a mechanismy těchto interakcí nejsou vždy známy. Zvýšené žaludeční pH během léčby omeprazolem může ovlivnit absorpci inhibitorů proteáz. Další možné mechanismy interakcí jsou prostřednictvím inhibice CYP2C19. U atazanaviru a nelfinaviru byly hlášeny snížené sérové hladiny při souběžném podávání s omeprazolem, a souběžné užívání se nedoporučuje. Souběžné podávání omeprazolu (40 mg jednou denně) s atazanavirem 300 mg/ritonavirem 100 mg zdravým dobrovolníkům vedlo k podstatnému snížení expozice atazanaviru (zhruba 75% pokles hodnot AUC, C_{max} a C_{min}). Zvýšení dávky atazanaviru na 400 mg nekompensovalo vliv omeprazolu na expozici atazanaviru. Souběžné podávání omeprazolu (20 mg jednou denně) a atazanaviru 400 mg/ritonaviru 100 mg zdravým dobrovolníkům vedlo k poklesu dostupnosti přibližně o 30 % v expozici atazanaviru ve srovnání s expozicí pozorovanou u atazanaviru 300 mg/ritonaviru 100 mg jednou denně bez omeprazolu 20 mg jednou denně. Souběžné podávání omeprazolu (40 mg jednou denně) snížilo průměrné AUC, C_{max} a C_{min} nelfinaviru o 36-39 %, a průměrné AUC, C_{max} a C_{min} farmakologicky aktivního metabolitu M8 o 75-92 %. Vzhledem k podobným farmakodynamickým účinkům a farmakokinetickým vlastnostem omeprazolu a esomeprazolu se souběžné užívání esomeprazolu a atazanaviru nedoporučuje (viz bod 4.4) a souběžné podávání esomeprazolu a nelfinaviru je kontraindikováno (viz bod 4.3).

Při souběžném 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 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, jejichž absorpce závisí na pH

Potlačení sekrece žaludeční kyseliny během léčby esomeprazolem a dalšími inhibitory protonové pumpy může snižovat nebo zvyšovat absorpci léčivých přípravků, jejichž absorpce závisí na pH v žaludku. Stejně jako u jiných léčivých přípravků, které snižují žaludeční aciditu, může být v průběhu léčby esomeprazolem snížena absorpce léčivých přípravků, jako je ketokonazol, itrakonazol a erlotinib a zvýšena absorpce digoxinu. Souběžná léčba omeprazolem (20 mg denně) a digoxinem zvýšila u zdravých dobrovolníků biologickou dostupnost digoxinu o 10 % (až o 30 % u 2 z 10 dobrovolníků). Vzácně byla hlášena toxicita digoxinu. U starších pacientů je nicméně třeba opatrnosti, pokud je esomeprazol podáván ve vysokých dávkách. Sledování terapeutického účinku digoxinu má být v takových případech posíleno.

Léčivé přípravky metabolizované prostřednictvím CYP2C19

Esomeprazol inhibuje CYP2C19, hlavní enzym metabolizující esomeprazol. Proto při kombinaci esomeprazolu s léčivými látkami metabolizovanými prostřednictvím CYP2C19, jako je diazepam, citalopram, imipramin, klomipramin, fenytoin atd., mohou být koncentrace těchto léčivých látek v krevní plazmě zvýšené a může být potřebné snížení dávky. To je třeba uvážit zejména při předepisování esomeprazolu k léčbě podle potřeby.

Diazepam

Souběžné podávání 30 mg esomeprazolu vedlo k 45% poklesu clearance substrátu CYP2C19 diazepamu.

Fenytoin

Souběžné podávání 40 mg esomeprazolu vedlo k 13% zvýšení minimálních plazmatických koncentrací fenytoinu u pacientů s epilepsií. Při zahájení nebo ukončení léčby esomeprazolem se doporučuje sledování koncentrací fenytoinu v krevní plazmě.

Vorikonazol

Omeprazol (40 mg jednou denně) zvyšoval hodnoty C_{max} a AUC_{τ} vorikonazolu (substrátu CYP2C19) o 15 %, respektive 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

Souběžné 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 (viz také bod 4.4).

Warfarin

Souběžné podávání 40 mg esomeprazolu pacientům léčeným warfarinem v klinické studii ukázalo, že doby koagulace byly v přijatelném rozmezí. Avšak po uvedení na trh bylo při souběžné léčbě hlášeno několik izolovaných případů klinicky významně zvýšených hodnot INR. Při zahajování a ukončování souběžné léčby esomeprazolem během léčby warfarinem a jinými kumarinovými deriváty se doporučuje sledování.

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, kde byl klopidogrel podáván s fixní kombinací esomeprazolu 20 mg + ASA 81 mg, došlo ke snížení expozice aktivnímu metabolitu klopidogrelu téměř o 40 % ve srovnání s podáním samotného klopidogrelu. Maximální úroveň inhibice agregace trombocytů (indukované ADP) však byla u těchto subjektů stejná v obou skupinách (samotný klopidogrel a klopidogrel v kombinaci s esomeprazolem + ASA).

Z observačních i klinických studií byly hlášeny nekonzistentní údaje týkající se klinických důsledků farmakokinetické/farmakodynamické interakce esomeprazolu, pokud jde o závažné kardiovaskulární příhody. Jako opatření se má zabránit souběžnému podávání esomeprazolu a klopidogrelu.

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 se metabolizuje prostřednictvím CYP2C19 a CYP3A4. Souběžné podávání esomeprazolu a inhibitoru CYP3A4 klarithromycinu (500 mg dvakrát denně) vedlo k dvojnásobné expozici (vyjádřené jako AUC) esomeprazolu. Souběžné 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_τ omeprazolu o 280 %. V žádné z obou těchto situací obecně není vyžadována úprava dávky esomeprazolu. Úpravu dávky je však třeba uvážit u pacientů se závažným zhoršením funkce jater a při indikaci dlouhodobé léčby.

Léčivé přípravky, které indukují CYP2C19 a/nebo CYP3A4

Léčiva, o kterých je známo, že indukují buď CYP2C19 nebo CYP3A4 nebo oba (např. rifampicin nebo třezalka tečkovaná), mohou vést k poklesu hladin esomeprazolu v séru zrychlením metabolismu esomeprazolu.

Pediatrická populace

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Klinické údaje o expozici přípravku Emanera v těhotenství jsou nedostatečné. U racemické směsi omeprazolu neukazují údaje z velkého počtu exponovaných těhotenství na základě epidemiologických studií žádné malformační či fetotoxické účinky. Studie s esomeprazolem u zvířat neukázaly přímé ani nepřímé škodlivé účinky na embryonální/fetální vývoj. Studie s racemickou směsí u zvířat neukázaly přímé ani nepřímé škodlivé účinky na průběh březosti, vrhu nebo postnatální vývoj. Při předepisování těhotným ženám je nutná opatrnost.

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).

Kojení

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

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. Byly hlášeny nežádoucí účinky jako je závrať (méně časté) a rozmazané vidění (vzácné) (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 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 skupiny pacientů. Nebyly identifikovány žádné nežádoucí účinky závislé na dávce.

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

V klinických studiích s esomeprazolem a v poregistračním období byly identifikovány nebo vzniklo podezření na následující nežádoucí účinky. U žádného z nich nebyla prokázána závislost na dávce.

Nežádoucí účinky se klasifikují podle frekvence:

- 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)

Třída orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinek
Poruchy krve a lymfatického systému	Vzácné	Leukopenie, trombocytopenie
	Velmi vzácné	Agranulocytóza, pancytopenie
Poruchy imunitního systému	Vzácné	Hypersenzitivní reakce, např. horečka, angioedém a anafylaktická reakce/šok
Poruchy metabolismu a výživy	Méně časté	Periferní edémy
	Vzácné	Hyponatremie
	Není známo	Hypomagnezemie (viz bod 4.4); těžká hypomagnezemie může korelovat s hypokalcemií. Hypomagnezemie může též souviset s hypokalemii.
Psychiatrické poruchy	Méně časté	Nespavost
	Vzácné	Agitovanost, zmatenost, deprese
	Velmi vzácné	Agrese, halucinace
Poruchy nervového systému	Časté	Bolest hlavy
	Méně časté	Závrať, parestezie, spavost
	Vzácné	Poruchy chuti
Poruchy oka	Vzácné	Rozmazané vidění
Poruchy ucha a labyrintu	Méně časté	Vertigo
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Vzácné	Bronchospasmus
Gastrointestinální poruchy	Časté	Bolest břicha, zácpa, průjem, plynatost, nauzea/zvracení, polypy ze žlázek fundu žaludku (benigní)
	Méně časté	Sucho v ústech
	Vzácné	Stomatitida, gastrointestinální kandidóza
	Není známo	Mikroskopická kolitida
Poruchy jater a žlučových cest	Méně časté	Zvýšené hladiny jaterních enzymů
	Vzácné	Hepatitida s projevy žloutenky nebo bez projevů žloutenky
	Velmi vzácné	Selhání jater, jaterní encefalopatie u pacientů s již existujícím onemocněním jater
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Méně časté	Dermatitida, svědění, rash, kopřivka
	Vzácné	Alopecie, fotosenzitivita
	Velmi vzácné	Multiformní erytém, Stevens-Johnsonův syndrom, toxická epidermální nekrolýza (TEN)

	Není známo	Subakutní kožní lupus erythematoses (viz bod 4.4)
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Méně časté	Fraktury proximálního konce femuru, distálního konce předloktí a obratlů (viz bod 4.4)
	Vzácné	Bolest kloubů, bolest svalů
	Velmi vzácné	Svalová slabost
Poruchy ledvin a močových cest	Velmi vzácné	Intersticiální nefritida; u některých pacientů bylo souběžně hlášeno renální selhání
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Velmi vzácné	Gynekomastie
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Vzácné	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 na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>

4.9 Předávkování

Existují pouze velice omezené zkušenosti s úmyslným předávkováním. Symptomy popisované v souvislosti s užitím dávky 280 mg 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 bílkoviny krevní plazmy a proto jej lze špatně dialyzovat. Podobně jako v jiných případech předávkování má být léčba 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 intragastrální pH vyšší než 4 udržuje v průměru 13 hodin, respektive 17 hodin v rámci 24hodinového intervalu u pacientů se symptomatickým onemocněním GERD. Podíl počtu pacientů s intragastrálním pH vyšším než 4 po dobu alespoň 8, 12 a 16 hodin byl v případě esomeprazolu 20 mg 76 %, 54 % a 24 %; odpovídající hodnoty pro esomeprazol 40 mg byly 97 %, 92 % a 56 %.

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

Vyléčení refluxní ezofagitidy podáváním esomeprazolu 40 mg nastává zhruba u 78 % pacientů po 4 týdnech a u 93 % po 8 týdnech.

Jednotýdenní léčba esomeprazolem 20 mg dvakrát denně a příslušnými antibiotiky vede k úspěšné eradikaci *H. pylori* zhruba u 90 % pacientů.

Po jednotýdenní eradikační léčbě není nutná následná monoterapie antisekrečními léčivými látkami pro účinné zhojení vředu a vymizení symptomů při nekomplikovaných duodenálních vředech.

V randomizované, dvojitě slepé, placebem kontrolované klinické studii byli pacienti s endoskopicky potvrzeným krvácením z peptického vředu charakterizovaným jako Forrest Ia, Ib, IIa nebo IIb (9%, 43%, 38% a 10%) randomizováni do skupiny dostávající esomeprazol ve formě infuzního roztoku (n=375) nebo do skupiny dostávající placebo (n=389). Po endoskopickém navození hemostázy byl pacientům podán buď esomeprazol v dávce 80 mg jako intravenózní infuze po dobu 30 minut s pokračující kontinuální infuzí rychlostí 8 mg/h, nebo placebo po dobu 72 hodin. Po počáteční 72hodinové fázi dostávali všichni pacienti 40 mg esomeprazolu perorálně po dobu 27 dnů k supresi kyselé žaludeční sekrece. Výskyt opakovaného krvácení v průběhu 3 dnů byl 5,9 % u skupiny léčené esomeprazolem a 10,3 % u skupiny na placebo. Třicátý den po léčbě byl výskyt opakovaného krvácení u skupiny léčené esomeprazolem 7,7% a u skupiny na placebo 13,6%.

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 důkazů vyplývá, že léčba inhibitory protonové pumpy má být přerušena 5 dnů až 2 týdny před měřením CgA. To umožní, aby se hladiny CgA, které mohou být falešně zvýšeny v důsledku léčby inhibitory protonové pumpy, navrátily do referenčního rozmezí.

Během dlouhodobé léčby esomeprazolem byl u dětí i dospělých pozorován zvýšený počet enterochromafinních (ECL) buněk, který pravděpodobně souvisí se zvýšenou hladinou gastrinu v krevním séru. Tato zjištění nejsou považována za klinicky významná.

Během dlouhodobé léčby antisekrečními léčivými látkami byla hlášena poněkud zvýšená frekvence výskytu žaludečních žlázových cyst. Tyto změny jsou fyziologickým důsledkem účinné inhibice kyselé žaludeční sekrece, jsou benigní a zdají se být reverzibilní.

Snížená kyselost žaludku dosahovaná jakýmkoliv způsobem, včetně užívání inhibitorů protonové pumpy, zvyšuje počty bakterií v žaludku, které se normálně vyskytují v gastrointestinálním traktu. Léčba inhibitory protonové pumpy může vést k mírně zvýšenému riziku gastrointestinálních infekcí, jako je *Salmonella* a *Campylobacter* a u hospitalizovaných pacientů, případně i *Clostridium difficile*.

Klinická účinnost

Ve dvou studiích s ranitidinem jako aktivním komparátorem vykazoval esomeprazol lepší účinek na hojení žaludečních vředů u pacientů užívajících NSAID, včetně cyklooxygenáza-2 (COX-2) selektivních NSAID.

Ve dvou studiích s použitím placebo jako komparátoru vykazoval esomeprazol lepší účinek při prevenci žaludečních a duodenálních vředů u pacientů užívajících NSAID (starších než 60 let a/nebo

s předchozím výskytem vředu), včetně cyklooxygenáza-2 (COX-2) selektivních NSAID.

Pediatrická populace

Ve studii s pediatrickými pacienty s GERD (ve věku od 1 do 17 let), dlouhodobě užívajících léčbu inhibitory protonové pumpy, se u 61 % dětí rozvinul mírný stupeň hyperplazie ECL buněk bez známého klinického významu a bez rozvoje atrofické gastritidy nebo karcinoidních nádorů.

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 %, respektive 68 %.

Příjem potravy oddaluje a snižuje absorpci esomeprazolu, avšak to 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 demetylovaných 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 biologický poločas je zhruba 1,3 hod. 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. Méně než 1 % mateřské látky se nachází v moči.

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 dávkě 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 v závislosti na čase zhruba o 30 % vyšší u žen oproti mužům. Po opakovaném podávání jednou denně nebyl pozorován žádný rozdíl mezi muži a ženami. Tato zjištění nemají vliv na doporučené dávkování esomeprazolu.

Porucha funkce jater

Metabolismus esomeprazolu u pacientů s lehkou až středně těžkou jaterní dysfunkcí může být snížený. Metabolismus je zpomalen u pacientů s těžkou jaterní dysfunkcí, což vede ke dvojnásobnému zvětšení plochy pod křivkou plazmatických koncentrací v závislosti na čase. Proto se u pacientů s těžkou dysfunkcí 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 se sníženou funkcí ledvin. Jelikož ledvina odpovídá za vylučování metabolitů esomeprazolu, avšak nikoliv za eliminaci mateřské léčivé látky, nepředpokládá se změna metabolismu samotného esomeprazolu u pacientů se sníženou funkcí ledvin.

Starší pacienti

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

Pediatrická populace

Dospívající ve věku 12-18 let:

Po opakovaném podávání 20 mg a 40 mg esomeprazolu byla celková expozice (AUC) a doba do dosažení maximální plazmatické koncentrace (t_{max}) u dospívajících ve věku od 12 do 18 let pro obě dávky esomeprazolu podobná jako u dospělých.

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, 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

Jádro tobolky (pelety):

Sacharosa
Kukuřičný škrob
Povidon K30
Natrium-lauryl-sulfát
Polyvinylalkohol
Oxid titaničitý (E171)
Makrogol 3000

Makrogol 6000
Mastek
Těžký zásaditý uhličitan hořečnatý
Kopolymer MA/EA (1:1)
Polysorbát 80

Tělo a víčko tobolky:

Želatina
Oxid titaničitý (E171)
Červený oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

Blistr/HDPE lahvička

2 roky

HDPE lahvička po prvním otevření

Přípravek má být spotřebován do 6 měsíců. Uchovávejte v dobře uzavřené lahvičce, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

OPA/Alu/PE+DES/Alu+PE blistr:

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

OPA/Alu/PVC/Alu blistr:

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

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

HDPE lahvička:

Uchovávejte v dobře uzavřené lahvičce, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

Doba použitelnosti po prvním otevření léčivého přípravku, viz bod 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

OPA/Alu/PE+DES/Alu+PE blistr: 7, 14, 15, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98 a 100 enterosolventních tvrdých tobolek v krabičce.

OPA/Alu/PVC/Alu blistr: 7, 14, 15, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98 a 100 enterosolventních tvrdých tobolek v krabičce.

HDPE lahvička s PP uzávěrem a vysoušedlem: 98 enterosolventních tvrdých tobolek a pouzdro s vysoušedlem v krabičce. Nejezte pouzdro s vysoušedlem umístěné v lahvičce.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky na likvidaci.

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

Podání přípravku žaludeční sondou (velikost ≥ 16 Frenchů)

1. Otevřete tobolku, vyprázdněte pelety do vhodné injekční stříkačky a naplňte ji asi 25 ml vody a 5 ml vzduchu.

Pro některé sondy je vhodnější dispergace v 50 ml vody, aby se zabránilo ucpání sondy peletami.

2. Okamžitě třepejte injekční stříkačkou, aby bylo dosaženo rovnoměrného rozložení pelet v suspenzi.
3. Stříkačku držte ústím směrem nahoru a ověřte, že nedošlo k ucpání.
4. Nasad'te stříkačku na sondu a stále ji držte ústím směrem nahoru.
5. Protřepejte stříkačku a obra'te ji ústím směrem dolů. Okamžitě aplikujte 5-10 ml do sondy. Poté stříkačku obra'te ústím směrem nahoru a opět protřepejte (držte stříkačku ústím vzhůru, aby se zabránilo ucpání stříkačky).
6. Obrat'te stříkačku ústím směrem dolů a okamžitě aplikujte dalších 5-10 ml. Opakujte postup, až je stříkačka prázdná.
7. Naplňte stříkačku 25 ml vody a 5 ml vzduchu a opakujte postup v bodě 5, pokud je nutné vymýt suspenzi, která ulpěla ve stříkačce nebo sondě. Některé sondy je třeba naplnit 50 ml vody.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovinsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Emanera 20 mg: 09/248/10-C

Emanera 40 mg: 09/249/10-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 17. 3. 2010

Datum posledního prodloužení registrace: 15. 1. 2015

10. DATUM REVIZE TEXTU

1. 2. 2023

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Státního ústavu pro kontrolu léčiv (www.sukl.cz).