

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Helides 20 mg enterosolventní tvrdé tobolky

Helides 40 mg enterosolventní tvrdé tobolky

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Helides 20 mg: Jedna tobolka obsahuje 20 mgesomeprazolu (ve formě dihydrátu hořečnaté soli). Pomocné látky se známým účinkem: jedna tobolka obsahuje 8,05 mg sacharosu, 1,85 mikrogramů methylparabenu (E218) a 0,56 mikrogramů propylparabenu (E216).

Helides 40 mg: Jedna tobolka obsahuje 40 mgesomeprazolu (ve formě dihydrátu hořečnaté soli). Pomocné látky se známým účinkem: jedna tobolka obsahuje 16,09 mg sacharosu, 3,65 mikrogramů methylparabenu (E218) a 1,1 mikrogramů propylparabenu (E216).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Enterosolventní tvrdá tobolka.

Helides 20 mg: Tobolka s neprůhledným žlutým víčkem a neprůhledným bílým tělem, s černým potiskem „20 mg“ jak na víčku, tak na těle. Tobolka obsahuje skoro bílé až našedivělé sférické mikrogranule.

Helides 40 mg: Tobolka s neprůhledným žlutým víčkem a neprůhledným žlutým tělem, s černým potiskem „40 mg“ jak na víčku, tak na těle. Tobolka obsahuje skoro bílé až našedivělé sférické mikrogranule.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Helides je indikován 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).

Eradikace *Helicobacter pylori* v kombinaci s vhodnými antibakteriálními terapeutickými režimy a

- hojení duodenálních vředů v souvislosti s infekcí *Helicobacter pylori* a
- prevenci relapsu peptických vředů u pacientů s *Helicobacter pylori* pozitivní vředovou chorobou.

Pacienti vyžadující dlouhodobou léčbu nesteroidními antirevmatiky (NSAID)

- Hojení žaludečních vředů v souvislosti s podáváním NSAID.
- Prevence žaludečních a duodenálních vředů v souvislosti s podáváním NSAID u rizikových pacientů.

Prevence opětovného krvácení z žaludečních vředů jako dlouhodobé pokračování intravenózní léčby.

Léčba Zollinger-Ellisonova syndromu

Přípravek Helides je indikován 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 zabránění recidivy,
- symptomatická léčba refluxní choroby jícnu (GERD).

V kombinaci s antibiotiky léčba duodenálních vředů způsobených bakterií *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 nedojde ke zhojení ezofagitidy, nebo u kterých přetrvávají symptomy onemocnění, se doporučuje pokračovat v léčbě další 4 týdny.
- 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. Pokud není dosaženo kontroly symptomů onemocnění v průběhu 4 týdnů, má následovat podrobnější vyšetření pacienta. Po ústupu symptomů lze jejich další kontroly dosáhnout užíváním 20 mg jednou denně. U dospělých lze použít režim podávání dle potřeby v dávce 20 mg jednou denně. U pacientů užívajících léčivé přípravky ze skupiny NSAID a s rizikem rozvoje žaludečních a duodenálních vředů se pro následnou kontrolu symptomů režim dle potřeby nedoporučuje.

Eradikace Helicobacter pylori v kombinaci s vhodnými antibakteriálními terapeutickými režimy a

- hojení duodenálních vředů v souvislosti s infekcí Helicobacter pylori a
- prevence relapsu peptických vředů u pacientů s Helicobacter pylori pozitivní vředovou chorobou.
Helides 20 mg, amoxicilin 1 g a klarithromycin 500 mg, vše dvakrát denně po dobu 7 dní.

Pacienti vyžadující dlouhodobou léčbu nesteroidními antirevmatiky (NSAID)

- zhojení žaludečních vředů v souvislosti s podáváním NSAID
Obvyklá dávka je 20 mg jednou denně. Délka léčby je 4 - 8 týdnů.
- prevence žaludečních a duodenálních vředů v souvislosti s léčbou NSAID u rizikových pacientů:
20 mg jednou denně.

Prevence opětovného krvácení z žaludečních vředů jako dlouhodobé pokračování intravenózní léčby.
40 mg jednou denně po dobu 4 týdnů po intravenózní léčbě k prevenci opětovného krvácení z žaludečních vředů.

Léčba Zollinger-Ellisonova syndromu

Doporučené počáteční dávkování je Helides 40 mg dvakrát denně. Dávkování pak má být upraveno individuálně a léčba má pokračovat, dokud je klinicky indikována. Dle dostupných klinických dat je většina pacientů kontrolována dávkami 80 až 160 mg esomeprazolu denně. U dávek nad 80 mg denně dávka má být rozdělena a podávána dvakrát denně.

Zvláštní skupiny pacientů

Porucha funkce ledvin

Úprava dávek u pacientů s poruchou funkce ledvin není nutná. Vzhledem k omezeným zkušenostem u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin je třeba tyto pacienty léčit s opatrností (viz bod 5.2).

Porucha funkce jater

Úprava dávek není nutná u pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater. U pacientů s těžkou poruchou funkce jater maximální dávka nemá překročit 20 mg přípravku Helides (viz bod 5.2).

Starší pacienti

Úprava dávkování u starších pacientů není nutná.

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 nedojde ke zhojení ezofagitidy, nebo u kterých přetrvávají symptomy onemocnění, se doporučuje pokračovat v léčbě další 4 týdny.

- 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. Pokud není dosaženo kontroly symptomů onemocnění v průběhu 4 týdnů, má následovat podrobnější vyšetření pacienta. Po ústupu symptomů lze jejich další kontroly dosáhnout užíváním 20 mg jednou denně.

Léčba duodenálního vředu způsobeného bakterií Helicobacter pylori

Při výběru vhodné kombinace léčby je třeba vzít v úvahu oficiální národní, regionální a místní pokyny, pokud jde o rezistence bakterií, trvání léčby (nejčastěji 7 dnů, ale někdy až 14 dnů) a vhodné použití antibakteriálních látek. Léčba má probíhat pod dohledem odborníka.

Doporučené dávkování:

Tělesná hmotnost	Dávkování
30 - 40 kg	Kombinace se dvěma antibiotiky: přípravek Helides 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 Helides 20 mg, amoxicilin 1 g a klarithromycin 500 mg jsou podávány společně dvakrát denně po dobu jednoho týdne.

Děti ve věku do 12 let

U dětí ve věku od 1 roku do 11 let má být použita jiná léková forma dostupná na trhu.

Způsob podání

Tobolky se polykají celé a zapíjejí se. Tobolky se nesmějí žvýkat nebo drtit.

U pacientů s obtížemi při polykání lze tobolky otevřít a jejich obsah smíchat s polovinou sklenice vody prosté oxidu uhličitého. Nesmí se použít jiné tekutiny, neboť by mohlo dojít k rozpuštění enterosolventní potahové vrstvy. Voda se míchá a tekutina s granulemi se vypije ihned nebo nejpozději do 30 minut. Sklenice se vypláchne vodou o polovině jejího objemu a tekutina se vypije. Granule se nesmí žvýkat nebo drtit.

U pacientů, kteří nemohou polykat, lze obsah tobolek rozmíchat ve vodě prosté oxidu uhličitého a podat žaludeční sondou. Je důležité vyzkoušet vhodnost zvolené stříkačky a žaludeční sondy. Návod k přípravě a podání viz bod 6.6.

4.3 Kontraindikace

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

Esomeprazol nemá být užíván souběžně s nelfinavirem (viz bod 4.5).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Při výskytu jakéhokoli varovného symptomu (např. výrazný neočekávaný úbytek tělesné hmotnosti, opakované zvracení, dysfagie, hemateméza, nebo meléna) a při podezření na žaludeční vřed či při jeho přítomnosti je třeba vyloučit malignitu, neboť léčba esomeprazolem může zmírňovat symptomy a oddálit stanovení správné diagnózy.

Dlouhodobé užívání

Pacienti léčení dlouhodobě (obzvláště ti, kteří jsou léčení déle než 1 rok) mají být pod pravidelným lékařským dohledem.

Léčba podle potřeby

Pacienti léčení v režimu dle potřeby mají být informováni o nutnosti kontaktovat lékaře, pokud dojde ke změně charakteru symptomů.

Eradikace *Helicobacter pylori*

Při předepisování esomeprazolu pro eradikaci *Helicobacter pylori* je třeba zvážit interakce u všech složek trojkombinační léčby. Klarithromycin je účinný inhibitor CYP3A4, a proto je potřeba zvážit kontraindikace a interakce klarithromycinu u pacientů současně užívajících jiné léky metabolizované cytochromem CYP3A4, jako je cisaprid.

Gastrointestinální infekce

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

Absorpce vitamínu B₁₂

Esomeprazol, stejně jako všechny přípravky potlačující tvorbu žaludeční kyseliny, může snížit absorpci vitamínu B₁₂ (kyanokobalamin) v důsledku hypochlorhydrie nebo achlorhydrie. Toto má být zváženo u pacientů se sníženými tělesnými zásobami nebo rizikovými faktory pro sníženou absorpci vitamínu B₁₂ při dlouhodobé léčbě.

Hypomagnesemie

U pacientů léčených inhibitory protonové pumpy (IPP), jako je esomeprazol, byly hlášeny případy závažné hypomagnesemie. Tito pacienti byli léčeni nejméně 3 měsíce, ve většině případů 1 rok. Hypomagnesemie 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 magnesiem.

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

Riziko zlomenin

Inhibitory protonové pumpy (IPP), obzvláště pokud jsou podávány ve vysokých dávkách a dlouhodobě (>1 rok), mohou mírně zvyšovat riziko zlomenin proximálního konce femuru, distálního konce předloktí a obratlů, zejména u starších pacientů a pacientů 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 léčeni podle současných klinických doporučení 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 Helides. 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 s atazanavirem se nedoporučuje (viz bod 4.5). Pokud je kombinace atazanaviru a inhibitoru protonové pumpy považována za nevyhnutelnou, doporučuje se pečlivé klinické sledování spolu se zvýšením dávek atazanaviru na 400 mg a na 100 mg ritonaviru; dávka 20 mg esomeprazolu nemá být překročena.

Esomeprazol je inhibitory CYP2C19. Při zavádění nebo přerušování léčby esomeprazolem je třeba vzít v úvahu možné interakce s léky, které jsou metabolizovány prostřednictvím CYP2C19. Byla zaznamenána interakce mezi esomeprazolem a klopidogrelem (viz bod 4.5). Klinický význam této interakce není znám. Jako bezpečnostní opatření se nedoporučuje současné užívání esomeprazolu a klopidogrelu.

Při předepisování esomeprazolu k léčbě dle potřeby je třeba zvážit důsledky interakcí s dalšími léky vzhledem ke kolísajícím koncentracím esomeprazolu v plazmě. Viz bod 4.5.

Závažné kožní nežádoucí účinky (SCAR)

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

Pacienti mají být poučeni o známkách a příznacích závažné kožní reakce EM/SJS/TEN/DRESS a mají vyhledat lékařskou pomoc u svého lékaře, jakmile zpozorují jakékoli indikativní známky nebo příznaky.

Esomeprazol má být okamžitě vysazen při známkách a příznacích závažných kožních reakcí 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

Tento léčivý přípravek obsahuje sacharosu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí fruktosy, malabsorpcí glukosy a galaktosy nebo při sacharáso-isomaltásové insuficienci tento přípravek nemají užívat.

Tento přípravek obsahuje parabeny, které mohou způsobit alergické reakce (i opožděné).

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

Interference s laboratorními testy

Zvýšená hladina chromograninu A (CgA) může interferovat s vyšetřením neuroendokrinních tumorů. Aby se tomu předešlo, má být léčba esomeprazolem přerušena 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 přerušení léčby inhibítorem protonové pumpy.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Vliv esomeprazolu na farmakokinetiku jiných léků

Inhibitory proteáz

Byly hlášeny interakce omeprazolu s některými inhibitory proteáz. Klinický význam a mechanismy těchto hlášených 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 hladiny v séru při současném podávání s omeprazolem, a souběžné užívání se nedoporučuje. Současné užívání omeprazolu (40 mg jednou denně) a atazanaviru 300 mg/ritonaviru 100 mg u zdravých dobrovolníků vedlo k výraznému snížení dostupnosti atazanaviru (přibližně 75% snížení AUC, C_{max} a C_{min}). Zvýšení dávky atazanaviru na 400 mg nevedlo ke kompenzaci vlivu omeprazolu na dostupnost atazanaviru. Současné podávání omeprazolu (20 mg denně) a atazanaviru 400 mg/ritonaviru 100 mg zdravým dobrovolníkům vedlo k poklesu dostupnosti atazanaviru o přibližně 30 % ve srovnání s dostupností atazanaviru 300 mg/ritonaviru 100 mg denně bez omeprazolu 20 mg denně. Současné podávání omeprazolu (40 mg 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).

Pro sachinavir (společně s ritonavirem) byly hlášeny zvýšené hladiny v séru (80-100 %) při souběžné léčbě omeprazolem (40 mg denně). Léčba omeprazolem v dávce 20 mg denně neměla žádný vliv na expozici darunaviru (společně s ritonavirem) a amprenaviru (společně s ritonavirem). Léčba esomeprazolem v dávce 20 mg denně neměla žádný vliv na expozici amprenaviru (podávaného samostatně nebo souběžně s ritonavirem). Léčba omeprazolem v dávce 40 mg denně neměla žádný vliv na expozici lopinaviru (společně s ritonavirem).

Methotrexát

Při souběžném podávání s inhibitory protonové pumpy byly u některých pacientů hlášeny zvýšené hladiny methotrexátu. Při vysokých dávkách methotrexátu může být nutné zvážit dočasné vysazení esomeprazolu.

Takrolimus

Bylo hlášeno, že souběžné podávání esomeprazolu zvyšuje sérové hladiny takrolimu. Má být provedeno zesílené monitorování koncentrace takrolimu, stejně jako funkce ledvin (clearance kreatininu) a v případě potřeby upraveno dávkování takrolimu.

Léčivé přípravky s absorpcí závislou na pH

Potlačení sekrece žaludeční kyseliny během léčby esomeprazolem a dalšími inhibitory protonové pumpy může snižovat či 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 subjektů). Vzácně byla hlášena toxicita digoxinu. Nicméně je třeba opatrnost, pokud je esomeprazol podáván ve vysokých dávkách starším pacientům. Sledování terapeutického účinku digoxinu má být tehdy posíleno.

Léčivé přípravky metabolizované CYP2C19

Esomeprazol inhibuje CYP2C19, hlavní enzym metabolizující esomeprazol. Pokud je esomeprazol podáván současně s léky metabolizovanými CYP2C19, jako je diazepam, citalopram, imipramin, klomipramin, fenytoin a další, může dojít ke zvýšení plazmatické koncentrace těchto léků vedoucí až k nutnosti snížit jejich dávkování. Tuto skutečnost je potřeba zvážit obzvláště při předepisování esomeprazolu k užívání dle potřeby.

Diazepam

Souběžné užívání 30 mg esomeprazolu vedlo ke 45% snížení clearance diazepamu, který je substrátem CYP2C19.

Fenytoin

Současné podávání 40 mg esomeprazolu vedlo ke 13% zvýšení minimálních plazmatických koncentrací fenytoinu u pacientů s epilepsií. Doporučuje se monitorování plazmatických koncentrací fenytoinu při zahájení či ukončení léčby esomeprazolem.

Vorikonazol

Omeprazol (40 mg jednou denně) zvýšil C_{max} a AUC_{τ} vorikonazolu (substrát CYP2C19) o 15 %, respektive 41 %.

Cilostazol

Omeprazol, stejně jako esomeprazol, působí jako inhibitor CYP2C19. Omeprazol podávaný ve zkřížené studii zdravým dobrovolníkům v dávce 40 mg, zvýšil C_{max} a AUC cilostazolu o 18 %, respektive o 26 %, a jednoho z jeho aktivních metabolitů o 29 %, respektive o 69 %.

Cisaprid

U zdravých dobrovolníků vedlo souběžné podávání 40 mg esomeprazolu ke 32% zvýšení plochy pod křivkou plazmatické koncentrace (AUC) a k prodloužení eliminačního poločasu ($t_{1/2}$) o 31 %, ale nikoliv k významnému zvýšení nejvyšších plazmatických koncentrací cisapridu. Mírně prodloužený QTc interval, pozorovaný po podání samotného cisapridu, se dále neprodlužoval při podání cisapridu v kombinaci s esomeprazolem (viz též bod 4.4).

Warfarin

Současné podávání 40 mg esomeprazolu pacientům léčeným warfarinem v rámci klinické studie ukázalo, že koagulační časy byly v běžném rozmezí. V průběhu sledování po uvedení přípravku na trh bylo však hlášeno několik izolovaných případů klinicky významně zvýšeného INR během souběžné léčby. Doporučuje se bližší sledování pacientů na počátku a při 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 krevních destiček (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 krevních destiček (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 významné účinky na farmakokinetiku amoxicilinu a chinidinu.

Naproxen nebo rofekoxib

Krátkodobé klinické studie, hodnotící souběžné podávání esomeprazolu a buď naproxenu, nebo rofekoxibu, neprokázaly žádné klinicky významné farmakokinetické interakce.

Vliv jiných léčivých přípravků na farmakokinetiku esomeprazolu

Léčivé přípravky, které inhibují CYP2C19 a/nebo CYP3A4

Esomeprazol je metabolizován prostřednictvím CYP2C19 a CYP3A4. Souběžné podávání esomeprazolu a inhibitoru CYP3A4 klarithromycinu (500 mg dvakrát denně) vedlo ke zdvojnásobení dostupnosti (vyjádřené jako AUC) esomeprazolu. Souběžné podávání esomeprazolu a kombinovaného inhibitoru CYP2C19 a CYP3A4 může vést k více než zdvojnásobení dostupnosti esomeprazolu. Vorikonazol, inhibitor CYP2C19 a CYP3A4, zvýšil AUC_τ esomeprazolu o 280 %. Úprava dávkování esomeprazolu není ani u jednoho z těchto případů obecně nutná. Úprava dávkování však má být zvážena u pacientů se závažnou poruchou funkce jater, a pokud je indikována dlouhodobá léčba.

Léčivé přípravky, které indukují CYP2C19 a/nebo CYP3A4

Léky, o kterých je známo, že indukují buď CYP2C19 nebo CYP3A4 nebo oba (např. rifampicin nebo třezalka tečkovaná) mohou způsobit pokles hladin esomeprazolu v séru zvýšením metabolismu esomeprazolu.

Pediatrická populace

Interakční studie byly provedeny pouze u dospělých.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Klinické údaje o expozici účinkům esomeprazolu v těhotenství jsou nedostatečné. U racemické směsi omeprazolu údaje z většího počtu těhotenství získané z epidemiologických studií neukazují žádné malformační či fetotoxické účinky. Studie s esomeprazolem provedené na zvířatech neukazují přímé ani nepřímé škodlivé účinky na embryonální/fetální vývoj. Studie s racemickou směsí provedené na zvířatech neukazují přímé ani nepřímé škodlivé účinky na těhotenství, porod ani postnatální vývoj. Opatrnost je na místě při předepisování těhotným ženám.

Údaje získané ze středně velkého souboru těhotných žen (mezi 300-1000 ukončených těhotenství) nenaznačují žádné malformační účinky nebo fetální/neonataální 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. Nejsou dostatečné informace o vlivu esomeprazolu na novorozence/kojence. Esomeprazol se v období kojení nemá podávat.

Fertilita

Studie na zvířatech s racemickou směsí omeprazolu podávanou perorálně nenaznačují vliv na fertilitu.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Esomeprazol má malý vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Byly hlášeny nežádoucí účinky jako závratě (méně časté) a rozmazané vidění (vzácné) (viz bod 4.8). Pokud se objeví, pacienti nemají řídit nebo obsluhovat stroje

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

V klinických studiích (a také po uvedení přípravku na trh) byly nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky bolest hlavy, bolest břicha, průjem a nauzea. Bezpečnostní profil je navíc podobný pro různé lékové formy, terapeutické indikace, věkové skupiny a skupiny pacientů. Nebyly zjištěny žádné nežádoucí účinky závislé na dávce.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

V průběhu klinických studií a v poregistračním období byly identifikovány nebo vzniklo podezření na následující nežádoucí účinky esomeprazolu. U žádného z nich nebyla prokázána závislost na dávce. Nežádoucí účinky jsou seřazeny podle frekvence výskytu (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)).

Třídy 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 otok
	Vzácné	Hyponatremie
	Není známo	Hypomagnesemie (viz bod 4.4); závažná hypomagnesemie může korelovat s hypokalcemií. Hypomagnesemie může být také spojena s hypokalemií.
Psychiatrické poruchy	Méně časté	Nespavost
	Vzácné	Agitovanost, zmatenost, deprese
	Velmi vzácné	Agresivita, halucinace
Poruchy nervového systému	Časté	Bolest hlavy
	Méně časté	Závrať, parestezie, somnolence
	Vzácné	Poruchy chuti
Poruchy oka	Vzácné	Rozmazané vidění

Poruchy ucha a labyrintu	Méně časté	Závrať
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Vzácné	Bronchospasmus
Gastrointestinální poruchy	Časté	Bolest břicha, zácpa, průjem, nadýmání, nevolnost/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	Zvýšení hodnot jaterních enzymů
	Vzácné	Hepatitida s projevy žloutenky či bez těchto projevů
	Velmi vzácné	Jaterní selhání, encefalopatie u pacientů s preexistujícím onemocněním jater
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Méně časté	Dermatitis, pruritus, vyrážka, kopřivka
	Vzácné	Alopecie, fotosenzitivita
	Velmi vzácné	Erythema multiforme, Stevens-Johnsonův syndrom, toxická epidermální nekrolýza (TEN), léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS)
	Není známo	Subakutní kožní lupus erythematodes (viz bod 4.4)
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	Méně časté	Fraktury proximálního konce femuru, distálního konce předloktí a obratlů (viz. bod 4.4)
	Vzácné	Artralgie, myalgie
	Velmi vzácné	Svalová slabost
Poruchy ledvin a močových cest	Velmi vzácné	Intersticiální nefritida, u některých pacientů bylo současně hlášeno selhání ledvin
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: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Existují pouze velice omezené zkušenosti s úmyslným předávkováním. Symptomy popsané při požití dávky 280 mg esomeprazolu byly gastrointestinální obtíže a slabost. Jednotlivé dávky 80 mg esomeprazolu nebyly provázeny žádnými obtížemi. Žádné specifické antidotum není známo. Esomeprazol je extenzivně vázán na plazmatické proteiny, a není proto snadno dialyzovatelný. Podobně jako v jiných případech předávkování, 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-izomer omeprazolu a snižuje sekreci žaludeční kyseliny prostřednictvím cíleného mechanismu účinku. Je specifickým inhibítozem protonové pumpy v parietálních buňkách. Oba stereoizomery omeprazolu (R- i S-) vykazují podobnou farmakodynamickou aktivitu.

Mechanismus účinku

Esomeprazol je slabou bází a je koncentrován a přeměňován na aktivní formu ve vysoce kyselém prostředí sekrečních kanálků parietálních buněk, kde pak inhibuje enzym $H^+/K^+-ATPázu$ (protonovou pumpu) a inhibuje bazální i stimulovanou sekreci kyseliny.

Farmakodynamické účinky

Po perorálním užití esomeprazolu 20 mg a 40 mg nastupuje účinek během jedné hodiny.

Po opakovaném podání 20 mg esomeprazolu jednou denně po dobu pěti dní se snižuje maximální sekrece žaludeční kyseliny po stimulaci pentagastrinem o 90 % (měřeno pátý den 6-7 hodin po podání).

Po pěti dnech perorálního užívání 20 mg a 40 mg esomeprazolu bylo pH žaludečního obsahu u pacientů se symptomatickou refluxní chorobou jícnu udržováno vyšší než 4 po dobu v průměru 13, resp. 17 hodin. Podíl pacientů s pH žaludečního obsahu vyšším než 4 po dobu nejméně 8, 12 a 16 hodin byl pro esomeprazol 20 mg 76 %, 54 % resp. 24 %, a pro esomeprazol 40 mg 97 %, 92 % resp. 56 %.

Při použití AUC jako zástupného parametru plazmatické koncentrace byla prokázána závislost mezi rozsahem inhibice sekrece žaludeční kyseliny a expozice léčivé látky.

Ke zhojení refluxní ezofagitidy podáváním esomeprazolu 40 mg dochází přibližně u 78 % pacientů po čtyřech týdnech a u 93 % po osmi týdnech.

Týdenní léčba esomeprazolem 20 mg dvakrát denně a vhodnými antibiotiky vede k úspěšné eradikaci *H. pylori* přibližně u 90 % pacientů.

U nekomplikovaných duodenálních vředů není po týdenní eradikační léčbě k účinnému zhojení vředu a vymizení symptomů potřeba následná monoterapie antisekretoriky.

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 %, respektive 10 %), randomizováni k podávání infuze esomeprazolu (n=375) nebo placeba (n=389). Po endoskopické hemostáze bylo pacientům podáno 80 mg esomeprazolu ve formě intravenózní infuze po dobu 30 minut, následované kontinuální infuzí rychlostí 8 mg/h nebo placeba po dobu 72 hodin. Po úvodní 72hodinové terapii byl všem pacientům perorálně podáván esomeprazol 40 mg po dobu 27 dní k potlačení kyselé žaludeční sekrece. Výskyt opětovného krvácení byl během 3 dní u skupiny léčené esomeprazolem 5,9 % ve srovnání s 10,3 % ve skupině placeba. Během 30 dní od léčby byl výskyt opětovného krvácení u skupiny léčené esomeprazolem 7,7 % oproti 13,6 % u placeba.

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 hladin 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.

Při dlouhodobém užívání s antisekrečními léky byl hlášen mírně zvýšený výskyt žaludečních glandulárních cyst. Tyto změny jsou fyziologickým důsledkem výrazné inhibice sekrece žaludeční kyseliny, jsou benigní a pravděpodobně reverzibilní.

Snížená žaludeční kyselost z jakýchkoliv důvodů, včetně užívání inhibitorů protonové pumpy, zvyšuje v žaludku počet bakterií, normálně se vyskytujících v gastrointestinálním traktu. Léčba inhibitory protonové pumpy může vést k mírně zvýšenému riziku gastrointestinálních infekcí, např. druhy *Salmonella* nebo *Campylobacter* a u hospitalizovaných pacientů případně i *Clostridium difficile*.

Klinická účinnost

Ve dvou srovnávacích studiích s ranitidinem prokázal esomeprazol lepší účinnost na hojení žaludečních vředů u pacientů užívajících léky ze skupiny NSAID, včetně COX-2 selektivních NSAID.

Ve dvou placebem kontrolovaných studiích prokázal esomeprazol lepší účinek při prevenci žaludečních a duodenálních vředů u pacientů (starších než 60 let a/nebo s vředem v anamnéze) užívajících NSAID, včetně COX-2 selektivních NSAID.

Pediatrická populace

Ve studiích u pediatrických pacientů s GERD (ve věku < 1 až 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 nestabilní v kyselém prostředí, a proto se perorálně podává jako granule s enterosolventním potahem. *In vivo* konverze na R-stereoizomer je zanedbatelná. Absorpce esomeprazolu je rychlá a maximální plazmatické koncentrace (C_{max}) je dosaženo přibližně za 1 - 2 hodiny po podání. Absolutní biologická dostupnost esomeprazolu je po jednorázovém podání v dávce 40 mg 64 % a stoupá na 89 % po opakovaném podávání jednou denně. Odpovídající hodnoty pro esomeprazol 20 mg jsou 50 % resp. 68 %. Současný příjem potravy oddaluje a snižuje absorpci esomeprazolu. Tato skutečnost však významně neovlivňuje účinek esomeprazolu na žaludeční kyselost.

Distribuce

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

Biotransformace

Esomeprazol je zcela metabolizován systémem cytochromu P450 (CYP). Hlavní část metabolismu esomeprazolu závisí na polymorfním CYP2C19, odpovědném za vytváření hydroxy- a desmethyl-metabolitů esomeprazolu. Zbývající část závisí na jiné specifické isoformě, CYP3A4, odpovědné za vytváření sulfonu esomeprazolu, hlavního metabolitu v plazmě.

Eliminace

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

Celková plazmatická clearance je asi 17 l/hod po jedné dávce a asi 9 l/hod po opakovaném podání. Plazmatický eliminační poločas je asi 1,3 hodiny po opakovaném užití jednou denně. Esomeprazol je v průběhu dávkového intervalu při podávání jednou denně zcela eliminován z plazmy a nemá tendenci k akumulaci.

Hlavní metabolity esomeprazolu nemají žádný účinek na sekreci žaludeční kyseliny. Téměř 80 % perorální dávky esomeprazolu je vyloučeno ve formě metabolitů močí, zbytek stolicí. Méně než 1 % původního léčiva se objeví v moči.

Linearita/nelinearita

Farmakokinetika esomeprazolu byla studována s dávkami až do 40 mg dvakrát denně. AUC se s opakovaným podáváním esomeprazolu zvyšuje. Toto zvýšení je závislé na dávce a zvýšení AUC je po opakovaném podání více než proporcionální vzhledem k dávce. Tato časová a dávková závislost je způsobena snížením first-pass metabolismu a systémové clearance, pravděpodobně v důsledku inhibice enzymu CYP2C19 esomeprazolem a/nebo jeho sulfonovým metabolitem.

Zvláštní skupiny pacientů

Pomalí metabolizátoři

Přibližně $2,9 \pm 1,5$ % populace schází funkční enzym CYP2C19. 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 průměrná AUC přibližně o 100 % vyšší u tzv. pomalých metabolizátorů než u osob s funkčním enzymem CYP2C19 (rychlí metabolizátoři). Průměrné nejvyšší plazmatické koncentrace byly zvýšeny asi o 60 %. Tato zjištění nemají vliv na dávkování esomeprazolu.

Pohlaví

Po jednorázovém podání 40 mg esomeprazolu je průměrná AUC u žen přibližně o 30 % vyšší než u mužů. Po opakovaném podání jednou denně nebyly mezi pohlavími zjištěny žádné rozdíly. Tato zjištění nemají vliv na dávkování esomeprazolu.

Porucha funkce jater

Metabolismus esomeprazolu u pacientů s mírnou až středně závažnou dysfunkcí jater může být snížený. U pacientů s těžkou dysfunkcí jater je rychlost metabolismu snížena, což u esomeprazolu vede ke zdvojnásobení AUC. Proto u pacientů s těžkou dysfunkcí nemá být překročena maximální dávka 20 mg. Esomeprazol ani jeho hlavní metabolity nevykazují při dávkování jednou denně tendenci k akumulaci.

Porucha funkce ledvin

Žádné studie nebyly prováděny u pacientů se sníženou funkcí ledvin. Jelikož ledviny odpovídají za vylučování metabolitů esomeprazolu, ale nikoliv za eliminaci původní látky, nejsou u pacientů s poruchou funkce ledvin očekávány změny metabolismu esomeprazolu.

Starší pacienti

U starších pacientů (ve věku 71-80 let) se metabolismus esomeprazolu výrazně nemění.

Pediatrická populace

Dospívající 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 12-18letých pro obě dávky 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 ve studiích na zvířatech při expozicích, které jsou podobné klinickým expozicím a s možnou relevancí pro klinické použití byly následující: Studie karcinogenicity s použitím racemické směsi na potkanech prokázaly hyperplazii žaludečních ECL buněk a karcinoidy. Tyto změny na žaludeční sliznici potkanů jsou důsledkem dlouhodobé výrazné hypergastrinémie vyvolané sekundárně snížením tvorby žaludeční kyseliny a jsou pozorovány po dlouhodobém podávání inhibitorů sekrece žaludeční kyseliny.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Obsah tobolky:

Zrněný cukr (sacharosa a kukuřičný škrob), hypromelosa 2910/3, 35% emulze dimetikonu [obsahuje dimetikon, propylparaben (E216), methylparaben (E218), kyselinu sorbovou, natrium-benzoát, makrogol, sorbitan-laurát, oktoxinol a propylenglykol], polysorbát 80, mannitol, diacetomonoacylglycerol, mastek, disperze kopolymeru MA/EA 1:1 30% (obsahuje kopolymer MA/EA, natrium-lauryl-sulfát a polysorbát 80), triethyl-citrát, glyceromakrogol-stearát.

Obal tobolky:

Žlutý oxid železitý (E172), oxid titaničitý (E171), želatina

Černý inkoust, černý oxid železitý (E172), šelak

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

Blistr:

2 roky

Lahvička:

Před otevřením lahvičky: 2 roky.

Po otevření lahvičky: 3 měsíce.

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

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

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

6.5 Druh obalu a obsah balení

HDPE lahvička, obsahující vysoušedlo silikagel, uzavřená bílým polypropylenovým uzávěrem.

Otevření lahvičky je indikováno porušením Alu těsnící fólie.

Velikosti balení: 28, 30, 90 nebo 98 tobolek.

PA-Alu-PVC/Alu blistr

Velikosti balení: 3, 7, 14, 15, 25, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 100 nebo 140 tobolek.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Podávání přípravku žaludeční sondou

1. Přidejte obsah tobolky do přibližně 25 ml nebo 50 ml vody. (Pro některé sondy je třeba přípravek rozmíchat v 50 ml vody, aby nedošlo k ucpání sondy.) Zamíchejte.
2. Natáhněte suspenzi do stříkačky a přidejte asi 5 ml vzduchu.
3. Ihned třepejte stříkačkou po dobu přibližně 2 minut, aby se granule rozmíchaly.
4. Otočte stříkačku ústím vzhůru a zkontrolujte, že nedošlo k ucpání.
5. V této poloze připojte stříkačku k sondě.
6. Zatřepejte stříkačkou a otočte ji ústím dolů. Ihned vstříkněte do sondy 5 - 10 ml. Po vstříknutí stříkačku obraťte a protřepejte (stříkačka musí být orientovaná ústím vzhůru, aby nedošlo k ucpání).
7. Obraťte stříkačku ústím dolů a ihned vstříkněte dalších 5 - 10 ml do sondy. Tento postup opakujte do vyprázdnění stříkačky.
8. Naplňte stříkačku 25 ml vody a 5 ml vzduchu a opakujte krok 6, pokud je potřeba vymýt sediment usazený ve stříkačce. Pro některé sondy je potřeba 50 ml vody.

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

Zvláštní požadavky na likvidaci

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Zentiva, k. s., U kabelovny 130, 102 37 Praha 10, Česká republika

8. REGISTRACNÍ ČÍSLO(A)

Helides 20 mg: 09/406/10-C

Helides 40 mg: 09/407/10-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 19. 5. 2010

Datum posledního prodloužení registrace: 28. 6. 2017

10. DATUM REVIZE TEXTU

26. 10. 2023