

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Esozoll 20 mg tvrdé gastrorezistentné kapsuly

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna tvrdá gastrorezistentná kapsula obsahuje 20 mg ezomeprazolu (ako dihydrát horečnatej soli ezomeprazolu).

Pomocná látka so známym účinkom:

|           |                                 |
|-----------|---------------------------------|
|           | 20 mg gastrorezistentné kapsuly |
| sacharóza | 28,46 – 32,56 mg                |

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Tvrdá gastrorezistentná kapsula

Telo a viečko kapsuly sú svetloružové, obsah kapsuly tvoria biele až takmer biele pelety. Veľkosť kapsuly 3.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

Kapsuly Esozoll sú indikované na krátkodobú liečbu refluxných príznakov (napr. pálenia záhy a regurgitácie žalúdočnej kyseliny) u dospelých.

#### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Odporúčaná dávka je 20 mg ezomeprazolu (jedna kapsula) denne.

Na dosiahnutie zmiernenia príznakov môže byť potrebné užívať kapsuly počas 2 - 3 po sebe nasledujúcich dní. Trvanie liečby je menej ako 2 týždne. Po úplnom odznení príznakov sa má liečba ukončiť.

Ak sa nedosiahne úľava od príznakov počas 2 týždňov kontinuálnej liečby, je potrebné pacienta poučiť, aby sa poradil s lekárom.

Osobitné skupiny pacientov

*Pacienti s poruchou funkcie obličiek*

U pacientov s poruchou funkcie obličiek nie je potrebná úprava dávky. Vzhľadom na obmedzené skúsenosti u pacientov so závažnou renálnou insuficienciou, majú byť títo pacienti liečení s opatrnosťou (pozri časť 5.2).

### *Pacienti s poruchou funkcie pečene*

U pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie pečene nie je potrebná úprava dávky. Pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene má však pred užitím Esozollu poučiť lekár (pozri časti 4.4 a 5.2).

### *Starší pacienti (vo veku $\geq 65$ rokov)*

U starších pacientov nie je potrebná úprava dávky.

### Pediatrická populácia

Použitie Esozollu sa netýka pediatrickej populácie vo veku menej ako 18 rokov pre indikáciu „krátkodobá liečba refluxných príznakov (napr. pálenie záhy a regurgitácia žalúdočnej kyseliny)“.

### Spôsob podávania

Kapsuly sa majú prehltnúť celé a zapiť polovicou pohára vody. Kapsuly sa nesmú žuvať ani drviť. Pacienti, ktorí majú problémy s prehĺtnutím kapsúl, si môžu kapsuly otvoriť a pelety rozmiešať v pol pohári vody nesýtenej oxidom uhličitým. Nesmú sa použiť žiadne iné tekutiny, pretože sa môže rozpustiť enterosolventný obal. Voda s peletami sa má vypiť ihneď alebo do 30 minút. Pohár sa má vypláchnuť ďalšou polovicou pohára vody a vypiť. Pelety sa nesmú žuvať ani drviť.

## **4.3 Kontraindikácie**

Precitlivenosť na liečivo, substituované benzimidazoly alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Ezomeprazol sa nesmie podávať súbežne s nelfinavirom (pozri časť 4.5).

## **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

Pacienti majú byť poučení, aby sa poradili s lekárom ak:

- majú výrazný neúmyselný pokles telesnej hmotnosti, opakujúce sa vracanie, dysfágiu, hematemézu alebo melénu a ak je podozrenie na žalúdočné vredy, alebo ak boli vredy diagnostikované, má sa vylúčiť malignita, pretože liečba ezomeprazolom môže zmierniť príznaky a oneskoriť stanovenie diagnózy.
- mali žalúdočný vred v anamnéze alebo podstúpili gastrointestinálny chirurgický zákrok.
- boli nepretržite symptomaticky liečení na poruchy trávenia alebo pálenie záhy počas 4 alebo viac týždňov.
- majú žltacku alebo závažné ochorenie pečene.
- sú vo veku 55 rokov a viac a majú nové alebo nedávno zmenené príznaky.

Pacienti s dlhodobými rekurentnými príznakmi poruchy trávenia alebo pálenia záhy majú pravidelne navštevovať svojho lekára. Pacienti vo veku 55 rokov a viac, užívajúci denne lieky na problémy s trávením alebo pálením záhy, ktorých výdaj nie je viazaný na lekárske predpis, majú informovať svojho lekárnik alebo lekára.

Pacienti nemajú užívať Esozoll ako liek na dlhodobú preventívnu liečbu.

Liečba inhibítormi protónových púmp (PPI) môže viesť k miernemu zvýšeniu rizika gastrointestinálnych infekcií vyvolanými kmeňmi napr. *Salmonella* a *Campylobacter* a u hospitalizovaných pacientov pravdepodobne aj *Clostridium difficile* (pozri časť 5.1).

Pacienti, ktorí majú podstúpiť endoskopiu alebo ureázový dychový test, sa majú poradiť s lekárom pred užitím tohto lieku.

### Kombinácia s inými liekmi

Súbežné podávanie ezomeprazolu s atazanavirom sa neodporúča (pozri časť 4.5). Ak je kombinácia atazanaviru s inhibítorom protónovej pumpy nevyhnutná, odporúča sa prísne klinické sledovanie

v kombinácii so zvýšením dávky atazanaviru na 400 mg so 100 mg ritonaviru. Dávka 20 mg ezomeprazolu nemá byť prekročená.

Ezomeprazol je inhibítor CYP2C19. Na začiatku alebo pri ukončení liečby ezomeprazolom sa majú vziať do úvahy potenciálne interakcie s liekmi metabolizovanými prostredníctvom CYP2C19. Medzi klopidoogrelom a omeprazolom sa pozorovala interakcia. Klinický význam tejto interakcie je neistý. Z preventívnych dôvodov sa treba vyhnúť súbežnému používaniu ezomeprazolu a klopidoogrelu (pozri časť 4.5).

Pacienti nemajú súbežne užívať iné PPI alebo antagonisty H<sub>2</sub>.

#### Interferencia s laboratórnymi testami

Zvýšená hladina chromogranínu A (CgA) môže interferovať s vyšetreniami na neuroendokrinné nádory. Aby sa zabránilo tejto interferencii, liečba Esozollom sa má zastaviť aspoň na 5 dní pred vykonaním meraní CgA (pozri časť 5.1). Ak sa hladiny CgA a gastrínu nevrátia po prvom meraní k referenčnému rozsahu, merania sa majú zopakovať 14 dní po ukončení liečby inhibítorom protónovej pumpy.

#### Subakútny kožný lupus erythematosus (*Subacute Cutaneous Lupus Erythematosus*, SCLE)

Inhibítory protónovej pumpy súvisia s veľmi zriedkavými prípadmi SCLE. Ak sa vyskytnú lézie, najmä v oblastiach kože vystavených slnku, a ak sú sprevádzané artralgiou, pacient má ihneď vyhľadať lekársku pomoc a zdravotnícky pracovník má zvážiť vysadenie Esozollu. SCLE po predchádzajúcej liečbe inhibítorom protónovej pumpy môže zvýšiť riziko SCLE pri použití iných inhibítorov protónovej pumpy.

#### Závažné kožné nežiaduce reakcie (*Severe Cutaneous Adverse Reactions*, SCAR)

Závažné kožné nežiaduce reakcie (SCAR), ako je multiformný erytém (EM), Stevensov-Johnsonov syndróm (SJS), toxická epidermálna nekrolýza (TEN), lieková reakcia s eozinofiliou a systémovými príznakmi (*Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*, DRESS), ktoré môžu byť život ohrozujúce alebo smrteľné boli hlásené veľmi zriedkavo v súvislosti s liečbou ezomeprazolom.

Pacientov treba poučiť o prejavoch a príznakoch závažných kožných reakcií EM/SJS/TEN/DRESS a pri spozorovaní akýchkoľvek prejavov alebo príznakov naznačujúcich tieto reakcie, majú ihneď vyhľadať lekársku pomoc.

Podávanie ezomeprazolu sa má okamžite ukončiť pri prejavoch a príznakoch závažných kožných nežiaducich reakcií a podľa potreby sa má zabezpečiť ďalšia lekárska starostlivosť/dôsledné monitorovanie.

U pacientov s EM/SJS/TEN/DRESS sa liečba nemá opätovne začať.

#### Osobitné informácie o niektorých pomocných látkach

Esozoll obsahuje sacharózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami intolerancie fruktózy, glukózo-galaktózovej malabsorpcie alebo deficitom sacharázy a izomaltázy nesmú užívať tento liek. Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej kapsule, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

### **4.5 Liekové a iné interakcie**

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

#### Účinok ezomeprazolu na farmakokinetiku iných liečiv

Ezomeprazol je jedným z enantiomérov omeprazolu a preto sa odporúča oboznámiť sa s interakciami hlásenými pre omeprazol.

#### Inhibítory proteáz

Boli hlásené interakcie omeprazolu s niektorými inhibítormi proteázy. Klinická dôležitosť a mechanizmus týchto hlásených interakcií nie sú vždy známe. Zvýšenie pH žalúdka počas liečby omeprazolom môže zmeniť absorpciu inhibítorov proteázy. Ďalšie možné mechanizmy interakcie sú viazané na inhibíciu CYP2C19.

Pri súbežnom podávaní atazanaviru a nelfinaviru s omeprazolom bolo pozorované zníženie ich sérových hladín a súbežné podávanie sa neodporúča. Súbežné podávanie omeprazolu (40 mg jedenkrát denne) s atazanavirom 300 mg/ritonavikom 100 mg zdravým dobrovoľníkom malo za následok podstatné zníženie expozície atazanaviru (približne 75 % zníženie AUC,  $C_{\max}$  a  $C_{\min}$ ). Zvýšenie dávky atazanaviru na 400 mg nekompenzovalo dopad omeprazolu na expozíciu atazanaviru. Súbežné podávanie omeprazolu (20 mg jedenkrát denne) s atazanavirom 400 mg/ritonavikom 100 mg zdravým dobrovoľníkom viedlo k zníženiu expozície atazanaviru o približne 30 % v porovnaní s expozíciou pozorovanou pri atazanavire 300 mg/ritonavire 100 mg jedenkrát denne bez omeprazolu 20 mg jedenkrát denne. Súbežné podávanie omeprazolu (40 mg jedenkrát denne) znížilo u nelfinaviru stredné AUC,  $C_{\max}$  a  $C_{\min}$  o 36 – 39 % a priemerná AUC,  $C_{\max}$  a  $C_{\min}$  farmakologicky aktívneho metabolitu M8 boli znížené o 75 – 92 %. Vzhľadom na podobné farmakodynamické účinky a farmakokinetické vlastnosti omeprazolu a ezomeprazolu, sa súbežné podávanie s ezomeprazolom a atazanavirom neodporúča a súbežné podávanie s ezomeprazolom a nelfinavirom je kontraindikované (pozri časti 4.3 a 4.4).

U sachinaviru (podávaného spolu s ritonavikom) boli počas súbežnej liečby omeprazolom (40 mg jedenkrát denne) hlásené zvýšené sérové hladiny (80 – 100 %). Liečba omeprazolom 20 mg jedenkrát denne nemala žiadny vplyv na expozíciu darunaviru (so súbežne podávaným ritonavikom) a amprenaviru (so súbežne podávaným ritonavikom).

Liečba ezomeprazolom 20 mg jedenkrát denne nemala žiadny vplyv na expozíciu amprenaviru (súbežne podávaným s ritonavikom alebo bez neho). Liečba omeprazolom 40 mg jedenkrát denne nemala žiadny vplyv na expozíciu lopinaviru (súbežne podávaným s ritonavikom).

#### Metotrexát

U niektorých pacientov sa hlásili zvýšené hladiny metotrexátu pri podávaní spolu s PPI. Pri podávaní vysokej dávky metotrexátu sa má zvážiť dočasné vynechanie ezomeprazolu.

#### Takrolimus

Pri súbežnom podávaní s ezomeprazolom sa hlásilo zvýšenie sérových hladín takrolimu. Koncentrácie takrolimu ako aj funkcia obličiek (klírens kreatinínu) sa majú starostlivo sledovať a v prípade potreby sa má upraviť dávka takrolimu.

#### Lieky s absorpciou závislou na pH

Potlačenie tvorby žalúdočnej kyseliny počas liečby ezomeprazolom a inými PPI môže spôsobiť zníženie alebo zvýšenie absorpciu liekov, ktorých absorpcia je závislá od pH žalúdka. Podobne ako pri podávaní iných liekov, ktoré znižujú kyslosť prostredia v žalúdku, môže dôjsť počas podávania ezomeprazolu k zníženiu absorpcie liekov, ako sú ketokonazol, itraconazol a erlotinib a k zvýšeniu absorpcie digoxínu.

U zdravých jedincov súbežná liečba s omeprazolom (20 mg denne) a digoxínom zvýšila biologickú dostupnosť digoxínu o 10 % (až do 30 % u dvoch z desiatich jedincov). Zriedkavo sa zaznamenala toxicita digoxínu. Avšak pri podávaní vysokých dávok ezomeprazolu starším pacientom je potrebná opatrnosť. V takom prípade sa má intenzívnejšie sledovať terapeutický účinok digoxínu.

#### Lieky metabolizované CYP2C19

Ezomeprazol inhibuje CYP2C19, hlavný enzým, ktorý metabolizuje ezomeprazol. Ak sa teda podáva ezomeprazol spolu s liečivami, ktoré CYP2C19 metabolizuje ako je warfarín, fenytoín, citalopram, imipramín, klomipramín, diazepam a pod., môžu sa zvyšovať koncentrácie týchto liečiv v plazme, čo si môže vyžadovať zníženie dávok. V prípade klopidogrelu, prekursoru, ktorý je premenený prostredníctvom CYP2C19 na jeho aktívny metabolit, môžu byť plazmatické koncentrácie aktívneho metabolitu znížené.

#### Warfarín

Pri súbežnom podávaní 40 mg ezomeprazolu v klinických skúšaníach pacientom, ktorí boli liečení warfarínom, boli koagulačné časy v prijateľnom rozsahu. V štúdiách po uvedení na trh bolo zaznamenané v ojedinelých prípadoch počas súbežnej liečby klinicky významné zvýšenie INR. Pri zavedení a vysadení súbežnej liečby warfarínom alebo inými kumarínovými derivátmi sa odporúča starostlivo monitorovať pacienta.

#### Klopidogrel

Výsledky štúdií so zdravými dobrovoľníkmi ukázali, že farmakokinetické (FK)/farmakodynamické (FD) interakcie medzi klopidogrelom (nasycovacia dávka 300 mg/udržiavacia denná dávka 75 mg) a ezomeprazolom (40 mg p.o. denne) viedli k zníženej expozícii aktívneho metabolitu klopidogrelu v priemere o 40 % a zníženiu maximálnej inhibície agregácie krvných doštičiek (ADP indukovanej) v priemere o 14 %.

V štúdiu u zdravých jedincov sa pri podávaní fixnej kombinácie 20 mg ezomeprazolu + 81 mg kyseliny acetylsalicylovej s klopidogrelom znížila expozícia aktívneho metabolitu klopidogrelu skoro o 40 % oproti klopidogrelu samotnému. Maximálne hladiny inhibície (indukovanej ADP) agregácie krvných doštičiek u týchto jedincov boli však rovnaké v oboch skupinách.

V pozorovaniach a klinických štúdiách sa zaznamenali nekonzistentné údaje o klinických dôsledkoch tejto FK/FD interakcie z hľadiska závažných kardiovaskulárnych udalostí. Má sa zabrániť súbežnému použitiu ezomeprazolu a klopidogrelu v rámci preventívneho opatrenia.

#### Fenytoín

Súbežné podanie 40 mg ezomeprazolu pacientom s epilepsiou spôsobilo zvýšenie minimálnych plazmatických hladín fenytoínu o 13 %. Pri zavedení či vysadení ezomeprazolu takýmto pacientom sa odporúča sledovať plazmatické koncentrácie fenytoínu.

#### Vorikonazol

Omeprazol (40 mg raz denne) zvyšuje  $C_{\max}$  vorikonazolu (substrát CYP2C19) o 15 % a AUC $\tau$  vorikonazolu o 41 %.

#### Cilostazol

Omeprazol rovnako ako ezomeprazol účinkuje ako inhibítor CYP2C19. Omeprazol podávaný zdravým dobrovoľníkom v dávke 40 mg v skríženej klinickej štúdiu zvýšil  $C_{\max}$  cilostazolu o 18 % a AUC cilostazolu o 26 %,  $C_{\max}$  jedného z jeho aktívnych metabolitov o 29 % a AUC jedného z jeho aktívnych metabolitov o 69 %.

#### Cisaprid

Súbežné podanie 40 mg ezomeprazolu a cisapridu zdravým dobrovoľníkom spôsobilo zväčšenie plochy pod krivkou časovej závislosti plazmatickej koncentrácie (AUC) o 32 % a predĺžilo polčas vylučovania ( $t_{1/2}$ ) o 31 %, nevedlo však k významnému zvýšeniu maximálnych hladín cisapridu v plazme. Mierne predĺžený QTc interval pozorovaný po podaní samotného cisapridu nebol predĺžený viac, ak sa podal cisaprid v kombinácii s ezomeprazolom.

#### Diazepam

Súbežné podávanie 30 mg ezomeprazolu spôsobilo 45 % zníženie klírensu diazepam, substrátu CYP2C19.

#### Sledované lieky bez klinicky relevantných interakcií

##### Amoxicilín a chinidín

Ukázalo sa, že ezomeprazol nemá žiadny klinicky významný vplyv na farmakokinetiku amoxicilínu alebo chinidínu.

##### Naproxén alebo rofekoxib

V krátkodobých štúdiách, v ktorých sa hodnotilo súbežné podávanie ezomeprazolu s naproxénom alebo rofekoxibom, sa nezistili žiadne klinicky významné farmakokinetické interakcie.

#### Účinky iných liečiv na farmakokinetiku ezomeprazolu

#### Lieky inhibujúce CYP2C19 a/alebo CYP3A4

Ezomeprazol sa metabolizuje enzýmami CYP2C19 a CYP3A4. Súbežné podanie ezomeprazolu a klaritromycínu, ktorý inhibuje CYP3A4 (500 mg dvakrát denne), spôsobilo zdvojnásobenie expozície (AUC) ezomeprazolu. Súbežné podávanie ezomeprazolu a kombinovaných inhibítorov CYP2C19 a CYP3A4 môže spôsobiť viac ako dvojnásobnú expozíciu ezomeprazolu. Inhibitor CYP2C19 a CYP3A4 vorikonazol zvýšil AUC<sub>τ</sub> omeprazolu o 280 %. Ani v jednom z týchto prípadov nie je potrebné upravovať dávky ezomeprazolu. Úpravu dávky však treba zvažovať u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene alebo pri dlhodobej liečby.

#### Lieky indukujúce CYP2C19 a/alebo CYP3A4

Užívanie liekov, o ktorých je známe, že indukujú CYP2C19 alebo CYP3A4 alebo obidva (ako sú rifampicín a ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*)) môže viesť k zníženiu sérovej hladiny ezomeprazolu zvýšením metabolizmu ezomeprazolu.

### **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

#### Gravidita

Malé množstvo údajov u gravidných žien (300 – 1 000 ukončených gravidít) nepoukazuje na malformácie alebo fetálnu/neonatálnu toxicitu ezomeprazolu.

Štúdie na zvieratách nepreukázali priame alebo nepriame účinky z hľadiska reprodukčnej toxicity (pozri časť 5.3).

Je vhodnejšie vyhnúť sa užívaniu Esozollu počas gravidity v rámci preventívneho opatrenia.

#### Dojčenie

Nie je známe, či sa ezomeprazol vylučuje do ľudského materského mlieka. Nie sú dostatočné informácie o účinkoch ezomeprazolu u novorodencov/dojčiat. Ezomeprazol sa preto počas dojčenia nemá podávať.

#### Fertilita

Štúdie na zvieratách s perorálne podávanou racemickou zmesou omeprazolu nepreukázali účinok na fertilitu.

### **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Ezomeprazol má mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Nežiaduce reakcie ako závrat a poruchy videnia sú menej časté (pozri časť 4.8). V prípade ich výskytu nemajú pacienti viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje.

### **4.8 Nežiaduce účinky**

#### Súhrn bezpečnostného profilu

Medzi najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie z klinických skúšaní (a tiež po uvedení lieku na trh) patria bolesť hlavy, bolesť brucha, hnačka a nauzea. Okrem toho je bezpečnostný profil podobný pre rôzne liekové formy, terapeutické indikácie, vekové skupiny a populácie pacientov. Nezistili sa žiadne nežiaduce reakcie súvisiace s dávkou.

#### Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Počas klinického skúšania s ezomeprazolom a po uvedení lieku na trh sa identifikovali alebo boli podozrenia na nasledovné nežiaduce reakcie. Frekvencia reakcií je klasifikovaná podľa konvencií MedDRA: veľmi časté ( $\geq 1/10$ ) časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), menej časté ( $\geq 1/1\,000$  až  $< 1/100$ ), zriedkavé ( $\geq 1/10\,000$  až  $< 1/1\,000$ ), veľmi zriedkavé ( $< 1/10\,000$ ), neznáme (nedá sa odhadnúť z dostupných údajov).

|                                                        | Časté                                                                                           | Menej časté                               | Zriedkavé                                                                     | Veľmi zriedkavé                                                                        | Neznáme                                                                                                             |
|--------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Poruchy krvi a lymfatického systému</b>             |                                                                                                 |                                           | leukopénia, trombocytopénia                                                   | agranulocytóza, pancytopenia                                                           |                                                                                                                     |
| <b>Poruchy imunitného systému</b>                      |                                                                                                 |                                           | hypersenzitívne reakcie, napr. horúčka, angioedém a anafylaktická reakcia/šok |                                                                                        |                                                                                                                     |
| <b>Poruchy metabolizmu a výživy</b>                    |                                                                                                 | periférny edém                            | hyponatrémia                                                                  |                                                                                        | hypomagnezémia, závažná hypomagnezémia môže korelovať s hypokalcémiou, hypomagnezémia môže tiež viesť k hypokalémii |
| <b>Psychické poruchy</b>                               |                                                                                                 | nespavosť                                 | agitácia, zmätenosť, depresia                                                 | agresia, halucinácie                                                                   |                                                                                                                     |
| <b>Poruchy nervového systému</b>                       | bolesť hlavy                                                                                    | závrat, parestézia, somnolencia           | porucha chuťového vnímania                                                    |                                                                                        |                                                                                                                     |
| <b>Poruchy oka</b>                                     |                                                                                                 |                                           | rozmazané videnie                                                             |                                                                                        |                                                                                                                     |
| <b>Poruchy ucha a labyrintu</b>                        |                                                                                                 | vertigo                                   |                                                                               |                                                                                        |                                                                                                                     |
| <b>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</b> |                                                                                                 |                                           | bronchospazmus                                                                |                                                                                        |                                                                                                                     |
| <b>Poruchy gastrointestinálneho traktu</b>             | bolesť brucha, zápcha, hnačka, flatulencia, nauzea/vracanie, glandulárne polypy fundu (benígne) | sucho v ústach                            | stomatitída, gastrointestinálna kandidóza                                     |                                                                                        | mikroskopická kolitída                                                                                              |
| <b>Poruchy pečene a žlčových ciest</b>                 |                                                                                                 | zvýšené hladiny pečeňových enzýmov        | hepatitída so žltáčkou alebo bez nej                                          | zlyhanie pečene, hepatálna encefalopatia u pacientov s už existujúcim ochorením pečene |                                                                                                                     |
| <b>Poruchy kože a podkožného tkaniva</b>               |                                                                                                 | dermatitída, pruritus, vyrážka, urtikária | alopécia, fotosenzitivita                                                     | multiformný erytém, Stevensov-Johnsonov syndróm, toxická epidermálna                   | subakútny kožný lupus erythematosus (pozri časť 4.4)                                                                |

|                                                                            |  |  |                                |                                                                                                |  |
|----------------------------------------------------------------------------|--|--|--------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
|                                                                            |  |  |                                | nekrolýza (TEN);<br>lieková reakcia s<br>eozinofiliou a<br>systémovými<br>príznakmi<br>(DRESS) |  |
| <b>Poruchy kostrového<br/>svalstva,<br/>spojivových tkanív a<br/>kostí</b> |  |  | artralgia,<br>myalgia          | svalová slabosť                                                                                |  |
| <b>Poruchy obličiek a<br/>močových ciest</b>                               |  |  |                                | intersticiálna<br>nefritída                                                                    |  |
| <b>Poruchy<br/>reprodukčného<br/>systému a prsníkov</b>                    |  |  |                                | gynekomastia                                                                                   |  |
| <b>Celkové poruchy a<br/>reakcie v mieste<br/>podania</b>                  |  |  | malátnosť,<br>nadmerné potením |                                                                                                |  |

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#)**.

**4.9 Predávkovanie**

S úmyselným predávkovaním existujú zatiaľ iba obmedzené skúsenosti. Príznaky popísané v súvislosti s dávkou 280 mg boli gastrointestinálne príznaky a slabosť. Podanie jednej dávky 80 mg ezomeprazolu nespôsobilo žiadne problémy. Nie je známe špecifické antidotum. Ezomeprazol sa v značnej miere viaže na bielkoviny v krvnej plazme a nemožno ho preto ľahko dialyzovať. V prípade predávkovania má byť liečba symptomatická s použitím všeobecných podporných opatrení.

**5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI****5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Liečivá pri poruchách acidity, inhibítory protónovej pumpy  
ATC kód: A02BC05

Ezomeprazol je S-izomér omeprazolu a znižuje sekréciu žalúdočnej kyseliny prostredníctvom špecificky cieleného mechanizmu účinku. Je to špecifický inhibítor kyselinovej pumpy v parietálnych bunkách. R- aj S-izomér omeprazolu majú podobnú farmakodynamickú aktivitu.

Mechanizmus účinku

Ezomeprazol je slabozásaditá látka, ktorá sa koncentruje a konvertuje na aktívnu formu v silne kyslom prostredí sekrečných kanálikov parietálnych buniek, kde inhibuje enzým  $H^+K^+-ATPázu$  - protónovú pumpu a inhibuje bazálnu a stimulovanú sekréciu kyseliny.

Farmakodynamické účinky

Po perorálnom podaní 20 mg alebo 40 mg ezomeprazolu nastupuje účinok do jednej hodiny. Po opakovanom podaní 20 mg ezomeprazolu raz denne počas piatich dní sa znižuje maximálny priemerný výdaj kyseliny po stimulácii pentagastrínom o 90 % (merané 6 – 7 hodín po podaní na piaty deň).

Po piatich dňoch perorálneho podávania ezomeprazolu v dávke 20 mg a 40 mg sa počas 24 hodín u symptomatických pacientov s GERD udržiava intragastrické pH nad hodnotou 4 v priemere 13 hodín (20 mg) a 17 hodín (40 mg). Podiel pacientov, u ktorých sa intragastrické pH udržiava nad hodnotou 4 aspoň počas 8, 12 a 16 hodín, bol po podaní dávky 20 mg ezomeprazolu 76 %, 54 % a 24 %, po podaní dávky ezomeprazolu 40 mg 97 %, 92 % a 56 %.

Ak použijeme AUC ako alternatívny parameter koncentrácie v plazme, je možné preukázať vzťah medzi inhibíciou sekrécie kyseliny a expozíciou.

Počas liečby antisekrečnými liekmi sa zvyšuje sérová hladina gastrínu ako odpoveď na zníženie sekrécie kyseliny. Zvýši sa tiež hladina CgA v dôsledku zníženej kyslosti žalúdka. Zvýšená hladina CgA môže interferovať s vyšetreniami na neuroendokrinné nádory.

Z dostupných uverejnených dôkazov vyplýva, že inhibítory protónovej pumpy sa majú vysadiť 5 dní až 2 týždne pred meraniami hladiny CgA. To má umožniť, aby sa hladiny CgA, ktoré by mohli byť po liečbe PPI umelo zvýšené, vrátili do referenčného rozsahu.

Počas dlhodobého podávania ezomeprazolu pozoroval zvýšený počet ECL (*enterochromaffin-like cells*) buniek, čo pravdepodobne súvisí so zvýšenou sérovou hladinou gastrínu.

Znížená žalúdočná acidita z akéhokoľvek dôvodu, vrátane inhibítorov protónovej pumpy, zvyšuje v žalúdku počet baktérií, ktoré sú normálne prítomné v gastrointestinálnom trakte. Liečba inhibítormi protónovej pumpy môže mať za následok mierne zvýšené riziko gastrointestinálnych infekcií spôsobených kmeňmi *Salmonella* a *Campylobacter*, u hospitalizovaných pacientov pravdepodobne aj *Clostridium difficile*.

#### Klinická účinnosť

Preukázalo sa, že ezomeprazol podávaný v dávke 20 mg je účinný pri liečbe častého pálenia záhy u jedincov, ktorým sa podáva jedna dávka za 24 hodín počas 2 týždňov. V dvoch multicentrických, randomizovaných, dvojitozaslepených, placebom kontrolovaných hlavných štúdiách bolo 234 jedincov s častým pálením záhy v anamnéze liečených 20 mg ezomeprazolu počas 4 týždňov. Príznaky spájané s refluxom žalúdočnej kyseliny (ako sú pálenie záhy a regurgitácia žalúdočnej kyseliny) sa hodnotili spätne počas 24 hodín. V oboch štúdiách bolo podávanie 20 mg ezomeprazolu v porovnaní s placebom významne lepšie pre primárny koncový ukazovateľ, úplné odznenie pálenia záhy, definovaný ako stav bez výskytu pálenia záhy počas uplynulých 7 dní pred poslednou návštevou (33,9 % – 41,6 % v porovnaní s placebom 11,9 % – 13,7 %, ( $p < 0,001$ )). Sekundárny koncový ukazovateľ úplného odznenia pálenia záhy, definovaný v karte pacienta ako žiadny výskyt pálenia záhy 7 po sebe nasledujúcich dní, bol štatisticky významný v 1. týždni (10,0 % – 15,2 % v porovnaní s placebom 0,9 % – 2,4 %,  $p = 0,014$ ,  $p < 0,001$ ), ako aj v 2. týždni (25,2 % – 35,7 % v porovnaní s placebom 3,4 % – 9,0 %,  $p < 0,001$ ).

Ostatné sekundárne koncové ukazovatele podporili primárny koncový ukazovateľ vrátane zmiernenia pálenia záhy počas 1. a 2. týždňa, percenta dní bez pálenia záhy počas celých 24 hodín v 1. a 2. týždni, priemernej závažnosti pálenia záhy v 1. a 2. týždni a času do prvého a trvalého vymiznutia pálenia záhy počas 24 hodín a počas noci v porovnaní s placebom. Približne u 78 % jedincov liečených 20 mg ezomeprazolu sa hlásilo prvé vymiznutie pálenia záhy počas prvého týždňa liečby v porovnaní s 52 % – 58 % pri placebe. Čas do trvalého vymiznutia pálenia záhy, definovaný ako 7 po sebe nasledujúcich dní odo dňa, keď sa pálenie záhy nezaznamenalo po prvýkrát, bol podstatne kratší v skupine, ktorej bol podávaný ezomeprazol v dávke 20 mg (39,7 % – 48,7 % do 14. dňa v porovnaní s placebom 11,0 % – 20,2 %). Medián času do prvého vymiznutia pálenia záhy počas noci bol 1 deň, štatisticky významný v porovnaní s placebom v jednej štúdii ( $p = 0,048$ ) a blížiaci sa k štatistickej významnosti v ostatných štúdiách ( $p = 0,069$ ). Okolo 80 % nocí bolo bez pálenia záhy počas celého obdobia a 90 % nocí bolo bez pálenia záhy v 2. týždni každej klinickej štúdie v porovnaní so 72,4 % – 78,3 % v prípade placeba. Hodnotenie vymiznutia pálenia záhy skúšajúcimi bolo v súlade s hodnotením jedincov a vykazovalo štatisticky významné rozdiely medzi ezomeprazolom (34,7 % – 41,8 %) a placebom (8,0 % – 11,4 %). Skúšajúci ďalej zistili, že

esomeprazol bol podstatne účinnejší ako placebo pri liečbe regurgitácie žalúdočnej kyseliny (58,5 % – 63,6 % v porovnaní s placebom 28,3 % – 37,4 %) počas 2. týždňa skúšania.

Podľa celkového zhodnotenia liečby pacientov (*Overall Treatment Evaluation* (OTE)) sa hlásilo zlepšenie stavu v 2. týždni u 78,0 % – 80,7 % pacientov liečených 20 mg esomeprazolu v porovnaní so 72,4 % – 78,3 % pacientov liečených placebom. Väčšina z pacientov hodnotila dôležitosť tejto zmeny ako dôležitú až veľmi dôležitú s ohľadom na ich každodenné aktivity (79 % – 86 % v 2. týždni).

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### Absorpcia

Esomeprazol nie je stabilný v kyslom prostredí a podáva sa perorálne vo forme obalených granúl, ktoré sa rozpúšťajú v čreve. Konverzia na R-izomér je *in vivo* zanedbateľná. Ezomeprazol sa absorbuje rýchlo, maximálne hladiny v plazme sa dosahujú približne 1 – 2 hodiny po podaní. Absolútna biologická dostupnosť je 64 % po jednorazovom podaní 40 mg a zvyšuje sa na 89 % po opakovanom podávaní raz denne. Zodpovedajúce hodnoty pre esomeprazol 20 mg sú 50 % a 68 %. Prijem potravy spomaľuje a znižuje absorpciu esomeprazolu, čo však nemá významný vplyv na účinok esomeprazolu na aciditu vo vnútri žalúdka.

### Distribúcia

Zdanlivý distribučný objem v rovnovážnom stave je u zdravých osôb približne 0,22 l/kg telesnej hmotnosti. Ezomeprazol sa viaže na plazmatické bielkoviny z 97 %.

### Biotransformácia

Esomeprazol sa úplne metabolizuje systémom cytochrómu P450 (CYP). Prevažná časť metabolizmu esomeprazolu je závislá na polymorfnom CYP2C19, ktorý je zodpovedný za tvorbu hydroxy- a demetyl- metabolitov esomeprazolu. Zvyšná časť závisí od ďalšej špecifickej izoformy, CYP3A4, ktorá je zodpovedná za tvorbu esomeprazol sulfónu, hlavného metabolitu nachádzajúceho sa v plazme.

### Eliminácia

Parametre, uvedené nižšie, sú najmä odrazom farmakokinetiky u osôb s funkčným enzýmom CYP2C19, silných metabolizérov.

Celkový plazmatický klírens je okolo 17 l/hod po jednorazovom podaní a okolo 9 l/hod po opakovanom podaní. Eliminačný polčas z plazmy po opakovanom podaní jednej dávky denne je okolo 1,3 hod. Ezomeprazol sa medzi jednotlivými dávkami úplne vylúči z plazmy, pri podávaní raz denne sa neprejavuje tendencia ku kumulácii. Hlavné metabolity esomeprazolu nemajú žiaden účinok na sekréciu žalúdočnej kyseliny. Takmer 80 % perorálne podanej dávky esomeprazolu sa vylúči vo forme metabolitov do moču, zvyšok do stolice. V moči sa zistí menej ako 1 % pôvodného liečiva.

### Linearita/nelinearita

Farmakokinetika esomeprazolu bola sledovaná pri dávkach do 40 mg podávaných dvakrát denne. Plocha pod krivkou časovej závislosti plazmatických koncentrácií sa po opakovanom podaní esomeprazolu zväčšuje. Toto zväčšenie je závislé na dávke a vedie k nelineárnej závislosti medzi dávkou a AUC po opakovanom podaní. Táto časová a dávková závislosť je dôsledkom zníženia metabolizmu prvého prechodu a systémového klírensu, pravdepodobne spôsobených inhibíciou enzýmu CYP2C19 esomeprazolom, resp. jeho sulfónovým metabolitom.

### Osobitné skupiny pacientov

#### Slabí metabolizéri

Približne  $2,9 \pm 1,5$  % populácie chýba funkčný enzým CYP2C19 a nazývajú sa slabí metabolizéri. U týchto osôb je metabolizmus esomeprazolu pravdepodobne katalyzovaný hlavne CYP3A4. Po opakovanom podaní esomeprazolu v dávke 40 mg raz denne bola u slabých metabolizérov priemerná plocha pod krivkou časovej závislosti plazmatických koncentrácií približne o 100 % väčšia ako

u osôb s funkčným enzýmom CYP2C19 (silní metabolizéri). Priemerné maximálne plazmatické koncentrácie boli vyššie asi o 60 %.

Tieto zistenia nemajú žiadny význam pre dávkovanie lieku.

#### Pohlavie

Po jednorazovej dávke 40 mg ezomeprazolu je priemerná plocha pod krivkou časovej závislosti plazmatických koncentrácií približne o 30 % vyššia u žien ako u mužov. Po opakovanom podávaní jedenkrát denne sa rozdiely medzi pohlaviami neukázali. Tieto zistenia nemajú žiadny význam pre dávkovanie ezomeprazolu.

#### Porucha funkcie pečene

U pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie pečene môže byť narušený metabolizmus ezomeprazolu. U pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene je rýchlosť metabolizmu znížená, čo vedie k zdvojnásobeniu plochy pod krivkou časovej závislosti plazmatických koncentrácií ezomeprazolu. Preto sa u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene nemajú prekračovať maximálne dávky 20 mg. Ezomeprazol, ani jeho hlavné metabolity, nevykazujú pri podávaní jednej dávky denne žiadnu tendenciu ku kumulácii v organizme.

#### Porucha funkcie obličiek

U pacientov s poruchou funkcie obličiek neboli vykonané žiadne štúdie. Keďže obličky sú zodpovedné za vylučovanie metabolitov ezomeprazolu, nie však za vylučovanie materskej látky, u pacientov s poruchou funkcie obličiek sa neočakávajú zmeny metabolizmu ezomeprazolu.

#### Starší pacienti (vo veku $\geq 65$ rokov)

U starších osôb (vo veku 71 – 80 rokov) sa metabolizmus ezomeprazolu významne nemení.

### **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity, karcinogénneho potenciálu a reprodukčnej toxicity a vývinu neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí. Nežiaduce reakcie, ktoré neboli pozorované v klinických skúšaníach, ale boli pozorované u zvierat pri expozíciách podobných klinickým a s možným významom pre klinické použitie, boli tieto:

Štúdie karcinogenity na potkanoch s racemickou zmesou preukázali hyperpláziu žalúdočných ECL buniek a karcinoidy. Tieto účinky na žalúdok potkanov sú dôsledkom trvalej a výraznej hypergastrinémie vyvolanej zníženou tvorbou žalúdočnej kyseliny a pozorujú sa po dlhodobom podávaní inhibítorov sekrécie žalúdočnej kyseliny potkanom.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

#### Jadro kapsúl (pelety):

cukor, zrnený (sacharóza a kukuričný škrob)

povidón K30

laurylsíran sodný

polyvinylalkohol

oxid titaničitý (E171)

makrogol 6000

makrogol 3000

mastenec (E553b)

uhličitan horečnatý, zásaditý, ťažký

polysorbát 80 (E433)

kyselina metakrylová s etylakrylátom (1:1), kopolymér, 30 % disperzia

#### Telo kapsuly:

želatína  
oxid titaničitý (E171)  
červený oxid železitý (E172)

## 6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

## 6.3 Čas použiteľnosti

2 roky

## 6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Blistrové balenie zložené z OPA/Alu/PE + DES film/Alu fólia

Tento liek nevyžaduje žiadne špeciálne teplotné podmienky na uchovávanie.  
Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

Blistrové balenie zložené z OPA/Alu/PVC/Alu fólia

Uchovávajte pri teplote do 30 °C.  
Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

## 6.5 Druh obalu a obsah balenia

Blistrové balenie (OPA/Alu/PE + DES film/Alu fólia): 7 a 14 tvrdých gastrorezistentných kapsúl, v škatulke.

Blistrové balenie (OPA/Alu/PVC/Alu fólia): 7 a 14 tvrdých gastrorezistentných kapsúl, v škatulke.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

## 6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Žiadne zvláštne požiadavky na likvidáciu.  
Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

## 7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

## 8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

09/0062/22-S

## 9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 22. marca 2022

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

07/2025

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Štátneho ústavu pre kontrolu liečiv ([www.sukl.sk](http://www.sukl.sk)).