

1. ДӘРІЛІК ПРЕПАРАТТЫҢ АТАУЫ

Помпезо, 40 мг, инъекция үшін ерітінді дайындауға арналған лиофилизацияланған ұнтақ

2. САПАЛЫҚ ЖӘНЕ САНДЫҚ ҚҰРАМЫ

2.1. Жалпы сипаттамасы

Эзомепразол

2.2 Сапалық және сандық құрамы

Бір құтының ішінде

белсенді зат - эзомепразол 40 мг (42.5 мг натрий эзомепразолына баламалы).

Қосымша заттардың толық тізімін 6.1-тармақтан қараңыз.

3. ДӘРІЛІК ТҮРІ

Инъекция үшін ерітінді дайындауға арналған лиофилизацияланған ұнтақ

Ақ түсті лиофилизацияланған ұнтақ.

Қалпына келтірілген ерітінді. Мөлдір түссіз немесе ашық сары түсті ерітінді.

4. КЛИНИКАЛЫҚ ДЕРЕКТЕР

4.1 Қолданылуы

Инъекцияға және инфузияға арналған Помпезо препараты ересектерде:

- пероральді қабылдау мүмкін болмаған кезде асқазанның антисекрециялық емі, мысалы:
 - эзофагиті және/немесе ауыр рефлюкс симптомдары бар пациенттерде гастроэзофагеальді рефлюкс ауруы (ГЭРА);
 - қабынуға қарсы стероидты емес препараттар (ҚҚСП) қабылдаумен байланысты асқазанның ойық жараларының жазылуы;
 - қауіп тобына жататын пациенттерде ҚҚСП қолданумен байланысты асқазан және он екі елі ішек ойық жараларының профилактикасы.
- асқазанның немесе он екі елі ішектің ойық жарасынан жедел қан кету кезінде емдік эндоскопиядан кейін қайта қан кетудің алдын алу үшін қолданылады.

Инъекцияға және инфузияға арналған Помпезо препараты 1-18 жастағы балалар мен жасөспірімдерде:

- пероральді қабылдау мүмкін болмаған кезде асқазанның антисекрециялық емі, мысалы:
 - эрозиялық рефлюкс эзофагиті және/немесе ауыр рефлюкс симптомдары бар пациенттердегі ГЭРА.

4.2 Дозалау режимі және қолдану тәсілі

Дозалау режимі

Ересектер

Пероральді қабылдау мүмкін болмаған кезде асқазанның антисекрециялық емі

Пероральді ем жүргізу мүмкін болмаған жағдайда Помпезо препаратын парентеральді түрде тәулігіне 1 рет 20-40 мг дозада қолдануға болады. Рефлюкс-эзофагиті бар пациенттерге препаратты тәулігіне 1 рет 40 мг дозада тағайындайды. Рефлюкс ауруының симптомдарын емдеу үшін Помпезо препараты тәулігіне 1 рет 20 мг дозада қолданылады.

ҚҚСП қабылдаумен байланысты асқазанның ойық жаралары жазылуы үшін препараттың әдеттегі дозасы күніне бір рет 20 мг құрайды. ҚҚСП қолданумен байланысты асқазан және он екі елі ішек ойық жараларының профилактикасы үшін қауіп тобына жататын пациенттерде препаратты тәулігіне бір рет 20 мг қабылдау керек.

Әдетте, вена ішіне енгізу түрімен емдеу кезеңі қысқа болады және пациентті препаратты пероральді қабылдауға мүмкіндігінше жылдам ауыстыру керек.

Асқазан мен он екі елі ішектің ойық жараларынан қайта қан кетудің алдын алу

Асқазанның немесе он екі елі ішектің ойық жарасынан жедел қан кетудің емдік эндоскопиясынан кейін препараттың дозасы 80 мг құрайды, оны 30 минут ішінде кейіннен 3 күн (72 сағат) бойы 8 мг/сағ үздіксіз вена ішіне инфузия түрінде енгізеді.

Парентеральді ем аяқталғаннан кейін қышқыл секрециясын одан әрі басу үшін препаратты пероральді қабылдауға ауыстыру қажет.

Қолдану тәсілі

Қолданар алдында ерітіндіні дайындау жөніндегі нұсқаулықты "Ерітіндіні дайындау" бөлімінен қараңыз.

Инъекция

40 мг доза: 5 мл дайындалған ерітінді (8 мг/мл) вена ішіне кемінде 3 минут бойы енгізіледі.

20 мг доза: 2,5 мл немесе дайындалған ерітіндінің жартысы (8 мг/мл) вена ішіне кем дегенде 3 минут бойы енгізіледі. Ерітіндінің пайдаланылмаған қалдықтары утилизациялануы керек.

Инфузия

40 мг доза: дайындалған ерітінді 10-30 минут бойы вена ішіне инфузия түрінде енгізіледі.

20 мг доза: дайындалған ерітіндінің жартысы 10-30 минут бойы вена ішіне инфузия түрінде енгізіледі. Ерітіндінің пайдаланылмаған қалдықтары утилизациялануы керек.

Болюстік доза 80 мг: дайындалған ерітінді 30 минут бойы вена ішіне инфузия түрінде енгізіледі.

8 мг/сағ доза: дайындалған ерітінді 71,5 сағат ішінде вена ішіне ұзартылған инфузия түрінде енгізіледі (есептелген инфузия жылдамдығы 8 мг/сағ құрайды). Дайындалған ерітіндінің сақтау мерзімін "Ерітіндіні дайындау" қараңыз.

Пациенттердің ерекше топтары

Бүйрек функциясының бұзылуы

Бүйрек функциясы бұзылған пациенттерде Помпезо препаратының дозасын түзету талап етілмейді. Бүйрек функциясының ауыр жеткіліксіздігі бар пациенттерде препаратты қолданудың шектеулі тәжірибесіне байланысты осындай пациенттерді емдеу кезінде сақ болу керек (5.2-бөлімді қараңыз).

Бауыр функциясының бұзылуы

ГЭРА: жеңіл және орташа ауырлықтағы бауыр функциясы бұзылған пациенттерде Помпезо препаратының дозасын түзету қажет емес. Бауыр функциясының ауыр бұзылуы бар пациенттерде препараттың ең жоғары тәуліктік дозасы 20 мг құрайды (5.2-бөлімді қараңыз).

Ойық жарадан қан кету: жеңіл және орташа ауырлық дәрежедегі бауыр функциясы бұзылған пациенттерде Помпезо препаратының дозасын түзету талап етілмейді. Бауыр функциясының ауыр бұзылуы бар пациенттерде 80 мг препараттың бастапқы болюстік дозасын инфузия түрінде енгізгеннен кейін 71,5 сағат ішінде кейіннен ұзартылған 4 мг/сағ вена ішіне инфузияға өту ұсынылады (5.2-бөлімді қараңыз).

Егде жастағы пациенттер

Егде жастағы пациенттерде Помпезо препаратының дозасын түзету талап етілмейді.

Педиатриялық популяция

Дозалау

1-18 жас аралығындағы балалар мен жасөспірімдер

Пероральді қабылдау мүмкін болмаған кезде асқазанның антисекрециялық емі

Помпезо препаратымен пероральді ем жүргізу мүмкін болмаған кезде ГЭРА емдеудің толық кезеңінің бір бөлігі ретінде тәулігіне 1 рет парентеральді түрде қолданылуы мүмкін (кестедегі дозаларды қараңыз).

Әдетте, вена ішіне енгізу түрімен емдеу кезеңі қысқа болады және пациентті препаратты пероральді қабылдауға мүмкіндігінше жылдам ауыстыру керек.

Вена ішіне енгізу тәсілі кезінде эзомепразолдың ұсынылатын дозалары

Жас тобы	Эрозиялық рефлюкс эзофагитін емдеу	ГЭРА симптоматикалық емі
1-11 жас	Дене салмағы < 20 кг: Тәулігіне бір рет 10 мг	Тәулігіне бір рет 10 мг

	Дене салмағы ≥ 20 кг: Тәулігіне бір рет 10 мг немесе 20 мг	
12-18 жас	Тәулігіне бір рет 40 мг	Тәулігіне бір рет 20 мг

Қолдану тәсілі

Қолданар алдында ерітіндіні дайындау жөніндегі нұсқаулықты "Ерітіндіні дайындау" бөлімінен қараңыз.

Инъекция

40 мг доза: 5 мл дайындалған ерітінді (8 мг/мл) вена ішіне кемінде 3 минут бойы енгізіледі.

20 мг доза: 2,5 мл немесе дайындалған ерітіндінің жартысы (8 мг/мл) вена ішіне кем дегенде 3 минут бойы енгізіледі. Ерітіндінің пайдаланылмаған қалдықтары утилизациялануы керек.

10 мг доза: 1,25 мл дайындалған ерітінді (8 мг/мл) вена ішіне кемінде 3 бойы енгізіледі. Ерітіндінің пайдаланылмаған қалдықтары утилизациялануы керек.

Инфузия

40 мг доза: дайындалған ерітінді 10-30 минут бойы вена ішіне инфузия түрінде енгізіледі.

20 мг доза: дайындалған ерітіндінің жартысы 10-30 минут бойы вена ішіне инфузия түрінде енгізіледі. Ерітіндінің пайдаланылмаған қалдықтары утилизациялануы керек.

10 мг доза: дайындалған ерітіндінің төрттен бір бөлігі 10-30 минут бойы вена ішіне инфузия түрінде енгізіледі. Ерітіндінің пайдаланылмаған қалдықтары утилизациялануы керек.

Ерітіндіні дайындау

Қолданар алдында дайындалған ерітіндіні механикалық қосылыстардың болмау және түсінің өзгеру тұрғысынан көзбен бағалау керек. Тек мөлдір ерітіндіні қолдануға болады. Бір рет пайдалануға арналған. Дайындалған ерітіндіні дайындалғаннан кейін бірден қолданады.

Егер барлық дайындалған ерітінді қолдану үшін талап етілмесе, ерітіндінің пайдаланылмаған қалдықтары жергілікті талаптарға сәйкес утилизациялануы тиіс.

Дайындалған ерітіндінің химиялық және физикалық тұрақтылығы 12 сағат ішінде 25°C температурада көрсетілді. Микробиологиялық тұрғыдан дайындалған ерітіндіні дайындалғаннан кейін бірден қолдану керек.

40 мг инъекция

Инъекцияға арналған ерітінді (8 мг/мл) ішінде 40 мг эзомепразол бар құтыға вена ішіне енгізуге арналған 5 мл 0,9% натрий хлориді ерітіндісін қосу жолымен дайындалады.

Инъекцияға дайындалған ерітінді мөлдір түссіз немесе ашық сары ерітінді болып табылады.

40 мг инфузия

Инфузиялық ерітінді бір құтының ішіндегісін 40 мг эзомепразолмен вена ішіне енгізуге арналған 0,9% натрий хлориді ерітіндісінің 100 мл-де еріту арқылы дайындалады.

80 мг инфузия

Инфузиялық ерітінді екі құтының ішіндегісін 40 мг эзомепразолмен вена ішіне енгізуге арналған 0,9% натрий хлориді ерітіндісінің 100 мл-де еріту арқылы дайындалады.

Дайындалған инфузиялық ерітінді мөлдір түссіз немесе ашық сары ерітінді болып табылады.

4.3 Қолдануға болмайтын жағдайлар

- белсенді затқа, бензимидазолдарға немесе 6.1-бөлімде атап көрсетілген препараттың қосымша заттарының кез келгеніне аса жоғары сезімталдық;
- нелфинавирмен бір мезгілде қолдану (4.5-бөлімді қараңыз).

4.4 Айрықша нұсқаулар және қолдану кезіндегі сақтық шаралары

Кез келген үрейлі симптомдар (мысалы, дене салмағының айтарлықтай өздігінен жоғалуы, қайтадан құсу, дисфагия, қан аралас құсу, мелена) болған кезде, сондай-ақ асқазанның ойық жарасы бар болғанда немесе асқазанның ойық жарасына күдік туындаған кезде қатерлі жаңа түзілімнің болуын болдырмау керек, өйткені Помпезо препаратымен емдеу симптомдарды бәсеңдетуге және диагноз қоюды кейінге қалдыруға әкелуі мүмкін.

Ұзақ мерзімді емдеу

Ұзақ емделуде жүрген пациенттер (әсіресе емдеу ұзақтығы 1 жылдан асатын пациенттер) тұрақты бақылауда болуы тиіс.

Талап бойынша емдеу

Талап бойынша ем алатын пациенттер ауру симптомдарының сипаты өзгерген жағдайда емдеуші дәрігерге қаралу қажеттігі туралы хабардар етілуі тиіс.

Helicobacter pylori эрадикациясы

Helicobacter pylori эрадикациясы үшін эзомепразолды қолданған кезде үш еселік ем компоненттерінің әлеуетті дәрілік өзара әрекеттесуін назарға алу керек.

Кларитромицин СҮР3А4 күшті тежегіші болып табылады, сондықтан цизаприд сияқты СҮР3А4 изоферментімен метаболизденетін басқа препараттармен бір мезгілде ем алатын пациенттерде үш есе ем қолданған кезде кларитромициннің қолдануға болмайтын жағдайлары мен дәрілермен өзара әрекеттесуін ескеру керек.

Асқазан-ішек инфекциялары

Протонды помпа тежегіштерімен (ППТ) емдеу *Salmonella* және *Campylobacter* туындататын асқазан-ішек инфекцияларының пайда болу қаупінің шамалы артуына әкеп соғуы мүмкін (5.1-бөлімді қараңыз).

В₁₂ дәруменінің сіңірілуі

Эзомепразол, қышқылдықты төмендететін барлық препараттар сияқты, гипо- және ахлоргидрия салдарынан В₁₂ дәруменінің (цианокобаламин) сіңуін төмендетуі мүмкін. Мұны ұзақ ем кезінде дене көлемі төмендеген пациенттерге немесе В₁₂ дәрумені сіңірілуінің төмендеу қаупі факторларына ескерген жөн.

Гипомагниемия

Эзомепразол сияқты ППТ қабылдайтын пациенттерде кемінде үш ай бойы, ал көп жағдайда бір жыл бойы айқын гипомагниемия туралы хабарланды. Шаршау, тетания, делирий, құрысулар, бас айналу және қарыншалық аритмия сияқты гипомагниемияның ауыр көріністері байқалуы мүмкін, бірақ бұл симптомдар байқалмай басталуы мүмкін және оларды өткізіп алуға болады. Көп жағдайда гипомагниемия байқалған пациенттердің жағдайы магниймен алмастырушы емнен және ППТ емдеуді тоқтатқаннан кейін жақсарды. Ұзақ мерзімді емделуден күтілетін немесе гипомагниемияны туындатуы мүмкін дигоксинмен немесе дәрілік заттармен ППТ алатын пациенттер үшін (мысалы, диуретиктер) медицина қызметкерлері ППТ-ны емдеуді бастамас бұрын және емдеу кезінде мезгіл-мезгіл магний деңгейін өлшеу мүмкіндігін қарастыруы керек.

Сыну қаупі

ППТ, әсіресе егер олар жоғары дозада және ұзақ уақыт (>1 жыл) аралығында қолданылса, негізінен егде жастағы адамдарда немесе басқа танылған қауіп факторлары бар болғанда, орган жіліктің, білезіктің, омыртқаның сыну қаупін шамалы арттыруы мүмкін. Бақылау зерттеулері көрсеткендей, ППТ сынудың жалпы қаупін 10-40% арттыруы мүмкін. Қауіптің артуы басқа қауіп факторларына байланысты болуы мүмкін. Остеопороз қаупі бар пациенттер қолданыстағы клиникалық нұсқауларға сәйкес күтім алуы керек және D дәрумені мен кальцийді жеткілікті мөлшерде қабылдауы керек.

Жеделге жуық терінің қызыл жегісі (SCLE)

ППТ қолдану SCLE-нің өте сирек кездесетін жағдайларымен байланысты. Егер зақымданулар пайда болса, әсіресе терінің күн тиетін ашық жерлерінде және егер олар артралгиямен қатар жүрсе, пациент дереу медициналық көмекке жүгінуі керек және

медицина қызметкері Помпезо препаратын қабылдауды тоқтату мүмкіндігін қарастыруы керек. Алдында ППТ-мен жүргізілген емдеуден кейін SCLE басқа ППТ-мен бірге SCLE қаупін арттыруы мүмкін.

Басқа дәрілік препараттармен біріктіру

Эзомепразолды атазанавирмен бірге енгізу ұсынылмайды (4.5-бөлімді қараңыз).

Егер атазанавирдің ППТ-мен біріктірілуі сөзсіз деп болжанса, атазанавирдің дозасын 100 мг ритонавирден 400 мг-ға дейін арттырумен бірге мұқият клиникалық мониторинг жүргізу ұсынылады; 20 мг эзомепразол дозасын асырмау керек.

Эзомепразол CYP2C19 тежегіші болып табылады. Емдеу басталғаннан кейін немесе эзомепразолмен емдеу аяқталғаннан кейін CYP2C19 арқылы метаболизденетін дәрілік заттармен өзара әрекеттесу мүмкіндігін қарастыру керек. Клопидогрел мен эзомепразол арасында өзара әрекеттесу байқалады (4.5-бөлімді қараңыз). Бұл өзара әрекеттесудің клиникалық маңызы түсініксіз. Сақтық шарасы ретінде эзомепразол мен клопидогрелді бір мезгілде қолданудан аулақ болу керек.

Эзомепразолды талап бойынша ем ретінде қолданған кезде қан плазмасындағы эзомепразол концентрациясының өзгеруі салдарынан басқа дәрілік препараттармен өзара әрекеттесудің ықтималды нәтижелерін ескеру керек (4.5-бөлімді қараңыз).

Терінің ауыр жағымсыз реакциялары

Эзомепразолды өте сирек жағдайларда пайдалану кезінде пациенттің өміріне қауіп төндіруі мүмкін мультиформалы эритеманы (EM), Стивенс-Джонсон синдромын (SJS), уытты эпидермальді некролизді (TEN), эозинофилиямен және жүйелі симптомдармен (DRESS) дәрілік реакцияны қоса алғанда, терінің ауыр жағымсыз реакцияларының дамуы туралы хабарланды.

Пациенттерге терінің ауыр реакцияларының (EM/SJS/TEN/DRESS) белгілері мен симптомдары туралы және оларға кез келген сипатты белгілері немесе симптомдары пайда болған кезде емдеуші дәрігерге дереу медициналық көмекке жүгіну қажеттігі туралы хабардар етілуі тиіс.

Терінің ауыр жағымсыз реакцияларының белгілері немесе симптомдары пайда болған кезде препаратты қолдануды дереу тоқтатып, қажет болған жағдайда пациенттерге тиісті ем/мұқият мониторинг жүргізу керек. EM/SJS/TEN/DRESS бар пациенттерде препаратпен емдеуді қайта бастауға болмайды.

Зертханалық зерттеулердің нәтижелеріне әсері

Хромогранин А (CgA) жоғары деңгейі нейроэндокринді ісіктерді анықтау бойынша зертханалық зерттеулердің нәтижелеріне әсер етуі мүмкін. Бұл әсерді болдырмау үшін эзомепразолмен емдеуді CgA деңгейін өлшеу алдында кемінде 5 күн бұрын тоқтату керек (5.1-бөлімді қараңыз). Егер бастапқы өлшеуден кейін CgA және гастрин деңгейлері референс мәндеріне қайтарылмаса, өлшеулерді ППТ емдеуді тоқтатқаннан кейін 14 күннен кейін қайталау керек.

Бүйрек функциясының бұзылуы

Бүйрек функциясы бұзылған пациенттерде Помпезо препаратының дозасын түзету талап етілмейді. Бүйрек функциясының ауыр жеткіліксіздігі бар пациенттерде препаратты қолданудың шектеулі тәжірибесіне байланысты осындай пациенттерді емдеу кезінде сақ болу керек.

Бауыр функциясының бұзылуы

ГЭРА: жеңіл және орташа ауырлықтағы бауыр функциясы бұзылған пациенттерде Помпезо препаратының дозасын түзету қажет емес. Бауыр функциясының ауыр бұзылуы бар пациенттерде препараттың ең жоғары тәуліктік дозасы 20 мг құрайды.

Ойық жарадан қан кету: жеңіл және орташа ауырлық дәрежедегі бауыр функциясы бұзылған пациенттерде Помпезо препаратының дозасын түзету талап етілмейді. Бауыр функциясының ауыр бұзылуы бар пациенттерде 80 мг препараттың бастапқы болжостық дозасын инфузия түрінде енгізгеннен кейін 71,5 сағат ішінде кейіннен ұзартылған 4 мг/сағ вена ішіне инфузияға өту ұсынылады.

Қосымша заттар

Препарат құрамында құтыға 1 ммольден аз (23 мг) натрий бар, яғни мәні бойынша "құрамында натрий жоқ".

4.5 Басқа дәрілік препараттармен өзара әрекеттесуі және өзара әрекеттесудің басқа түрлері

Эзомепразолдың басқа дәрілік препараттардың фармакокинетикасына әсері

Протеаза тежегіштері

Омепразол кейбір протеаза тежегіштерімен өзара әрекеттесетіні хабарланды. Бұл өзара әрекеттесудің клиникалық маңыздылығы мен механизмдері белгісіз. Омепразолмен емдеу кезінде асқазанның рН-ның жоғарылауы протеаза тежегіштерінің сінуін өзгертуі мүмкін. СҮР2С19 тежелуі өзара әрекеттесудің тағы бір мүмкін механизмі болып табылады.

Атазанавир мен нелфинавир омепразолмен бір мезгілде қабылданған жағдайларда, осы препараттардың қан сарысуындағы концентрациясының төмендеуі байқалды, сондықтан оларды омепразолмен бірге қолдану және бір мезгілде тағайындау ұсынылмайды. Дені сау еріктілерде омепразолды (тәулігіне бір рет 40 мг) 300 мг атазанавирмен/100 мг ритонавирмен бірге қолдану атазанавир экспозициясының едәуір төмендеуіне ("концентрация-уақыт" қисығының астындағы ауданның (AUC), ең жоғары (C_{max}) және ең төмен (C_{min}) концентрациялардың шамамен 75% - ға) әкелді. Атазанавир дозасын 400 мг-ға дейін арттыру омепразолдың атазанавир экспозициясына әсерін өтемеді. Дені сау еріктілерде омепразолды (тәулігіне бір рет 20 мг) 400 мг атазанавирмен /100 мг ритонавирмен бірге қолдану тәулігіне бір рет 20 мг омепразолсыз тәулігіне бір рет 300 мг атазанавирді/100 мг ритонавирді тағайындаған кезде байқалатын экспозициямен салыстырғанда атазанавир экспозициясының шамамен 30% - ға төмендеуіне әкелді. Омепразолды (тәулігіне бір рет 40 мг) бірге қолдану AUC, C_{max} және C_{min} орташа мәнінің нелфинавирдің 36-39% - ға төмендеуіне әкелді, ал фармакологиялық белсенді М8 метаболиті үшін AUC, C_{max} және C_{min} орташа мәні 75-92% - ға төмендеді. Омепразол мен эзомепразолдың ұқсас фармакодинамикалық әсерлері мен фармакокинетикалық қасиеттеріне байланысты эзомепразолды атазанавирмен бір мезгілде қолдану ұсынылмайды (4.4-бөлімді қараңыз) және эзомепразолды нелфинавирмен бір мезгілде тағайындауға болмайды (4.3-бөлімді қараңыз).

Саквинавир үшін (ритонавирмен бір мезгілде тағайындағанда) омепразолмен (тәулігіне бір рет 40 мг) бір мезгілде қолданғанда оның қан сарысуындағы концентрациясының жоғарылауы (80-100%) туралы хабарланған. Тәулігіне бір рет 20 мг омепразолмен емдеу дарунавирдің (ритонавирмен бір мезгілде тағайындау кезінде) және ампренавирдің (ритонавирмен бір мезгілде тағайындау кезінде) экспозициясына әсер етпеді. Тәулігіне бір рет 20 мг эзомепразолмен емдеу ампренавирдің экспозициясына әсер етпеді (ритонавирмен бірге және бір мезгілде тағайындаусыз). Тәулігіне бір рет 40 мг омепразолмен емдеу лопинавир экспозициясына әсер етпеді (ритонавирмен бір мезгілде тағайындағанда).

Метотрексат

ППТ-мен бірге қолдану кейбір пациенттерде метотрексат концентрациясын арттырады деп хабарланды. Метотрексаттың жоғары дозаларын қабылдаған жағдайда эзомепразолмен емдеуді уақытша тоқтату қажет болуы мүмкін.

Такролимус

Эзомепразолмен бір мезгілде тағайындау қан сарысуындағы такролимус концентрациясын арттыратыны хабарланды. Такролимус концентрациясына, сондай-ақ бүйрек функциясына (креатинин клиренсі) күшейтілген мониторинг жүргізу және қажет болған жағдайда такролимус дозасын түзету керек.

Сіңірілуі рН-ға байланысты дәрілік заттар

Эзомепразолмен және басқа ППТ-мен емдеу аясында асқазан сөлінің қышқылдығын басу сіңірілуі асқазан рН мәндеріне байланысты препараттар сіңірілуінің төмендеуіне немесе ұлғаюына әкелуі мүмкін. Асқазандағы қышқылдық секрецияны төмендететін

басқа препараттар сияқты, кетоконазол, итраконазол және эрлотиниб сияқты препараттардың сіңуі төмендеуі мүмкін, ал эзомепразолмен емдеу кезінде дигоксиннің сіңуі жоғарылауы мүмкін. Дені сау еріктілерде омепразолды (күніне 20 мг) және дигоксинді бірге қабылдау дигоксиннің биожегімділігін 10% - ға (он еріктінің екеуінде 30% - ға дейін) арттырады. Дигоксиннің уыттылығы туралы сирек хабарланды. Алайда, егде жастағы пациенттерде жоғары дозаларда эзомепразолды тағайындағанда сақ болу керек. Содан кейін дигоксиннің емдік дәрілік мониторингін күшейту керек.

СYP2C19 метаболизденетін дәрілік заттар

Эзомепразол оның метаболизміне қатысатын негізгі СYP2C19 ферментін тежейді. Эзомепразолды диазепам, циталопрам, имипрамин, кломипрамин, фенитоин сияқты СYP2C19 метаболизміне қатысатын басқа препараттармен бірге қолдану осы препараттардың плазмадағы концентрациясының жоғарылауына алып келуі және дозаны төмендетуді талап етуі мүмкін. Эзомепразолдың вена ішіне үлкен дозаларды (80 мг + 8 мг/сағ) енгізу кезіндегі *in vivo* өзара әрекеттесуін зерттеу жүргізілген жоқ. Эзомепразолдың СYP2C19 метаболизденетін дәрілік заттарға әсері препаратты вена ішіне енгізген кезде анағұрлым айқын болуы мүмкін, сондықтан жағымсыз реакцияларды уақтылы анықтау мақсатында пациенттерді вена ішіне енгізген сәттен бастап 3 күн ішінде мұқият бақылау керек.

Диазепам

Бір мезгілде 30 мг эзомепразолды пероральді қабылдау СYP2C19 диазепам субстратының клиренсінің 45% - ға төмендеуіне әкеледі.

Фенитоин

40 мг эзомепразол мен фенитоинді бір мезгілде пероральді қабылдау эпилепсиясы бар пациенттерде қан плазмасындағы фенитоин деңгейінің 13% - ға жоғарылауына әкеледі. Эзомепразолмен ем тағайындау немесе тоқтату кезінде қан плазмасындағы фенитоин концентрациясын бақылау ұсынылады.

Вориконазол

Омепразолды (тәулігіне 1 рет 40 мг) қабылдау C_{max} және AUC_T вориконазолдың (СYP2C19 субстраты) 15%-ға және тиісінше 41%-ға ұлғаюына әкеледі.

Цилостазол

Омепразол, эзомепразол сияқты, СYP2C19 тежегіштері ретінде әрекет етеді. Дені сау еріктілердің 40 мг дозада омепразолды қолдануы цилостазол үшін C_{max} және AUC 18%-ға және сәйкесінше 26%-ға, ал оның белсенді метаболиттерінің бірі үшін сәйкесінше 29%-ға және 69%-ға артуына әкелді.

Цизаприд

Дені сау еріктілерде цизапридпен 40 мг эзомепразолды бір мезгілде пероральді тағайындау плазмадағы AUC 32% - ға ұлғаюына және жартылай шығарылу кезеңінің ($T_{1/2}$) 31% - ға ұлғаюына әкелді, бірақ бұл ретте қан плазмасындағы C_{max} цизапридтен айтарлықтай ұлғаю болған жоқ. ЭКГ-дағы QT орташа ұзартылған аралығы монотерапия режимінде цизапридті қабылдағаннан кейін байқалды, ол кейіннен эзомепразолмен біріктіріп цизапридті тағайындау кезінде ұлғаймады.

Варфарин

Клиникалық зерттеуде варфарин қабылдаған пациенттерде 40 мг эзомепразолды біріктіріп пероральді қолдану коагуляция уақыты рұқсат етілген шекте қалғанын көрсетті. Алайда, эзомепразолды пероральді қолданудың постмаркетингтік тәжірибесі эзомепразол мен варфаринді бір мезгілде қолданған кезде халықаралық қалыптасқан қатынастың (ХҚК) клиникалық тұрғыдан елеулі жоғарылауының бірнеше жекелеген жағдайлары туралы куәландырады. Эзомепразолмен және варфаринмен немесе кумариннің басқа да туындыларымен бір мезгілде емдеудің басында және соңында ХҚК мониторингін жүргізу ұсынылады.

Клопидогрел

Дені сау еріктілердің қатысуымен зерттеулер жүргізу барысында алынған клопидогрел (тәулігіне 75 мг демеуші доза/ 300 мг жүктеме дозасы) мен эзомепразол (тәулігіне 40 мг

пероральді) арасындағы фармакокинетикалық (ФК)/фармакодинамикалық (ФД) өзара әрекеттесу нәтижелері клопидогрелдің белсенді метаболиті экспозициясының орта есеппен 40% - ға төмендегенін және тромбоциттер агрегациясы тежелуінің (аденозиндифосфатпен (АДФ) индукцияланған) ең жоғары көрсеткішінің орта есеппен 14% - ға төмендегенін көрсетті.

Дені сау еріктілердің қатысуымен зерттеу жүргізу кезінде монотерапия түрінде клопидогрелді қолданумен салыстырғанда клопидогрел эзомепразолмен және ацетилсалицил қышқылымен (АСК) бірге дозалардың бекітілген біріктірілімде (20 мг + тиісінше 81 мг) қолданылған кезде клопидогрелдің белсенді метаболиті экспозициясының шамамен 40%-ға төмендегені байқалды. Алайда еріктілерде тромбоциттер агрегациясы тежелуінің (индукцияланған АДФ) ең жоғары деңгейі клопидогрелді монотерапия ретінде қолдану тобында және эзомепразолмен және АСК-мен бірге клопидогрелді қолдану тобында бірдей болды.

Бақылау және клиникалық зерттеулерде эзомепразолдың негізгі жүрек-қантамыр құбылыстарына қатысты ФК/ФД өзара әрекеттесуінің клиникалық аспектілері туралы қарама-қайшы деректер алынды. Сақтық шарасы ретінде эзомепразол мен клопидогрелді бір мезгілде қолдану ұсынылмайды.

Клиникалық маңызды өзара әрекеттесусіз зерттелетін дәрілік заттар

Амоксициллин немесе хинидин

Эзомепразолдың амоксициллин немесе хинидин фармакокинетикасына клиникалық маңызды әсері жоқ екені көрсетілді.

Напроксен немесе рофекоксиб

Эзомепразол мен напроксенді немесе рофекоксибті бірге қолдануды бағалайтын зерттеулер қысқа мерзімді зерттеулер кезінде қандай да бір клиникалық маңызды фармакокинетикалық өзара әрекеттесулерді анықтаған жоқ.

Басқа дәрілік заттардың эзомепразол фармакокинетикасына әсері

СYP2C19 және/немесе СYP3A4 тежейтін дәрілік заттар

Эзомепразол СYP2C19 және СYP3A4 метаболизденеді. Эзомепразолды және СYP3A4 тежегішін (тәулігіне 2 рет 500 мг) бір мезгілде пероральді қолдану эзомепразол экспозициясының (AUC) екі еселенуіне әкелді. Эзомепразолды және СYP2C19 және СYP3A4 біріктірілген тежегішін бір мезгілде қолдану эзомепразол экспозициясының 2 еседен астам ұлғаюына әкелуі мүмкін. СYP2C19 және СYP3A4 тежегіші вориконазол омепразолдың AUC_τ-ін 280% - ға арттырды. Осы жағдайлардың кез-келгенінде эзомепразол дозасын түзету қажет емес. Дегенмен, бауыр функциясының ауыр бұзылуы бар пациенттерде және ұзақ емдегенде дозаны түзету қажет.

СYP2C19 және/немесе СYP3A4 индукциялайтын дәрілік заттар

Рифампицин және шілтері жапырақты шайқурай препараттары сияқты СYP2C19 және/немесе СYP3A4 индукциялайтын дәрілік заттар эзомепразол метаболизмін жеделдету есебінен эзомепразолдың қан плазмасындағы эзомепразол концентрациясының төмендеуіне әкелуі мүмкін.

Педиатриялық популяция

Өзара әрекеттесуді зерттеу тек ересектерде жүргізілді.

4.6 Фертильділік, жүктілік және лактация

Жүктілік

Препаратты жүктілік кезінде қолдануға қатысты шектеулі деректер бар. Жүктілік кезінде омепразолдың рацемиялық қоспасын қолдану туралы эпидемиологиялық зерттеулердің біршама көп саны туа біткен ақаулар мен фетоуытты әсердің жоқтығын көрсетеді. Эзомепразолдың жануарларға зерттеулері заттың эмбрион/ұрықтың дамуына тікелей немесе жанама зиянды әсерін көрсетпейді. Рацемиялық қоспаны қолдана отырып, жануарларды зерттеу жүктілік, босану немесе босанғаннан кейінгі дамуға тікелей немесе жанама зиянды әсерін көрсетпейді. Препаратты жүкті әйелдерге тағайындағанда сақ болу керек.

Жүкті әйелдер туралы деректердің аз мөлшері (жүктіліктің 300-1000 жағдайы) даму ақауларының немесе эзомепразолдың фетальді/неонатальді уыттылығының жоқтығын көрсетеді.

Жануарларға жүргізілген зерттеулер репродуктивтік уыттылыққа қатысты тікелей немесе жанама зиянды әсерді көрсетпейді (5.3-бөлімді қараңыз).

Бала емізу

Эзомепразолдың емшек сүтіне өтетіні белгісіз, жаңа туған нәрестелерде/сәбилерде эзомепразолдың әсері туралы ақпарат жеткіліксіз. Препаратты лактация кезінде тағайындауға болмайды.

Фертильділік

Омепразолдың жануарларға рацемиялық қоспасын зерттеу нәтижелері препаратты пероральді енгізген жағдайда омепразолдың фертильділікке әсерінің жоқтығын көрсетеді.

4.7 Көлік құралдарын және қауіптілігі зор механизмдерді басқару қабілетіне әсері

Эзомепразол автокөлік жүргізу және механизмдерді басқару қабілетіне елеусіз әсер етеді. Бас айналу (жиі емес) және көру жітілігінің бұзылуы (жиі емес) сияқты жағымсыз реакциялар туралы хабарланды (4.8-бөлімді қараңыз). Осындай жағымсыз реакциялар туындаған жағдайда пациенттер автокөлікті және басқа механизмдерді басқармауы керек.

4.8 Жағымсыз реакциялар

Қауіпсіздік бейінінің түйіндемесі

Бас ауыруы, іштің ауыруы, диарея және жүрек айнуы клиникалық зерттеулерде (сондай-ақ постмаркетингтік зерттеу кезінде) жиі хабарланған жағымсыз реакциялардың қатарына жатады. Сонымен қатар, қауіпсіздік бейіні әртүрлі құрамдар, қолданылуы, жас топтары және пациенттер топтары үшін ұқсас. Төменде келтірілген жағымсыз реакциялар препараттың дозасына тәуелді емес.

Төменде клиникалық зерттеулер жүргізу барысында және ішке қабылдау үшін эзомепразолды маркетингтен кейінгі зерттеу кезінде эзомепразолды вена ішіне және пероральді қолдану кезінде байқалған жағымсыз реакциялар келтірілген.

Жағымсыз реакциялар жиілігінің параметрлері келесідей анықталады: өте жиі ($\geq 1/10$); жиі ($\geq 1/100$, бірақ $< 1/10$); жиі емес ($\geq 1/1000$, бірақ $< 1/100$); сирек ($\geq 1/10000$, бірақ $< 1/1000$); өте сирек ($< 1/10000$); жиілігі белгісіз (қолда бар деректер бойынша бағалау мүмкін емес).

Қан және лимфа жүйесі тарапынан: сирек - лейкопения, тромбоцитопения; өте сирек - агранулоцитоз, панцитопения.

Иммундық жүйе тарапынан: сирек - қызба, ангионевроздық ісіну және анафилаксиялық реакция/шок сияқты аса жоғары сезімталдық реакциялары.

Зат алмасу және тамақтану жағынан: жиі емес - шеткергі ісіну; сирек-гипонатриемия; жиілігі белгісіз - гипомагниемия (4.4-бөлімді қараңыз). Ауыр гипомагниемия гипокальциемиямен байланысты болуы мүмкін. Гипомагниемия гипокалиемиямен де байланысты болуы мүмкін.

Психиканың бұзылулары: жиі емес - ұйқысыздық; сирек - қозу, сананың шатасуы, депрессия; өте сирек - озбырлық, елестеулер.

Жүйке жүйесі тарапынан: жиі - бас ауыруы; жиі емес - бас айналу, парестезия, ұйқышылдық; сирек - дәм сезудің бұзылуы.

Көру мүшесі тарапынан: жиі емес - көру жітілігінің бұзылуы.

Есту мүшелері тарапынан және лабиринтті бұзылулар: жиі емес - вертиго.

Тыныс алу жүйесі, көкірек қуысы ағзалары және көкірек ортасы тарапынан бұзылулар: сирек - бронх түйілуі.

Асқазан-ішек жолы тарапынан: жиі-іштің ауыруы, іш қату, диарея, метеоризм, жүрек айну/құсу, асқазан полиптері (қатерсіз); жиі емес - ауыздың құрғауы; сирек - стоматит, асқазан-ішек жолының кандидозы; жиілігі белгісіз - микроскопиялық колит.

Бауыр мен өт шығару жолдары тарапынан: жиі емес - бауыр ферменттері деңгейінің жоғарылауы; сирек-сарғаюмен немесе сарғаюсыз; өте сирек - бауыр функциясының бұзылуы, анамнезінде бауыр аурулары бар пациенттерде энцефалопатия.

Тері және тері асты тіндері тарапынан: жиі - енгізу орнындағы реакциялар*; жиі емес - дерматит, қышыну, бөртпе, есекжем; сирек - алопеция, фотосезімталдық; өте сирек - мультиформалы эритема (ЕМ), Стивенс-Джонсон синдромы (SJS), уытты эпидермальді некролиз (TEN), эозинофилиямен және жүйелік симптомдармен (DRESS) дәрілік реакция; жиілігі белгісіз - жеделге жуық терінің қызыл жегісі (4.4 бөлімін қараңыз).

Қаңқа-бұлшықет және дәнекер тін тарапынан: жиі емес - ортан жіліктің, білезік сүйектерінің, омыртқалардың сынуы (4.4 бөлімді қараңыз); сирек - артралгия, миалгия; өте сирек - бұлшықет әлсіздігі.

Бүйрек және несеп шығару жолдары тарапынан: өте сирек - интерстициальді нефрит (кейбір пациенттерде бір мезгілде бүйрек жеткіліксіздігі дамыған).

Жыныс мүшелері мен сүт бездері тарапынан: өте сирек - гинекомастия.

Жалпы бұзылыстар және енгізу орнындағы бұзылулар: сирек - дімкәстану, қатты терлеу.

* Препаратты енгізу орнындағы реакциялар негізінен эзомепразолды жоғары дозаларда 3 тәулік (72 сағат) бойы қолданған кезде байқалды (5.3-бөлімді қараңыз).

Омепразолдың (рацематтың) вена ішіне инъекциясын алған аса ауыр жағдайдағы пациенттерде, әсіресе жоғары дозаларда көрудің қайтымсыз бұзылуының жекелеген жағдайлары туралы хабарланды, алайда себеп-салдарлық байланысы анықталған жоқ.

Педиатриялық популяция

0-ден 18 жасқа дейінгі педиатриялық пациенттерде тәулігіне бір рет 4 күн ішінде эзомепразолдың қайталанған вена ішіне дозаларының фармакокинетикасын бағалау үшін рандомизацияланған ашық көпұлтты зерттеу жүргізілді (5.2-бөлімді қараңыз). Зерттеуге қауіпсіздікті бағалау үшін барлығы 57 пациент (1-5 жас тобындағы 8 бала) қосылды. Қауіпсіздікті зерттеу нәтижелері эзомепразолдың белгілі қауіпсіздік бейініне сәйкес келеді және жаңа қауіпсіздік сигналдары табылған жоқ.

Күдікті жағымсыз реакциялар туралы хабарлау

ДП тіркегеннен кейін "пайда-қауіп" арақатынасының үздіксіз мониторингін қамтамасыз ету мақсатында күдікті жағымсыз реакциялар туралы хабарлау маңызды. Медицина қызметкерлеріне ҚР жағымсыз реакциялары туралы ұлттық хабарлау жүйесі арқылы ДП-ның кез келген күдікті жағымсыз реакциялары туралы хабарлау ұсынылады.

Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрлігі Медициналық және фармацевтикалық бақылау комитеті «Дәрілік заттар мен медициналық бұйымдарды сараптау ұлттық орталығы» ШЖҚ РМК

<http://www.ndda.kz>

сондай-ақ «РИН Фарм» ЖШС, Қазақстан Республикасы, Алматы қ., Сүйінбай даңғылы, 222Б

Ұялы телефон: +7 701 786 33 98

электронды пошта: rvpharma@worldmedicine.kz

4.9 Артық дозалануы

Артық дозалану туралы деректер шектеулі және қасақана артық дозаланумен байланысты. Эзомепразолды 280 мг дозада пероральді қабылдаған кезде асқазан-ішек бұзылыстары мен әлсіздік жағдайлары сипатталған. Препаратты 80 мг дозада бір рет пероральді қабылдау және 24 сағат ішінде 308 мг дозаны вена ішіне енгізу қандай да бір теріс салдарлар туындатпады. Спецификалық антидот белгісіз. Эзомепразол қан плазмасының ақуыздарымен едәуір дәрежеде байланысады, сондықтан диализденбейді.

Кез келген артық дозалану жағдайындағыдай, демеуші шараларды қолдана отырып, симптоматикалық ем жүргізіледі.

5. ФАРМАКОЛОГИЯЛЫҚ ҚАСИЕТТЕРІ

5.1 Фармакодинамикалық қасиеттері

Фармакотерапиялық тобы: Қышқылдылықтың бұзылуымен байланысты ауруларды емдеуге арналған препараттар. Ойық жараға қарсы препараттар және гастроэзофагеальді рефлюксті ауруды (gastro-oesophageal reflux disease – GORD) емдеуге арналған препараттар. Протонды сорғы тежегіштері. Эзомепразол.

АТХ коды А02ВС05

Эзомепразол - спецификалық нысаналы әсер ету механизмі арқылы асқазанда қышқыл секрециясын төмендететін омепразолдың S-изомері болып табылады. Бұл париетальді жасушалардағы қышқылдық сорғының (помпаның) спецификалық тежегіші. Омепразолдың R- және S-изомерлері бірдей фармакодинамикалық белсенділікке ие.

Әсер ету механизмі

Эзомепразол - әлсіз негіз, ол париетальді жасушаның секреторлық өзекшелерінің күшті қышқылдық ортасында шоғырланады және белсенді күйге өтеді, мұнда H^+/K^+ -АТФаза - қышқыл сорғы ферментін тежейді және қышқылдың базальді және стимуляцияланған секрециясын тежейді.

Фармакодинамикалық әсерлері

Симптоматикалық ГЭРА бар пациенттерде 20 мг және 40 мг дозада эзомепразолды пероральді қабылдағаннан кейін 5 күннен кейін асқазанішілік рН деңгейі > 4 құрады және тиісінше орта есеппен 13 және 17 сағат бойы сақталды. Бұл әсер эзомепразолдың пероральді немесе вена ішіне енгізілгеніне қарамастан ұқсас болды.

Плазмалық концентрациямен байланысты параметрі ретінде АUC көмегімен қышқыл секрециясының тежелуі мен эзомепразолды пероральді қабылдағаннан кейінгі экспозиция арасындағы байланыс көрсетілді.

80 мг эзомепразолды 24 сағат бойы дені сау еріктілерде болуыстық инфузия түрінде 30 минут бойы кейіннен 23,5 сағат бойы 8 мг/сағ дозада вена ішіне үздіксіз инфузиямен енгізген кезде асқазандағы рН мәні > 4 және рН > 6 орташа алғанда тиісінше 21 сағат және 11-13 сағат сақталды.

40 мг дозада эзомепразолмен рефлюкс-эзофагит кезінде емдеу 4 апталық емдеу курсынан кейін пациенттердің шамамен 78%-ында және 8 апталық пероральді қабылдаудан кейін 93% - да сәтті болды.

Рандомизацияланған салыстырмалы жасырын плацебо-бақыланатын клиникалық зерттеуде Форрест бойынша Ia, Ib, IIa немесе IIb класының пептидтік ойық жарадан эндоскопиялық расталған қан кетуі бар пациенттер (тиісінше 9%, 43%, 38% және 10%) эзомепразолмен инфузияға арналған ерітінді түрінде ем алған топқа (n = 375) немесе плацебо алған топқа (n = 389) рандомизацияланды. Эндоскопиялық гемостаздан кейін пациенттерге не 30 минут бойы вена ішіне инфузия түрінде 80 мг эзомепразол, содан кейін 8 мг/сағ жылдамдықпен үздіксіз инфузия, не 72 сағат бойы плацебо енгізілді.

Бастапқы 72 сағаттық кезеңнен кейін барлық пациенттер асқазанның қышқыл функциясын бәсеңдету үшін 27 күн бойы ашық зерттеуде 40 мг дозада пероральді эзомепразол алды. 3 күн ішінде қайталанған қан кетудің пайда болу жиілігі плацебо тобындағы 10,3% - бен салыстырғанда эзомепразол қабылдаған топта 5,9% - ды құрады. Емдеуден кейін 30 күн өткен соң препаратпен ем алған топта қайталанудың пайда болу жиілігі плацебо қабылдаған топпен салыстырғанда 13,6% - ға қарсы 7,7% - ды құрады.

Антисекрециялық дәрілік заттармен емдеу кезінде қан плазмасындағы гастрин концентрациясы қышқыл секрециясының төмендеуіне жауап ретінде жоғарылайды. Сонымен қатар, асқазан қышқылдығының төмендеуіне байланысты хромогранин А (CgA) деңгейі жоғарылайды. CgA деңгейінің жоғарылауы нейроэндокринді ісіктерді анықтау бойынша зерттеу нәтижелеріне әсер етуі мүмкін. Қолда бар жарияланған

деректер ППТ емдеуді СgА өлшеуден 5-14 күн бұрын тоқтату керек екенін көрсетеді. Бұл СgА концентрациясы референсті мәнге оралғанға дейін ППТ қолданғаннан кейін аздап артуы мүмкін екенін білдіреді.

Қан сарысуындағы гастрин деңгейінің жоғарылауымен байланысты энтерохромоаффин тәрізді жасушалар (ECL) санының артуы балаларда да, ересектерде де эзомепразолмен ұзақ уақыт емделуде байқалды. Бұл нәтижелер клиникалық тұрғыдан маңызды емес болып саналады.

Пероральді антисекрециялық препараттармен ұзақ емдеу кезінде асқазан бездерінің кисталарының пайда болу жиілігінің шамалы жоғарылауы туралы хабарланды. Бұл өзгерістер қышқыл секрециясының белгілі бір тежелуінің физиологиялық салдары болып табылады. Олар қатерсіз болып табылады және қайтымды болуы мүмкін.

Кез-келген ППТ қолдану салдарынан асқазан қышқылдығының төмендеуі асқазан-ішек жолында қалыпты кезде асқазанда болатын бактериялардың санын арттырады. ППТ-ны емдеу, мысалы, *Salmonella* және *Campylobacter*, және мүмкін, *Clostridium difficile* туындаған асқазан-ішек инфекцияларының қаупін арттыруы мүмкін.

Педиатриялық популяция

Плацебо-бақыланатын зерттеуде (1-11 айлық 98 пациент) ГЭРА белгілері мен симптомдары бар пациенттердің тиімділігі мен қауіпсіздігі бағаланды. 1 мг/кг дозада эзомепразолды тәулігіне бір рет 2 апта ішінде (ашық зерттеу фазасы) және 80 пациент қосымша 4 апта ішінде (салыстырмалы жасырын зерттеу, емдеуді тоқтату фазасы) пероральді түрде енгізілді. Симптомдардың нашарлауына байланысты емді тоқтатқанға дейін бастапқы соңғы нүктеде эзомепразол мен плацебо арасында елеулі айырмашылық байқалған жоқ.

Плацебо-бақыланатын зерттеуде (1 айдан кіші жастағы 52 пациент) ГЭРА симптомдары бар пациенттердің тиімділігі мен қауіпсіздігі бағаланды. Эзомепразолды 0,5 мг/кг дозада тәулігіне бір рет кем дегенде 10 күн бойы пероральді енгізді. Бастапқы соңғы нүктеде эзомепразол мен плацебо арасында айтарлықтай айырмашылық болған жоқ, ГЭРА симптомдары пайда болған жағдайлардың бастапқы санынан өзгеріс болды.

Педиатриялық зерттеулердің нәтижелері сондай-ақ < 1 ай жастағы және 1 айдан 11 айға дейінгі балаларда 0,5 мг/кг және 1,0 мг/кг дозада эзомепразолды қабылдау аясында тиісінше қарыншаішілік рН < 4 мәнімен уақыттың орташа пайызының азаюы байқалғанын көрсетеді.

Балалардағы эзомепразолдың қауіпсіздік бейіні ересектерге ұқсас.

ГЭРА бар (<1 жастан 17 жасқа дейінгі) педиатриялық пациенттердің қатысуымен жүргізілген зерттеуде ППТ-мен ұзақ ем алған балалардың 61%-ында клиникалық маңыздылығы белгісіз елеусіз дәрежедегі ECL-жасушаларының гиперплазиясы байқалған. Атрофиялық гастрит немесе карциноидты ісіктердің дамуы байқалмады.

5.2 Фармакокинетикалық қасиеттері

Таралуы

Дені сау адамдарда тепе-теңдік жағдайында таралудың айқын көлемі дене салмағының шамамен 0,22 л/кг құрайды. Эзомепразол плазма ақуыздарымен 97% - ға байланысады.

Биотрансформациясы

Эзомепразол Р450 (СYP) цитохромы жүйесінің қатысуымен толық метаболизденеді. Негізгі бөлігі спецификалық полиморфты СYP2C19 изоферментінің қатысуымен метаболизденеді, бұл ретте эзомепразолдың гидроксилденген және десметилденген метаболиттері түзіледі. Қалған бөлігінің метаболизмі СYP3A4 изоферментімен жүзеге асырылады; бұл ретте эзомепразол сульфоны - плазмада айқындалатын негізгі метаболит түзіледі.

Шығарылуы

Төменде келтірілген параметрлер негізінен СYP2C19 изоферментінің белсенділігі жоғары пациенттерде фармакокинетиканың сипатын көрсетеді.

Жалпы плазмалық клиренс препаратты бір рет енгізгеннен кейін шамамен 17 л/сағ және қайта енгізгенде 9 л/сағ құрайды. Жартылай шығарылу кезеңі препаратты тәулігіне бір рет қайталап енгізген кезде 1,3 сағатты құрайды.

Күн сайын тәулігіне бір рет қолданған кезде эзомепразол енгізу арасындағы үзілісте плазмадан толық шығарылады, эзомепразолдың жинақталу үрдісі байқалмайды.

Эзомепразолдың негізгі метаболиттері асқазандағы қышқыл секрециясына әсер етпейді. Эзомепразолдың пероральді дозасының 80% - ға жуығы несеппен метаболиттер түрінде, қалған бөлігі - нәжіспен шығарылады. Несепте өзгермеген эзомепразолдың 1% - дан азы анықталады.

Дозаға тәуелділігі/тәуелсіздігі

Эзомепразолды қайта қабылдаған кезде жалпы экспозиция (AUC) артады. Бұл ұлғаю дозаға тәуелді болып табылады және препаратты қайта қолданғаннан кейін "доза - AUC" тәуелсіз өсуіне әкеледі. Бұл уақыт пен дозаға тәуелділік CYP2C19 ферментінің эзомепразолмен және/немесе оның метаболит сульфонымен бәсеңдеуімен байланысты болуы мүмкін бірінші өту метаболизмінің және жүйелік клиренстің төмендеуіне негізделген.

Эзомепразолды 40 мг дозада вена ішіне қайталап енгізу кезінде плазмадағы орташа ең жоғары концентрация шамамен 13,6 мкмоль/л құрайды. Ұқсас дозаларды ішке қабылдаған кезде плазманың орташа ең жоғары концентрациясы шамамен 4,6 мкмоль / л құрайды. Пероральді қабылдаумен салыстырғанда эзомепразолды вена ішіне енгізу кезінде жалпы экспозиция (шамамен 30%) біршама аз артады. 23,5 сағат ішінде кейінгі инфузиямен (4 мг/сағ немесе 8 мг/сағ) 30 минуттық инфузия (40 мг, 80 мг және 120 мг) түрінде эзомепразолды вена ішіне енгізу кезінде енгізілетін дозаға жалпы экспозицияның дозаға тәуелділігі көрсетілді.

Пациенттердің ерекше топтары

"Баяу" метаболизаторлар

Халықтың шамамен $2,9 \pm 1,5\%$ - ында CYP2C19 функционалды ферменті жоқ және олар "баяу" метаболизаторлар деп аталады. Мұндай адамдарда эзомепразолдың метаболизмі негізінен CYP3A4 катализденуі мүмкін. Эзомепразолды тәулігіне 1 рет 40 мг дозада бірнеше рет пероральді қолданғаннан кейін орташа жалпы экспозиция CYP2C19 ("жылдам" метаболизаторлар) функционалдық ферменті бар адамдарға қарағанда "баяу" метаболизаторларда шамамен 100% жоғары болды. Қан плазмасындағы орташа ең жоғары концентрация шамамен 60% - ға артты. Ұқсас айырмашылықтар эзомепразолды вена ішіне енгізу кезінде байқалды. Бұл деректер эзомепразолдың дозалануына әсер етпейді.

Жынысы

Эзомепразолды 40 мг дозада бір рет қолданғаннан кейін әйелдердің орташа жалпы экспозициясы ерлерге қарағанда шамамен 30%-ға жоғары болды. Препаратты тәулігіне 1 рет қайта қолданғанда жынысына байланысты айырмашылық байқалмайды. Ұқсас айырмашылықтар эзомепразолды вена ішіне қолданғанда байқалды. Бұл деректер эзомепразолдың дозалануына әсер етпейді.

Бауыр функциясының бұзылуы

Жеңіл немесе орташа бауыр дисфункциясы бар пациенттерде эзомепразолдың метаболизмі бұзылуы мүмкін. Бауырдың ауыр дисфункциясы бар пациенттерде метаболизм жылдамдығы төмендейді, нәтижесінде қан плазмасындағы эзомепразолдың жалпы әсері екі есе артады. Сондықтан бауырдың ауыр дисфункциясы бар ГЭРА-ға шалдыққан пациенттерінде препараттың ең жоғарғы дозасы 20 мг аспауы керек. Қанталайтын ойық жаралары бар және бауыр функциясының ауыр бұзылуы бар пациенттер үшін 80 мг болюстік дозаны бастапқы енгізгеннен кейін 71,5 сағат ішінде 4 мг/сағ ең жоғары дозада ұзақ вена ішіне инфузия жүргізу жеткілікті болуы мүмкін. Эзомепразол немесе оның негізгі метаболиттері тәулігіне 1 рет қолданғанда жинақталу үрдісін көрсетпейді.

Бүйрек функциясының бұзылуы

Бүйрек функциясы төмендеген пациенттердің қатысуымен зерттеулер жүргізілген жоқ. Бүйрек эзомепразол метаболиттерінің шығарылуына жауапты болғандықтан, бірақ негізгі қосылыстың шығарылуына емес, бүйрек функциясы бұзылған пациенттерде эзомепразол метаболизмінің өзгеруі күтілмейді.

Егде жастағы пациенттер

Эзомепразолдың метаболизмі егде жастағы адамдарда (71-80 жас аралығында) айтарлықтай өзгермейді.

Педиатриялық популяция

Рандомизацияланған, ашық, көп ұлтты зерттеуде эзомепразолды қайта қолданғаннан кейін 4 күн ішінде 3 минуттық инъекция түрінде тәулігіне 1 рет енгізілді. Зерттеуге 0-ден 18 жасқа дейінгі 59 педиатриялық пациент енгізілген, олардың ішінде 50 пациент (1 жастан 5 жасқа дейінгі 7 бала) зерттеуді аяқтады және эзомепразолдың фармакокинетикасын зерттеу үшін бағаланды.

Төмендегі кестеде педиатриялық пациенттер мен ересек дені сау еріктілер топтарында 3 минуттық инъекция түрінде вена ішіне енгізгеннен кейін эзомепразолдың жүйелік экспозициясына баға берілген. Кестедегі мәндер орташа геометриялық (ауқым) түрінде берілген. Ересектерге арналған 20 мг доза 30 минуттық инфузия түрінде енгізілді. Препараттың қан плазмасындағы ($C_{ss, max}$) ең жоғары тепе - теңдік концентрациясын барлық жас топтарындағы балаларда дозаны енгізгеннен кейін 5 минуттан кейін, ал ересек пациенттерде - препаратты 40 мг дозада енгізгеннен кейін 7 минуттан соң және препаратты ересектерде 20 мг дозада инфузиялау аяқталғаннан кейін бағалады.

Жас тобы	Доза	AUC (мкмоль×сағ/л)	$C_{ss, max}$ (мкмоль/л)
0-1 ай*	0,5 мг/кг (n = 6)	7,5 (4,5-20,5)	3,7 (2,7-5,8)
1-11 айлар*	1,0 мг/кг (n = 6)	10,5 (4,5-22,2)	8,7 (4,5-14,0)
1-5 жас	10 мг (n = 7)	7,9 (2,9-16,6)	9,4 (4,4-17,2)
6-11 жас	10 мг (n = 8)	6,9 (3,5-10,9)	5,6 (3,1-13,2)
	20 мг (n = 8)	14,4 (7,2-42,3)	8,8 (3,4-29,4)
	20 мг (n = 6)**	10,1 (7,2-13,7)	8,1 (3,4-29,4)
12-17 жас	20 мг (n = 6)	8,1 (4,7-15,9)	7,1 (4,8-9,0)
	40 мг (n = 8)	17,6 (13,1-19,8)	10,5 (7,8-14,2)
Ересектер	20 мг (n = 22)	5,1 (1,5-11,8)	3,9 (1,5-6,7)
	40 мг (n = 41)	12,6 (4,8-21,7)	8,5 (5,4-17,9)

* 0-ден 1 айға дейінгі жас тобына (құрсақішілік жас және толық аптада туғаннан кейінгі жас мөлшері) жасы түзетілген ≥ 32 толық апталық және < 44 толық апталық пациенттер кірді. 1 айдан 11 айға дейінгі жас тобына жасы түзетілген ≥ 44 толық апталық пациенттер кірді.

** Екі пациент шығарылды, біреуі - CYP2C19 изоферменті белсенділігінің төмендеуіне байланысты, екіншісі - CYP3A4 изофермент тежегішімен бір мезгілде емдеуге байланысты.

Құрылған модельге сәйкес $C_{ss, max}$ 10 минуттық, 20 минуттық және 30 минуттық инфузия түрінде эзомепразолды вена ішіне енгізгеннен кейін 3 минуттық инъекциядан кейін $C_{ss, max}$ мәнімен салыстырғанда барлық жас топтары мен дозалау топтарында орта есеппен 37-49%-ға, 54-66%-ға және тиісінше 61-72%-ға азаяды.

5.3. Клиникаға дейінгі қауіпсіздік деректері

Клиникаға дейінгі деректер қауіпсіздік фармакологиясы, қайталанған дозалардың уыттылығы, гендік уыттылық, канцерогендік әлеует, ұрпақ өрбіту уыттылығы әдеттегі зерттеулерінің негізінде адамдар үшін аса қауіпті көрсетпейді. Клиникалық зерттеулерде байқалмайтын, бірақ әсер етудің клиникалық деңгейлеріне ұқсас және клиникалық қолдану үшін мүмкін мәнді әсер ету деңгейі бар жануарларда байқалатын жағымсыз реакциялар мынадай болды:

Рацемиялық қоспаны пероральді қабылдаған кезде егеуқұйрықтардағы канцерогенділікті зерттеу асқазан ECL жасушаларының гиперплазиясын және карциноидтардың пайда болуын көрсетті. Осы асқазан әсерлері асқазан қышқылының азаюынан кейінгі ұзаққа созылған, айқын гипергастринемияның нәтижесі болып табылады және егеуқұйрықтарда асқазан қышқылының секреция тежегіштерімен ұзақ емдеуден кейін байқалады. Эзомепразол препаратын вена ішіне енгізуге арналған клиникаға дейінгі зерттеу бағдарламасында тамырлардың тітіркенуі анықталған жоқ, алайда тері асты (вена маңындағы) инъекция орнында тіндердің шамалы қабыну реакциясы байқалды (4.8-бөлімді қараңыз).

6. ФАРМАЦЕВТИКАЛЫҚ ҚАСИЕТТЕРІ

6.1 Қосымша заттардың тізбесі

Динатрий эдетаты

Натрий гидроксиді

6.2 Үйлесімсіздік

Деректер жоқ.

6.3 Жарамдылық мерзімі

3 жыл

Жарамдылық мерзімі өткеннен кейін қолдануға болмайды!

6.4 Сақтау кезіндегі ерекше сақтық шаралары

Жарықтан қорғалған жерде 25 °C-ден аспайтын температурада сақтау керек.

Балалардың қолы жетпейтін жерде сақтау керек!

6.5 Шығарылу түрі және қаптамасы

Препарат алюминий қалпақшамен және «flip off» сақтандыру қалпақшасымен қаусырылған бромбутилді тығынмен тұмшаланып тығындалған шыны құтыға салынады. 1 құтыдан медициналық қолдану жөніндегі қазақ және орыс тілдеріндегі нұсқаулықпен бірге картон қорапшаға салынады.

6.6 Пайдаланылған дәрілік препаратты немесе дәрілік препаратты қолданғаннан кейін немесе онымен жұмыс істегеннен кейін алынған қалдықтарды жою кезіндегі ерекше сақтық шаралары

Қолданар алдында дайындалған ерітіндіні механикалық қосылыстардың болмау және түсінің өзгеру тұрғысынан көзбен бағалау керек. Тек мөлдір ерітіндіні қолдануға болады. Бір рет пайдалануға арналған.

Егер барлық дайындалған ерітінді қолдану үшін талап етілмесе, ерітіндінің пайдаланылмаған қалдықтары жергілікті талаптарға сәйкес утилизациялануы тиіс.

40 мг инъекция

Инъекцияға арналған ерітінді (8 мг/мл) ішінде 40 мг эзомепразол бар құтыға вена ішіне енгізуге арналған 5 мл 0,9% натрий хлориді ерітіндісін қосу жолымен дайындалады.

Инъекцияға дайындалған ерітінді мөлдір түссіз немесе ашық сары ерітінді болып табылады.

40 мг инфузия

Инфузиялық ерітінді бір құтының ішіндегісін 40 мг эзомепразолмен вена ішіне енгізуге арналған 0,9% натрий хлориді ерітіндісінің 100 мл-де еріту арқылы дайындалады.

80 мг инфузия

Инфузиялық ерітінді екі құтының ішіндегісін 40 мг эзомепразолмен вена ішіне енгізуге арналған 0,9% натрий хлориді ерітіндісінің 100 мл-де еріту арқылы дайындалады.

Дайындалған инфузиялық ерітінді мөлдір түссіз немесе ашық сары ерітінді болып табылады.

6.7 Дәріханалардан босатылу шарттары

Рецепт арқылы

7. ТІРКЕУ КУӘЛІГІНІҢ ҰСТАУШЫСЫ

Др. Сертус Илач Санайи Ве Тиджарет Лимитед Ширкети
15 Теммуз Мах., Джами Йолу Джад. № 50, Гириш Кат, Багджылар, Стамбул, Түркия
Тел: +90 (212) 474 70 50, факс: +90 (212) 474 09 01
Электронды пошта: info@drsertus.com.tr

7.1. ТІРКЕУ КУӘЛІГІН ҰСТАУШЫСЫНЫҢ ӨКІЛІ

Тұтынушылардың шағымдарын мына мекенжайға жолдауға болады:
«РИН Фарм» ЖШС, Қазақстан Республикасы, Алматы қ., Сүйінбай даңғ., 222Б
Тел/факс: 8 (7272) 529090, электронды пошта: rin_pharma@mail.ru

8. ТІРКЕУ КУӘЛІГІНІҢ НӨМІРІ

№ ҚР-ДЗ-5№023560

9. АЛҒАШҚЫ ТІРКЕЛГЕН (ТІРКЕУДІ, ҚАЙТА ТІРКЕУДІ РАСТАУ) КҮНІ

Алғашқы тіркелген күні: 02.03.2018

10. МӘТІННІҢ ҚАЙТА ҚАРАЛҒАН КҮНІ

Дәрілік препараттың жалпы сипаттамасын <http://www.ndda.kz> ресми сайтынан көруге болады