# Esome iv
# ЭзомIV

Қазақстан Республикасы
Денсаулық сақтау министрлігі Медициналық және фармацевтикалық қызметті
бақылау комитеті Төрағасының
2014 жылғы “03” наурызындағы
№169 бұйрығымен
БЕКІТІЛГЕН

**Дәрілік заттың медицинада қолданылуы жөніндегі нұсқаулық**

**Саудалық атауы**
Эзом IV
**Халықаралық патенттелмеген атауы**
Эзомепразол
**Дәрілік түрі**
Инъекция және инфузия үшін ерітінді дайындауға арналған лиофилизацияланған ұнтақ еріткішімен жиынтықта
**Құрамы**
*белсенді зат* - натрий эзомепразолы 42.55 мг
(40.00 мг эзомепразолға баламалы),
*қосымша заттар:* маннитол, натрий хлориді, инъекцияға арналған су.
*Еріткіш* - 0.9 % натрий хлориді.
**Сипаттамасы**
Ақ немесе ақ түсті дерлік гигроскопиялы ұнтақ
**Фармакотерапиялық тобы**
Ойық жарада қарсы препараттар және гастроэзофагеальді рефлюксті емдеуге арналған препараттар (GORD). Протонды сорғы тежегіштері. Эзомепразол.
АТХ коды A02BC05
**Фармакологиялық қасиеттері**
***Фармакокинетикасы***
*Таралуы*
Эзомепразолды қайталап қоқтамыр ішіне 40 мг дозада енгізгенде плазмадағы орташа шыңдық концентрациясы шамамен 13,6 мкмоль/л құрайды. AUC дозаға байланысты емес ұлғаюы эзомепразолды 30-минуттық инфузия түрінде (40 мг, 80 мг және 120 мг) кейіннен 23,5 сағат бойы ұзақта созылатын (4 мг/сағ немесе 8 мг/сағ) инфузиямен қоқтамыр ішіне енгізгеннен кейін байқалады. Таралу көлемі тепе-теңдік концентрациясы кезінде әр кг дене салмағына 0,22 л құрайды. Эзомепразол плазма ақуыздарымен 97%-ға байланысады.
*Метаболизмі және шығарылуы*
Эзомепразол Р450 (CYP) цитохромы жүйесінің қатысуымен метаболизмге ұшырайды. Негізгі бөлігі спецификалық полиморфты CYP2C19 изоформасының қатысуымен метаболизденеді, бұл орайда эзомепразолдың гидрокси- және деметилденген метаболиттері түзіледі. Қалған бөлігінің метаболизмі басқа спецификалық CYP3A4 изоформасымен жүзеге асады, бұл орайда плазмада анықталатын негізгі метаболит болып табылатын эзомепразолдың сульфотуындысы түзіледі. Эзомепразолдың негізгі метаболиттері асқазандағы қышқылдың селінісіне әсер етпейді. Келтірілген фармакокинетикалық параметрлері негізінен белсенді CYP2C19 ферменті (метаболизмі жылдам емделушілер) бар емделушілердегі фармакокинетика сипатын білдіреді.
Эзомепразол метаболиттері несеп және нәжіс арқылы шығарылады. Өзгермеген эзомепразолдың 1%-дан азы несепте анықталады. Препараттың тәулігіне бір рет күнделікті енгізгенде эзомепразол толықтай енгізу аралығындағы үзілістерде шығарылады, препараттың жинақталуға бейімділігі байқалмайды. Эзомепразолдың қоқтамыр ішіне енгізген кездегі жартылай ыдырау кезеңі 1.1-ден 1.4-ке дейін дерлік сағатты құрайды немесе эзомепразолдың қоқтамырішілік дозасымен ұзақта созылады.
*Емделушілердің кейбір топтарындағы фармакокинетика ерекшеліктері*
Тұрғындардың шамамен 1-2%-да CYP2C19 ферментінің белсендігі (метаболизмі баяу емделушілер) төмендеген. Мұндай емделушілерде эзомепразолдың метаболизмі негізінен, CYP3A4 көмегі арқылы жүзеге асады. Метаболизмі баяу емделушілерде плазмадағы концентрациясы шыңының орташа мәндері шамамен 60%-ға жоғарылаған. Аталған ерекшеліктері эзомепразолдың дозалануы мен қолдану тәсіліне әсер етпейді.
*Бауыр жеткіліксіздігінде*
Бауыр қызметінің бұзылуы жеңіл және орташа емделушілерде эзомепразолдың метаболизмі бұзылуы мүмкін. Бауыр қызметінің бұзылуы ауыр емделушілерде метаболизм жылдамдығы азайған, бұл эзомепразол үшін «концентрация – уақыт» қисығы астындағы ауданның екі еселенуіне алып келеді. Сондықтан бауыр қызметінің бұзылуы ауыр емделушілер үшін эзомепразолдың ең жоғары дозасы тәулігіне 20 мг құрайды және оны дозасынан асырмау керек. Препараты тәулігіне бір рет енгізген кезде эзомепразолдың және оның негізгі метаболиттерінің жинақталуға бейімділігі байқалмайды.
*Бүйрек жеткіліксіздігінде*
Бүйрек қызметі төмендеген емделушілерде фармакокинетикасына зерттеулер жүргізілген жоқ. Бүйрек арқылы эзомепразолдың өзі емес, оның метаболиттері шығарылатын болғандықтан, бүйрек қызметі бұзылған емделушілерде эзомепразолдың метаболизмі өзгермейді деп болжауға болады.
*Егде жастағылар*
Егде жастағы емделушілерде (71-80 жас) эзомепразолдың метаболизмі айтарлықтай өзгермейді.
Препараттың дозасын жаска байланысты түзетудің қажеті жоқ.
*Балалар*
Натрий эзомепразолының фармакокинетикасы 18 жастан төмен балаларда және жасөспірімдерде зерттелмеген.
***Фармакодинамикасы***
Эзомепразол омепразолдың S-изомері болып табылады және асқазанда түз қышқылының селінісін париетальді жасушалардағы қышқылды сорғыны спецификалық тежеу жолымен азайтады.
Омепразолдың S- және R-изомері ұқсас фармакодинамикалық белсенділікке ие.
*Әсер ету механизмі*
Эзомепразол әлсіз негіз болып табылады, концентрацияланады және асқазан шырышты қабатының париетальді жасушаларының секреторлық өзекшелерінің күшті қышқылды ортасында белсенді түрге ауысады және қышқылды сорғы – H+ ферменті, K+- АТФазаны бөгейді, бұл орайда базальді, сондай-ақ қышқылдың көтерменгеннен селінісін де тежейді.
*Асқазандағы қышқыл селінісіне ықпалы*
Симптомдарымен гастро-эзофагеальді рефлюксті (ГЭРА) ауруы бар науқастарда 5 күн бойы эзомепразолды 20 мг немесе 40 мг дозада қабылдағаннан кейін асқазанның pH мәні 24 сағаттың орташа алғанда 13 және 17 сағаты ішінде 4-тен жоғары болды. Бұл әсері эзомепразолды – пероральді немесе қоқтамыр ішіне қабылдағанға байланыссыз байқалды. Фармакокинетикалық мәліметтерді талдау қышқыл селінісінің тежелуі мен ішке қабылдаудан кейінгі плазмадағы препараттың концентрациясы арасындағы өзара байланысты анықтауға мүмкіндік береді, (концентрацияны бағалау үшін «концентрация-уақыт» қисығы астындағы аудан – AUC параметрін пайдаланған).
*Қышқыл селінісін тежеу нәтижесінде қол жеткен емдік әсері*
Эзомен IV 40 мг дозада к/і емделген кезде шамамен емделушілердің 78% 4 апта емделуден кейін және емделушілердің 93% 8 апта пероральді емделуден кейін рефлюкс-эзофагиттің жазылуы басталды.
*Қышқыл селінісін тежеу нәтижесінде қол жеткен басқа да әсерлері*
Антисекреторлық препараттарды қабылдау кезінде қан сарысуында гастриннің мөлшері жоғарылайды, бұл қышқыл селінісінің азаюына алып келеді. Эзомепразолды ұзақ уақыт пероральді қабылдаған кейбір емделушілерде анықталған энтерохроммайфинге ұқсас жасушалар селінісінің ұлғаюы, қан сарысуында гастрин деңгейінің жоғарылауымен байланысты болуы мүмкін.
Антисекреторлық препараттарды ұзақ уақыт қабылдау кезінде асқазанда безді кисталардың түзілуі жиірек байқалады. Бұл құбылыстар HCl селінісін тежеу нәтижесіндегі физиологиялық өзгерістерге негізделген. Кисталар катерсіз және жойылып кетуге бейімділік көрсетеді. Протонды сорғы тежегіштерін қабылдауға байланысты асқазанда қышқылдылықтың төмендеуі асқазан-ішек жолындағы қалыпты микрофлораны бұзады. Протонды сорғы тежегіштерімен емделу, *Salmonella* және *Campylobacter* қоздырғыштарынан туындайтын гастроинтестинальді жұқпаның пайда болу қаупіне себеп болуы мүмкін.
**Қолданылуы**
Қоқтамыр ішіне енгізуге арналған Эзом IV пероральді емге альтернатива ретінде оны жүргізу мүмкін болмағанда көрсетілген:
- эзофагиті бар және/немесе рефлюксті аурудың айқын симптомдары бар емделушілердегі гастро эзофагеальді рефлюксті ауруында
- қабынуға қарсы стероидты емес препараттарды (ҚҚСП) қабылдаумен байланысты пептикалық ойық жараны емдеуде және алдын алуда
- асқазан немесе он екі елі ішектің ойық жарасынан жедел қан кетуін эндоскопиялық емдеуден кейін емделушілерде қайталап қан кетудің алдын алуда

**Қолдану тәсілі және дозалары**
*Ересектер*
Пероральді емді жүргізу мүмкін болмағанда емделушілерге Эзом IV парентеральді түрде тәулігіне 1 рет 20 - 40 мг дозада ұсынылады.
Рефлюкс-эзофагиті бар емделушілерге эзомепразол тәулігіне 1 рет 40 мг дозада ұсынылады. ГЭРА симптоматикалық емдеу үшін Эзом тәулігіне 1 рет 20 мг дозада қолданылады.
ҚҚСП қабылдаумен байланысты болған пептикалық ойық жараны емдеу және алдын алу үшін Эзом IV тәулігіне 1 рет 20 мг дозада ұсынылады. Әдетте, қоқтамырішілік түрмен емдеу кезеңі қысқалау, емделушіні жылдамырақ препаратты пероральді қабылдауға ауыстыру ұсынылады.
*Инъекциялар*
*40 мг доза*
Эзом IV дайындалған ерітіндісі кем дегенде 3 минут бойы қоқтамыр ішіне енгізіледі.
*20 мг доза*
Эзомепразолдың дайындалған ерітіндісінің 1/2 кем дегенде 3 минут бойы қоқтамыр ішіне енгізіледі. Ерітіндінің пайдаланылмаған қалдығы жойылуы тиіс.
*Инфузиялар*
*40 мг доза*
Эзомепразолдың дайындалған ерітіндісі 10-30 минут бойы қоқтамырішілік инфузия түрінде енгізіледі.
*20 мг доза*
Эзомепразолдың дайындалған ерітіндісінің 1/2 қоқтамырішілік инфузия түрінде 10 – 30 минут бойы енгізіледі. Ерітіндінің пайдаланылмаған қалдығы жойылуы тиіс.
*Асқазан немесе он екі елі ішектің ойық жарасынан жедел қан кетуін эндоскопиялық емдеуден кейін емделушілерде қайталап қан кетудің алдын алуда*
Асқазан немесе он екі елі ішектің ойық жарасынан жедел қан кетуін эндоскопиялық емдеуден кейін препараттың дозасы 80 мг құрайды, бұл болюсті инфузия түрінде 30 минут ішінде енгізіледі, одан кейін 3 күн бойы сағатына 8 мг дозада ұзақ қоқтамырішілік инфузия жүргізіледі (72 сағат).
*80 мг-тен, болюсті дозалау*
Эзомепразолдың дайындалған ерітіндісі 30 минут бойы ұзақ қоқтамырішілік инфузия түрінде енгізіледі.
*8 мг/сағ дозалау*
Эзомепразолдың дайындалған ерітіндісі 71,5 сағ бойы ұзақ қоқтамырішілік инфузия түрінде енгізіледі (инфузияның есептелген жылдамдығы – 8 мг/сағ).
*Ойық жараның қанауы* Бауыр қызметінің бұзылуы жеңіл және орташа дәрежедегі емделушілерде Эзом IV дозасын түзетудің қажеті жоқ. Бауыр қызметінің бұзылуы ауыр емделушілерде болюсті инфузия түрінде енгізілген 80 мг бастапқы дозаладан кейін, 71,5 сағат ішінде ұзақ қоқтамырішілік 4 мг/сағ инфузиямен шектелу керек.
*Балалар*
Қолдану жайлы мәліметтер жоқ болғандықтан Эзом IV балаларда қолдануға болмайды.
*Бүйрек қызметінің бұзылуы*
Бүйрек қызметі бұзылған емделушілерде Эзом IV дозасын түзетудің қажеті жоқ. Бүйрек қызметінің ауыр жеткіліксіздігі бар емделушілерде Эзом IV қолдану тәжірибесінің шектеулі болуына байланысты мұндай емделушілерде емделуде сақтық керек.
*Бауыр қызметінің бұзылуы*
Бауыр қызметінің бұзылуы жеңіл және орташа дәрежедегі емделушілерде Эзом IV дозасын түзетудің қажеті жоқ. Бауыр қызметінің бұзылуы ауыр емделушілерде ең жоғары тәулігіне доза 20 мг құрайды.
*Егде жастағы емделушілер*
Егде жастағы емделушілерде Эзом IV дозасын түзету қажет емес.
*Ерітіндіні дайындау*
*Инъекциялар*
Инъекцияға арналған ерітінді, Эзом IV бар құтыға қоқтамыр ішіне енгізуге арналған 5 мл 0,9% натрий хлориді ерітіндісін қосу арқылы дайындалады. Дайындалған ерітінді мөлдір болуы тиіс, түрлі түсті гаммасы түссізден бозғылт-сарыға дейін ауытқиды.
20 мг эзомепразолды тағайындаған кезде дайындалған ерітіндінің жартысы енгізіледі. Ерітіндінің пайдаланылмаған қалдығы жойылуы тиіс.
*Инфузиялар*
Инфузиялық ерітінді Эзом IV бар құтының ішіндегісін қоқтамыр ішіне енгізуге арналған натрий хлоридінің 100 мл 0,9% ерітіндісінде еріту арқылы дайындалады. 20 мг эзомепразолды тағайындаған кезде дайындалған ерітіндінің жартысы енгізіледі.
80 мг инфузия. Эзом IV бар екі құтының ішіндегісін қоқтамыр ішіне енгізуге арналған натрий хлоридінің 100 мл 0,9% ерітіндісінде еріту арқылы дайындалады. Ерітіндінің пайдаланылмаған қалдығы жойылуы тиіс. Эзомепразолдың сұйытылған ерітіндісі түссізден бозғылт-сарыға дейінгі мөлдір сұйықтық болып табылады.
Дайындалған ерітінді (инъекция үшін және инфузия үшін) араластырылмауы немесе басқа да дәрілік заттармен бірге енгізілмеуі тиіс. Қолданар алдында ерітіндіде көзге көрінетін механикалық қоспалардың жоқтығына және түсінің өзгермегеніндігін көзбен қарап бағалап шығу керек. Тек мөлдір ерітіндіні ғана пайдалануға болады.
Дайындалған ерітіндіні дайын болысымен бірден енгізу (микробиологиялық көзқарас тұрғысынан) ұсынылады. Дайындалған ерітіндіні 12 сағат ішінде пайдалану керек. 30С –дан аспайтын температурада сақтау керек.
**Жағымсыз әсерлері**
*Жиі (>1/100, <1/10)*
- бас ауыруы
- жүрек айнуы, іштің ауыруы, диарея, метеоризм, құсу, іш қатуы

*Жиілігі аздау (>1/1000, <1/100)*
- дерматит, қышыну, есекжем, бөртпе
- бас айналуы
- аузының құрғауы
- ұйқысыздық, парестезия, ұйқышылдық
- “бауыр” ферменттері белсенділігінің жоғарылауы
- шеткері ісінулер
- анық көрнеу

*Сирек (>1/10000, <1/1000)*
- лейкопения, тромбоцитопения
- аллергиялық реакциялар: қызба, ангионевротикалық ісіну, анафилактикалық реакция/анафилактикалық шок
- қозу, депрессия, дімкәстік, абыржу
- дәм сезудің бұзылуы
- гипонатриемия
- бронхтың түйілуі
- стоматит және асқазан-ішек кандидозы
- гепатит сарғаюмен (немесе онсыз)
- фотосезгішбилизация, алопеция
- артралгия, миалгия
- тершендік

*Өте сирек (<1/10000)*
- агранулоцитоз, панцитопения
- слестеулер (көбіне емделушілерде), озбыр мінез - құлық
- бауыр жеткіліксіздігі, бауыр ауруы бар емделушілерде энцефалопатия
- мультиформалы эксудативті эритема
- Стивенс-Джонсон синдромы
- уытты эпидермальді некролиз
- бұлшықет әлсіздігі
- интерстициальді нефрит
- гинекомастия
- гипокальциемия немесе апаратын гипомагниемия
- микроскопиялық колит

Эзомепразолды емделушілерге қауіпті жағдайда қоқтамыр ішіне енгізу кезінде әсіресе жоғары дозаларын енгізгенде, көрудің қайтымсыз бұзылуының жекелеген жағдайлары туралы хабарланған, препараты қабылдаумен байланысты болу себептері анықталмаған.
**Қолдануға болмайтын жағдайлар**
- эзомепразолға, орын алмасқан бензимидазолға немесе басқа да препарат ингредиенттеріне белгілі жоғары сезімталдық
- 18 жасқа дейінгі балаларға және жасөспірімдерге ( қауіпсіздігі және тиімділігі бойынша мәліметтердің болмауына байланысты)
- нелфинавирмен бірге қолдану
- лактация кезеңі

**Дәрілермен өзара әрекеттесуі**
*Эзомепразолдың басқа да дәрілік препараттардың фармакокинетикасына ықпалы* Эзомепразолмен және басқа да ППТ емдеу аясында асқазан сөлі қышқылдылығын басу препараттың сіңуінің өзгеруіне алып келуі мүмкін, олардың сіңірілуі орташынан қышқылдылығына байланысты. Эзомепразол, асқазандағы қышқыл сөлінісін азайтатын басқа да препараттар сияқты, кетоконазолдың, итраконазолдың және эрлотиниб тің сіңуін төмендетуге әкелуі мүмкін. Мұнымен қатар, эзомепразолды дигоксинмен бірге қабылдаған кезде сонғысының концентрациясы ұлғаюы мүмкін. ППТ және метотрексатты бірге қабылдағанда кейбір емделушілерде концентрациясының артқаны байқалады. Метотрексатты жоғары дозаларда қолданғанда эзомепразолды қабылдауды тоқтату қажет.
Атазанавир және нелфинавир эзомепразолмен бір мезгілде қабылданған жағдайда қан сарысуында бұл препараттардың деңгейінің төмендегені байқалды, сондықтан оларды біріктіріп қолданудан аулақ болған жөн. Эзомепразолды тәулігіне бір рет 40 мг дозада және 300 мг атазанавирді /100 мг ритонавирді бірге тағайындау AUC мәнінің, сондай-ақ атазанавирдің ең жоғары және ең төменгі концентрациясы мәндерінің елеулі түрде төмендеуіне алып келді. Атазанавир дозасының 400 мг дейін ұлғаюы эзомепразолдың атазанавир концентрациясына әсерінің орнын толтырмады. Сондықтан эзомепразолды атазанавирмен бірге тағайындамаған жөн, ал эзомепразол және нелфинавирді бір мезгілде тағайындауға болмайды.
Эзом IV, оның метаболизміне қатысатын негізгі фермент - CYP2C19 тежейді. Эзомепразолды метаболизмінде CYP2C19 қатысатын, мысалы, диазепам, циталопрам, имипрамин, кломипрамин, фенитоин және басқалар сияқты препараттармен бірге қабылдау, плазмада бұл препараттардың концентрациясының жоғарылауына алып келуі және дозасын төмендетуді қажет етуі мүмкін. 30 мг Эзом IV және диазепамды бірге пероральді түрде қабылдаған кезде, CYP2C19 субстраты болып табылатын диазепамның қиренсі 45%-ға төмендейді. Эпилепсиямен науқастарда Эзом IV пероральді 40 мг дозада және фенитоинді бірге қабылдағанда, фенитоиннің плазмадағы қалдық концентрациясы 13%-ға жоғарылады. Осыған байланысты эзомепразолмен емделуде басында және оны тоқтатқан кезде плазмадағы фенитоин концентрациясын бақылау ұсынылады.
Варфарин қабылдаушы емделушілерге Эзом IV пероральді 40 мг дозада тағайындағанда, коагуляция уақыты болуы мүмкін мәндер шегінде қала береді. Алайда, варфарин мен эзомепразолды бірге қабылдаған кезде ХҚҚ (халықаралық қалыптасқан қатынас) индексінің клиникалық маңызды жоғарылауының бірнеше жағдайы туралы хабарланған. Осыған байланысты бұл препараттарды бірге қолдануын бақылау және соңында мониторинг жүргізу ұсынылады. Эзом IV 40 мг дозада және цизапридті бірге пероральді қабылдау “концентрация – уақыт” қисығы астындағы ауданның (AUC) шамасын 32% -ға арттырды және 31% -ға цизаприд үшін жартылай шығару кезеңін ($t_{1/2}$) ұлғайтты; бұл кезде плазмадағы цизапридтің шыңдық концентрациясы айтарлықтай өзгермеген. Цизапридпен монотерапия кезінде байқалған QT аралығының елеусіз ұзаруы, эзомепразолды қосқан кезде артпаған.
Эзом IV амоксициллин және хинидин фармакокинетикасының клиникалық елеулі түрде өзгеруін туындатпайтыны көрсетілген.
Эзомепразолды қоқтамыр ішіне жоғары дозаларда (80 мг + 8 мг/сағ) енгізгенде дәрілермен өзара әрекеттесуіне in vivo зерттеулер жүргізілмеген. Эзомепразолдың метаболизмінде CYP2C19 қатысатын препараттарға көрсететін әсері препараты қоқтамыр ішіне енгізген кезде айқындырақ болуы мүмкін, сондықтан емделушілерді қоқтамыр ішіне енгізген сәттен бастап 3 күн бойы жағымсыз әсерлерін уақытында анықтау мақсатында мұқият бақылау қажет.
*Дәрілік препараттардың Эзом IV фармакокинетикасына әсері.*
Эзом IV метаболизмінде CYP2C19 және CYP3A4 қатысады. Эзом IV және CYP3A4 тежегіші, кларитромицинді ( тәулігіне 2 рет 500 мг) бірге пероральді қабылдау, эзомепразол үшін AUC мәнінің екі есе ұлғаюына алып келеді. Эзомепразол мен CYP3A4 және CYP2C19 біріктірілген тежегішін, мысалы вориконазолды бірге қабылдау, Эзом IV үшін AUC мәнінің 2-еселен артықша ұлғаюына алып келуі мүмкін. Мұндай жағдайларда Эзом IV дозасын түзету қажет емес. Эзом IV дозалануын түзету, бауыр қызметінің бұзылуы ауыр емделушілерге ұзақ ем тағайындаған кезде қажет болуы мүмкін.
**Айрықша нұсқаулар**
Кез келген аталғандармен симптомдар болған кезде (мысалы, өздігінен дене салмағын жеңтеуір жоғалту, қайталанған құсу, дисфагия, қан құсу немесе мелена сияқты) сондай ақ, асқазан ойық жарасында (немесе асқазан ойық жарасына күдіктенгенде) қатерлі жаңа түзілімнің бар жоғын анықтау керек, өйткені Эзом IV емдеу симптоматикасының байқалмауына әкелуі және диагноз қоюды кешіктіруі мүмкін.
Сақтықпен бүйрек жеткіліксіздігі ауыр емделушілерге. Протонды сорғы тежегіштерімен емдеу *Salmonella* және *Campylobacter* туындайтын асқазан-ішек жұқпалары даму қаупінің елеусіз артуына әкелуі мүмкін. Ұзақ уақыт аралығында антисекреторлық препараттар қабылдаған емделушілердің асқазанында безді кисталардың түзілуі жиі байқалады. Бұл құбылыстар қышқыл сөлінісін айқын тежеу нәтижесіндегі физиологиялық өзгерістермен байланысты. Кисталар катерсіз және қайтымды сипатқа ие.
*Жүктілік және лактация кезеңі*
Қазіргі кезде жүктілік кезеңінде эзомепразолды қолдану жөніндегі мәліметтер шектеулі. Препараттың жүктілік кезеңінде анасы үшін пайдасы ұрыққа деген қатерден асып түскен жағдайда ғана тағайындауға болады.
*Дәрілік заттың көлік құралын және потенциалды қауіпті механизмдерді басқару қабілетіне әсер ету ерекшеліктері*
Дәрілік заттың жағымсыз әсерлерін ескере отырып, көлік құралдарын немесе потенциалды қауіпті механизмдерді басқару кезінде абай болу керек.
**Артық дозалануы**
*Симптомдары:* жағымсыз әсерлерінің күшеюі.
*Емі:* симптоматикалық. Арнайы у қайтарғысы белгісіз. Эзом IV плазма ақуыздарымен байланысады, сондықтан диализдің тиімділігі аз.
**Шығарылу түрі және қаптамасы**
Препарат резеңке тығынмен тұмшаланып тығындалған, алюминий қалпақпен қаусырылған және қызыл күрең түсті Flip Off сақтандырғыш қалпақшасымен жабылған, I типті әйнектің шынылдан жасалған құтыға салынады.
5 мл еріткіш I типті шынылдан жасалған ампулада.
1 құтыдан және еріткіш бар ампуладан ұяшықты қаптамаға салынған және медицинада қолданылуы жөніндегі мемлекеттік және орыс тіліндегі нұсқаулықпен бірге картоннан жасалған пішкете салынады.
**Сақтау шарттары**
Құрғақ, жарықтан қорғалған жерде, 25$^{0}$С-ден аспайтын температурада сақтау керек.
Балалардың қолы жетпейтін жерде сақтау керек!
**Сақтау мерзімі**
3 жыл.
Жарамдылық мерзімі өткенмен кейін қолдануға болмайды.
**Дәріханалардан босатылу шарттары**
Рецепт арқылы.
**Тіркеу куәлігінің иесі**
Гетц Фарма (Пвт.) Лимитед, Пәкістан.
**Қазақстан Республикасы аумағында тұтынушылардан өнім сапасына қатысты шағымдарды қабылдайтын ұйымның мекенжайы:**
Қазақстан Республикасындағы Гетц Фарма (Пвт.) Лимитед компаниясының өкілдігі. 050008 Алматы қ., Шевченко к-сі, 148 үй.

KAZ-200007935

Getz pharma (PVT) LIMITED
www.getzpharma.com
A member of The Getz Group, USA.

**Производитель:** Гетц Фарма (Пвт.) Лимитед, 29-30/27, К.И.А., Карачи - 74900, Пакистан.
**Өндіруші:** Гетц Фарма (Пвт.) Лимитед, 29-30/27, К.И.А., Карачи - 74900, Пәкістан.
**Manufactured by:** Getz Pharma (Pvt.) Limited, 29-30/27, K.I.A., Karachi - 74900, Pakistan.

# Esome iv
# ЭзомIV

УТВЕРЖДЕНАП
риказом председателя Комитета
контроля медицинской и
фармацевтической деятельности
инистерства здравоохранения
еспублики Казахстан
от «03» марта 2014 г.
№169

**Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства**

**Торговое название**
Эзом IV
**Международное непатентованное название**
Эзомепразол
**Лекарственная форма**
Порошок лиофилизированный для приготовления растворов для инъекций и инфузий в комплекте с растворителем
**Состав**
*активное вещество* - эзомепразол натрия 42.55 мг
(эквивалентен эзомепразолу 40.00 мг),
*вспомогательные вещества:* маннитол, натрия хлорид, вода для инъекций.
*Растворитель* - натрия хлорид 0.9%.
**Описание**
Белый или почти белый гигроскопический порошок
**Терапевтическая группа**
Противоязвенные препараты и препараты для лечения гастроэзофагеального рефлюкса (ГЭРБ). Ингибиторы протонового насоса. Эзомепразол.
Код АТХ А02ВС05
**Фармакологические свойства**
***Фармакокинетика***
*Распределение*
При повторном внутривенном введении эзомепразола в дозе 40 мг средняя плазменная концентрация в плазме составляет приблизительно 13,6 мкмоль/л. Нелинейное увеличение AUC наблюдается после внутривенного введения эзомепразола в виде 30-минутной инфузии (40 мг, 80 мг и 120 мг) с последующей продолжительной инфузией (4 мг/ч или 8 мг/ч) в течение 23,5 ч. Объем распределения при равновесной концентрации составляет 0,22 л/кг массы тела. Эзомепразол связывается с белками плазмы на 97%.
*Метаболизм и выведение*
Эзомепразол подвергается метаболизму с участием системы цитохрома P450 (CYP). Основная часть метаболизируется при участии специфической полиморфной изоформы CYP2C19, при этом образуются гидрокси- и деметилированные метаболиты эзомепразола. Метаболизм оставшейся части осуществляется другой специфической изоформой CYP3A4, при этом образуется сульфопроизводное эзомепразола, являющееся основным метаболитом, определяемым в плазме. Основные метаболиты эзомепразола не влияют на секрецию кислоты в желудке. Приведенные фармакокинетические параметры отражают, в основном, характер фармакокинетики у пациентов с активным ферментом CYP2C19 (пациенты с быстрым метаболизмом).
Метаболиты эзомепразола выделяются через мочу и фекалии. В моче обнаруживается менее 1% неизменённого эзомепразола. При ежедневном введении препарата один раз в сутки эзомепразол полностью выводится из плазмы в перерыве между введениями, тенденции к кумуляции препарата не отмечается. Период полураспада эзомепразола при внутривенном введении составляет почти от 1,1 до 1,4 часа или увеличивается пролонгирование дозы внутривенного эзомепразола.
*Особенности фармакокинетики в некоторых группах пациентов*
Приблизительно у 1-2% населения снижена активность фермента CYP2C19 (пациенты с медленным метаболизмом). У таких пациентов метаболизм эзомепразола, в основном, осуществляется с помощью CYP3A4. Средние значения пиковых концентраций в плазме у пациентов с медленным метаболизмом повышены приблизительно на 60%. Отмеченные особенности не влияют на дозировку и способ применения эзомепразола.
*При печеночной недостаточности*
У пациентов с легким и умеренным нарушением функции печени метаболизм эзомепразола может нарушаться. У пациентов с тяжелым нарушением функции печени скорость метаболизма снижена, что приводит к удвоению площади под кривой «концентрация – время» для эзомепразола. Поэтому максимальная доза эзомепразола для пациентов с тяжелым нарушением функции печени составляет 20 мг/сутки и ее не следует превышать. Тенденции к кумуляции эзомепразола и его основных метаболитов при введении препарата один раз в сутки не отмечается.
*При почечной недостаточности*
Изучение фармакокинетики у пациентов со сниженной функцией почек не проводилось. Поскольку через почки осуществляется выведение не самого эзомепразола, а его метаболитов, можно полагать, что метаболизм эзомепразола у пациентов с нарушением функции почек не изменяется.
*Пожилые люди*
У пациентов пожилого возраста (71-80 лет) метаболизм эзомепразола существенно не изменяется.
Нет необходимости коррекции дозы препарата в зависимости от возраста.
*Дети*
Фармакокинетика эзомепразола натрия у детей и подростков младше 18 лет не изучена.
***Фармакодинамика***
Эзомепразол является S-изомером омепразола и уменьшает секрецию соляной кислоты в желудке путем специфического ингибирования кислотного насоса в париетальных клетках. S- и R-изомер омепразола обладают сходной фармакодинамической активностью.
*Механизм действия*
Эзомепразол является слабым основанием, концентрируется и переходит в активную форму в сильно кислой среде секреторных канальцев париетальных клеток слизистой оболочки желудка и ингибирует кислотный насос – фермент H+, K+- АТФазу, при этом происходит ингибирование как базальной, так и стимулированной секреции кислоты.
*Влияние на секрецию кислоты в желудке*
После приема эзомепразола в дозе 20 мг или 40 мг в течение 5 дней пациентами с гастро-эзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ) с наличием симптомов значение желудочного pH было выше 4 в течение в среднем 13 и 17 часов из 24 часов. Этот эффект наблюдался независимо от приема эзомепразола – перорально или внутривенно. Анализ фармакокинетических данных позволил выявить взаимосвязь между ингибированием секреции кислоты и концентрацией препарата в плазме после приёма внутрь (для оценки концентрации использовали параметр AUC-площадь под кривой «концентрация-время»).
*Терапевтический эффект, достигаемый в результате ингибирования секреции кислоты*
Заживление рефлюкс-эзофагита при лечении Эзомом IV в/в в дозе 40 мг наступает приблизительно у 78% пациентов через 4 недели терапии и у 93% пациентов через 8 недель пероральной терапии.
*Другие эффекты, достигаемые в результате ингибирования секреции кислоты*
Во время приема антисекреторных препаратов увеличивается содержание гастрина в сыворотке, что приводит к уменьшению секреции кислоты. Увеличение секреции энтерохромаффинподобных клеток очевидно связано с увеличением уровня гастрина в сыворотке, обнаруженный у некоторых пациентов, длительно принимавших перорально эзомепразол.
В течение длительного приема внутрь антисекреторных препаратов чаще отмечается образование железистых кист в желудке. Эти явления обусловлены физиологическими изменениями в результате ингибирования секреции HCl. Кисты доброкачественные и проявляют тенденцию к исчезновению.
Уменьшение кислотности желудка, связанное с приемом ингибиторов протонного насоса, нарушает нормальную микрофлору в желудочно-кишечном тракте. Лечение ингибиторами протонного насоса может быть причиной риска возникновения гастроинтестинальной инфекции, вызванной возбудителями *Salmonella* и *Campylobacter*.
**Показания к применению**
Эзом IV для внутривенного введения показан в качестве альтернативы пероральной терапии при невозможности её проведения:
- гастро-эзофагеальная рефлюксная болезнь у пациентов с эзофагитом и/или выраженными симптомами рефлюксной болезни
- лечение и профилактика пептических язв, связанных с приёмом нестероидных противовоспалительных препаратов(НПВП)
- профилактика развития повторного кровотечения у пациентов после эндоскопического лечения острого кровотечения язвы желудка или двенадцатиперстной кишки

**Способ применения и дозы**
*Взрослые*
При невозможности проведения пероральной терапии пациентам может быть рекомендован Эзом IV парентерально в дозе 20 - 40 мг 1 раз в сутки.
Пациентам с рефлюкс-эзофагитом рекомендуется эзомепразол в дозе 40 мг 1 раз в сутки. Для симптоматической терапии ГЭРБ Эзом применяется в дозе 20 мг 1 раз в сутки.
Для лечения и профилактики пептических язв, связанных с приёмом НПВП, рекомендуется Эзом IV в дозе 20 мг 1 раз в сутки.
Как правило, период лечения внутривенной формой непродолжителен, рекомендуется быстрый перевод пациента на пероральный приём препарата.
*Инъекции*
*Доза 40 мг*
Приготовленный раствор Эзома IV вводится внутривенно в течение не менее 3 минут.
*Доза 20 мг*
1/2 приготовленного раствора эзомепразола вводится внутривенно в течение не менее 3 минут. Неиспользованные остатки раствора должны быть уничтожены.
*Инфузии*
*Доза 40 мг*
Приготовленный раствор эзомепразола вводится в виде внутривенной инфузии в течение 10 - 30 минут.
*Доза 20 мг*
1/2 приготовленного раствора эзомепразола вводится в виде внутривенной инфузии в течение 10 - 30 минут. Неиспользованные остатки раствора должны быть уничтожены.
*Профилактика развития повторного кровотечения у пациентов после*
*эндоскопического лечения острого кровотечения язвы желудка или двенадцатиперстной кишки*
После эндоскопического лечения острого кровотечения язвы желудка или
двенадцатиперстной кишки доза препарата составляет 80 мг, которую вводят в виде болюсной инфузии в течение 30 минут, после чего проводят длительную внутривенную инфузию в дозе 8 мг/ч в течение 3 дней (72 часа).
*Болюсная дозировка, равная 80 мг*
Приготовленный раствор эзомепразола вводится в виде длительной внутривенной инфузии в течение 30 минут.
*Дозировка 8 мг/ч*
Приготовленный раствор эзомепразола вводится в виде длительной внутривенной инфузии в течение 71,5 ч (расчетная скорость инфузии – 8 мг/ч).
*Кровотечения язвы*
Коррекция дозы Эзома IV у пациентов с нарушением функции печени легкой и средней степени тяжести не требуется. У пациентов с тяжелым нарушением функции печени после первоначальной дозировки 80 мг, введенной в виде болюсной инфузии, следует ограничиться длительной внутривенной инфузией 4 мг/ч в течение 71,5 часов.
*Дети*
Не рекомендуется применять Эзом IV у детей в связи с отсутствием данных о применении.
*Нарушение функции почек*
Коррекция дозы Эзома IV у пациентов с нарушением функции почек не требуется. В связи с ограниченным опытом применения Эзома IV у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью следует соблюдать осторожность при лечении таких пациентов.
*Нарушение функции печени*
Коррекция дозы Эзома IV у пациентов с нарушением функции печени легкой и средней степени тяжести не требуется. У пациентов с тяжелым нарушением функции печени максимальная суточная доза составляет 20 мг.
*Пациенты пожилого возраста*
Коррекция дозы Эзома IV у пациентов пожилого возраста не требуется.
*Приготовление раствора*
*Инъекции*
Раствор для инъекций готовится путем добавления 5 мл 0,9% раствора хлорида натрия для внутривенного введения во флакон с Эзомом IV. Приготовленный раствор должен быть прозрачным, цветовая гамма варьируется от бесцветного до бледно-желтого.
При назначении 20 мг эзомепразола вводится половина приготовленного раствора. Неиспользованные остатки раствора должны быть уничтожены.
*Инфузии*
Инфузионный раствор готовится путем растворения содержимого одного флакона с Эзомом IV в 100 мл 0,9% раствора хлорида натрия для внутривенного введения.
При назначении 20 мг эзомепразола вводится половина приготовленного раствора.
Инфузии 80 мг. Инфузионный раствор готовится путем растворения содержимого двух флаконов Эзома IV 40 мг в 100 мл 0,9% раствора хлорида натрия для внутривенного введения. Неиспользованные остатки раствора должны быть уничтожены.
Разведенный раствор эзомепразола представляет собой прозрачную жидкость от бесцветного до бледно-желтого цвета.
Приготовленный раствор (для инъекций и для инфузий) не должен смешиваться или вводиться совместно с другими лекарственными средствами. Перед применением раствор следует оценить визуально на предмет отсутствия видимых механических примесей и изменения цвета. Только прозрачный раствор может быть использован.
Приготовленный раствор рекомендуется вводить сразу после приготовления (с микробиологической точки зрения). Приготовленный раствор следует использовать в течение 12 часов. Хранить при температуре не выше 30С.
**Побочные действия**
*Часто (>1/100, <1/10)*
- головная боль
- тошнота, боль в животе, диарея, метеоризм, рвота, запор

*Менее часто (>1/1000, <1/100)*
- дерматит, зуд, крапивница, сыпь
- головокружение
- сухость во рту
- бессонница, парестезия, сонливость
- повышение активности "печеночных" ферментов
- периферические отеки
- нечеткость зрения

*Редко (>1/10000, <1/1000)*
- лейкопения, тромбоцитопения
- аллергические реакции: лихорадка, ангионевротический отек, анафилактическая реакция/анафилактический шок
- возбуждение, депрессия, недомогание, замешательство
- нарушение вкуса
- гипонатриемия
- бронхоспазм
- стоматит и желудочно-кишечный кандидоз
- гепатит с (или без) желтухой
- фотосенсибилизация, алопеция
- артралгии, миалгии
- потливость

*Очень редко (<1/10000)*
- агранулоцитоз, панцитопения
- галлюцинации (преимущественно у пациентов), агрессивное поведение
- печеночная недостаточность, энцефалопатия у пациентов с заболеваниями печени
- мультиформная эксудативная эритема
- синдром Стивенса-Джонсона
- токсический эпидермальный некролиз
- мышечная слабость
- интерстициальный нефрит
- гинекомастия
- гипомагнезиемия, ведущая к гипокальциемии
- микроскопический колит

Сообщалось об отдельных случаях необратимого нарушения зрения при внутривенном введении эзомепразола пациентам в критическом состоянии, особенно при введении высоких доз, причинной связи с приёмом препарата не установлено.
**Противопоказания**
- известная повышенная чувствительность к эзомепразолу, замещенным бензимидазолам или другим ингредиентам препарата
- детский и подростковый возраст до 18 лет (в связи с отсутствием данных по безопасности и эффективности)
- совместное применение с нелфинавиром
- период лактации

**Лекарственные взаимодействия**
*Влияние эзомепразола на фармакокинетику других лекарственных препаратов*
Подавление кислотности желудочного сока на фоне лечения эзомепразолом и другими ИППП может привести к изменению абсорбции препаратов, всасывание которых зависит от кислотности среды. Эзомепразол, как и другие препараты, снижающие секрецию кислоты в желудке, может приводить к снижению абсорбции кетоконазола, атаказанавира и эрлотиниба. В тоже время при совместном приеме эзомепразола с дигоксином, концентрация последнего может увеличиваться. При совместном приеме ИППП и метотрексата отмечается увеличение концентрации у некоторых пациентов. При применении метотрексата в высоких дозах необходимо приостановить прием эзомепразола.
В случаях, когда атазанавир и нелфинавир принимались одновременно с эзомепразолом, было отмечено понижение уровня этих препаратов в сыворотке, поэтому их сочетанное применение следует избегать. Совместное назначение эзомепразола в дозе 40 мг в один раз сутки и атазанавира 300 мг/ритонавира 100 мг приводило к существенному снижению значений AUC, а также максимальной и минимальной концентраций атазанавира. Увеличение дозы атазанавира до 400 мг не компенсировало влияния эзомепразола на концентрацию атазанавира. Поэтому не следует назначать эзомепразол совместно с атазанавиром, а одновременное назначение эзомепразола и нелфинавира исключается.
Эзом IV ингибирует CYP2C19 - основной фермент, участвующий в его метаболизме. Совместное применение эзомепразола с другими препаратами, в метаболизме которых принимает участие CYP2C19, такими как диазепам, циталопрам, имипрамин, кломипрамин, фенитоин и др., может привести к повышению концентраций этих препаратов в плазме и потребовать снижения дозы. При пероральном совместном приеме 30 мг Эзома IV и диазепама на 45% снижается клиренс диазепама, который является субстратом CYP2C19.
При совместном приеме Эзома IV перорально в дозе 40 мг и фенитоина у больных эпилепсией на 13% повышалась остаточная концентрация фенитоина в плазме. В связи с этим рекомендуется контроль концентрации фенитоина в плазме в начале лечения эзомепразолом и при его отмене.
При назначении Эзома IV перорально в дозе 40 мг пациентам, получающим варфарин, время коагуляции оставалось в пределах допустимых значений. Однако сообщалось о нескольких случаях клинически значимого повышения индекса МНО (международное нормализованное отношение) при совместном применении варфарина и эзомепразола. В связи с этим рекомендуется мониторинг в начале и по окончании совместного применения этих препаратов.
Совместный пероральный прием Эзома IV в дозе 40 мг и цизаприда на 32% повышал величину площади под кривой "концентрация – время" (AUC) и на 31% увеличивал период полувыведения ($t_{1/2}$) для цизаприда; пиковые концентрации цизаприда в плазме при этом значительно не изменялись. Незначительное удлинение интервала QT, которое наблюдалось при монотерапии цизапридом, при добавлении эзомепразола не увеличивалось.
Показано, что Эзом IV не вызывает клинически значимых изменений фармакокинетики амоксициллина и хинидина.
Исследования in vivo лекарственных взаимодействий эзомепразола при введении внутривенно больших дозировок (80 мг + 8 мг/ч) не проводились. Эффект, оказываемый эзомепразолом на препараты, в метаболизме которых принимает участие CYP2C19, может быть более выраженным при внутривенном введении препарата, поэтому следует тщательно наблюдать пациентов в течение 3 дней с момента внутривенного введения с целью своевременного обнаружения побочных эффектов.
*Влияние лекарственных препаратов на фармакокинетику Эзома IV.*
В метаболизме Эзома IV участвуют CYP2C19 и CYP3A4. Совместное пероральное применение Эзома IV и ингибитора CYP3A4, кларитромицина (500 мг 2 раза в сутки) приводит к двукратному увеличению значения AUC для эзомепразола. Совместное применение эзомепразола и комбинированного ингибитора CYP3A4 и CYP2C19, например, вориконазола, может приводить более чем к 2-х кратному увеличению значения AUC для Эзома IV. В таких случаях не требуется коррекции дозы Эзома IV. Коррекция дозировки Эзома IV может потребоваться у пациентов с тяжелым нарушением функции печени при назначении длительной терапии.

**Особые указания**
При наличии любых тревожных симптомов (например, таких как значительная спонтанная потеря массы тела, повторяющаяся рвота, дисфагия, рвота с кровью или мелена), а также при наличии язвы желудка (или при подозрении на язву желудка) следует исключить наличие злокачественного новообразования, поскольку лечение Эзомом IV может привести к сглаживанию симптоматики и отсрочить постановку диагноза.
С осторожностью пациентам с тяжелой почечной недостаточностью. Лечение ингибиторами протонной помпы может привести к незначительному увеличению риска возникновения желудочно-кишечных инфекций, вызываемых *Salmonella* и *Campylobacter*. У пациентов, принимающих антисекреторные препараты в течение длительного промежутка времени, чаще отмечается образование железистых кист в желудке. Эти явления обусловлены физиологическими изменениями в результате выраженного ингибирования секреции кислоты. Кисты доброкачественные и носят обратимый характер.
*Беременность и период лактации*
В настоящее время данные о применении эзомепразола в период беременности ограничены. Назначать препарат в период беременности следует только в том случае, когда ожидаемая польза для матери превышает возможный риск для плода.
*Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами.*
Учитывая побочные действия лекарственного средства, следует соблюдать осторожность при управлении транспортным средством или потенциально опасными механизмами.
**Передозировка**
*Симптомы:* усиление побочных эффектов.
*Лечение:* симптоматическое. Специфические антидоты неизвестны. Эзом IV связывается с белками плазмы, поэтому диализ малоэффективен.
**Форма выпуска и упаковка**
Препарат помещают во флакон из янтарного стекла типа I, герметически укупоренный пробкой резиновой, обжатый алюминиевым колпачком и закрытый предохранительным колпачком Flip Off пурпурного цвета.
5 мл растворителя помещают в ампулу из стекла типа I.
По 1 флакону и ампуле с растворителем помещают в ячейковую упаковку и вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках вкладывают в пачку из картона.
**Условия хранения**
Хранить в сухом, защищенном от света месте при температуре не выше 25°С.
Хранить в недоступном для детей месте!
**Срок хранения**
3 года.
Не применять после истечения срока годности.
**Условия отпуска из аптек**
По рецепту.
**Владелец регистрационного удостоверения**
Гетц Фарма (Пвт.) Лимитед, Пакистан.
***Адрес организации, принимающей на территории Республики Казахстан претензии от потребителей по качеству продукции:***
Представительство компании Гетц Фарма (Пвт.) Лимитед в Республике Казахстан. 050008 г. Алматы, ул. Шевченко, д. 148.

Getz pharma (PVT) LIMITED
www.getzpharma.com
A member of The Getz Group, USA.

**Производитель:** Гетц Фарма (Пвт.) Лимитед, 29-30/27, К.И.А., Карачи - 74900, Пакистан.
**Өндіруші:** Гетц Фарма (Пвт.) Лимитед, 29-30/27, К.И.А., Карачи - 74900, Пәкістан.
**Manufactured by:** Getz Pharma (Pvt.) Limited, 29-30/27, K.I.A., Karachi - 74900, Pakistan.