ملخص خصائص المنتج

1. الاسم التجاري للدواء
إيسوفيل 20 ملغ، كبسولة مقاومة للعصارة المعدية

2. التركيب النوعي والكمي
تحتوي كل كبسولة على 20 ملغ من الإيسوميبرازول (على هيئة إيسوميبرازول ثنائي هيدرات المغنيسيوم).

سواغ (سواغات) ذات تأثير معروف: السكروز، بنزوات الصوديوم(E211) .

للإطلاع على القائمة الكاملة للسواغات، انظر القسم 6.1.

3. الشكل الصيدلاني
كبسولة مقاومة للعصارة المعدية.

كبسولة برأس أصفر غير شفاف وجسم أصفر غير شفاف مطبوع عليه باللون الأسود «20 mg». تحتوي الكبسولة على حبيبات دقيقة كروية باللون الأبيض المائل للصفرة إلى الرمادي.

4. المعطيات السريرية

4.1. الاستطبابات العلاجية

يُستطب استخدام كبسولات إيسوفيل لدى البالغين في الحالات التالية.:

- داء الارتجاع المعدي المريئي
  - علاج التهاب المريء التآكلي الناتج عن الارتجاع.
  - العلاج الوقائي المستمر ومنع التكرار بعد التئام التهاب المريء الناتج عن الارتجاع المعدي المريئي.
  - العلاج الأعراضي لداء الارتجاع المعدي المريئي.

- بالتزامن مع العلاج بالمضادات الحيوية المناسبة، للقضاء على الملوية البوابية Helicobacter pylori بهدف:
  - التئام قرحة الاثني عشر في حال الإنتان بالملوية البوابية.
  - الوقاية من تكرار القرحة المعدية الاثنا عشرية في حال الإنتان بالملوية البوابية.

- المرضى الذين يتطلب وضعهم استمرار العلاج بمضادات الالتهاب غير الستيرويدية:
  - التئام القرحات المعدية المرتبطة بتناول مضادات الالتهاب غير الستيرويدية.
  - الوقاية من القرحات المعدية الاثنا عشرية المرتبطة بتناول مضادات الالتهاب غير الستيرويدية لدى المرضى المعرضين للخطر.
- استكمال العلاج عن طريق الفم بعد الوقاية عن طريق الوريد من تكرار النزف الناتج عن القرحة المعدية الاثنا عشرية.
- علاج متلازمة زولينجر-إليسون.

يُستطب استخدام كبسولات إيسوفيل لدى المراهقين من عمر 12 سنة فما فوق في الحالات التالية:

- داء الارتجاع المعدي المريئي
  - علاج التهاب المريء التآكلي الناتج عن الارتجاع.
  - العلاج الوقائي المستمر ومنع التكرار بعد التئام التهاب المريء الناتج عن الارتجاع المعدي المريئي.
  - العلاج الأعراضي لداء الارتجاع المعدي المريئي.
- بالتزامن مع المضادات الحيوية لعلاج قرحة الاثني عشر الناجمة عن الملوية البوابية (Helicobacter pylori) .

4.2. الجرعات وطريقة الاستعمال

عن طريق الفم.

الجرعة

<u>البالغون</u>

داء الارتجاع المعدي المريئي

<u>علاج التهاب المريء التآكلي الناتج عن الارتجاع</u>

40 ملغ مرة واحدة يومياً لمدة 4 أسابيع.

يُوصى بعلاج إضافي لمدة 4 أسابيع لدى المرضى الذين لم يكتمل لديهم التئام التهاب المريء أو الذين تستمر لديهم الأعراض.

<u>العلاج الوقائي المستمر ومنع التكرار بعد التئام التهاب المريء الناتج عن الارتجاع المعدي المريئي</u>

20 ملغ مرة واحدة يومياً.

<u>العلاج الأعراضي لداء الارتجاع المعدي المريئي</u>

20 ملغ مرة واحدة يومياً لدى المرضى غير المصابين بالتهاب المريء. إذا استمرت الأعراض بعد 4 أسابيع، قد يلزم إجراء فحوصات إضافية. بعد زوال الأعراض، يُمكن السيطرة على نوبات التكرار الأعراضي بتناول إيسوفيل بجرعة 20 ملغ مرة واحدة يومياً عند الحاجة. لدى المرضى الذين يعالجون بمضادات الالتهاب غير الستيرويدية والمعرضين لخطر الإصابة بقرحة معدية اثنا عشرية، لا يُوصى بالإعطاء عند الحاجة للسيطرة اللاحقة على الأعراض.

بالتزامن مع العلاج بالمضادات الحيوية المناسبة، للقضاء على الملوية البوابية (Helicobacter pylori) بهدف:

- التئام قرحة الاثني عشر في حال الإنتان بالملوية البوابية ، و
- الوقاية من تكرار القرحة المعدية الاثنا عشرية في حال الإنتان بالملوية البوابية: 20 ملغ من إيسوفيل بالتزامن مع 1 غرام من الأموكسيسيلين و500 ملغ من الكلاريثرومايسين، وتؤخذ جميعها مرتين يومياً لمدة 7 أيام.

المرضى الذين يتطلب وضعهم استمرار العلاج بمضادات الالتهاب غير الستيرويدية

- التئام القرحات المعدية المرتبطة بتناول مضادات الالتهاب غير الستيرويدية :الجرعة المعتادة هي 20 ملغ مرة واحدة يومياً. مدة العلاج من 4 إلى 8 أسابيع.
- الوقاية من القرحات المعدية الاثنا عشرية المرتبطة بتناول مضادات الالتهاب غير الستيرويدية لدى المرضى المعرضين لخطر الإصابة بها : 20 ملغ مرة واحدة يومياً.

استكمال العلاج عن طريق الفم بعد الوقاية عن طريق الوريد من تكرار النزف الناتج عن القرحة المعدية الاثنا عشرية

40 ملغ مرة واحدة يومياً لمدة 4 أسابيع بعد الوقاية الوريدية من تكرار النزف الناتج عن القرحة المعدية الاثنا عشرية.

علاج متلازمة زولينجر-إليسون

الجرعة الأولية الموصى بها هي 40 ملغ من إيسوفيل مرتين يومياً. يجب تعديل الجرعة بشكل فردي واستمرار العلاج طالما يستدعي الوضع السريري ذلك. بناءً على البيانات السريرية المتاحة، يتم السيطرة على حالة غالبية المرضى بجرعات تتراوح بين 80 و160 ملغ من الإيسوميبرازول يومياً. بالنسبة للجرعات التي تتجاوز 80 ملغ يومياً، يجب تقسيم الجرعة اليومية وإعطاؤها على دفعتين (جرعتين).

<u>الفئات الخاصة</u>

<u>القصور الكلي</u>

لا يلزم أي تعديل في الجرعة في حالات القصور الكلي. ونظراً لقلة الخبرة لدى المرضى المصابين بقصور كلي شديد، يجب استخدام إيسوفيل بحذر لدى هذه الفئة (انظر القسم 5.2).

<u>القصور الكبدي</u>

لا يلزم أي تعديل في الجرعة لدى المرضى المصابين بقصور كبدي بسيط إلى متوسط. بينما يتوجب عدم تجاوز الجرعة القصوى البالغة 20 ملغ من إيسوفيل لدى المرضى المصابين بقصور كبدي شديد (انظر القسم 5.2).

كبار السن

لا يلزم أي تعديل في الجرعة لدى كبار السن.

الفئة العمرية للأطفال

المراهقون من عمر 12 سنة فما فوق

داء الارتجاع المعدي المريئي:

- علاج التهاب المريء التآكلي الناتج عن الارتجاع:

40 ملغ مرة واحدة يومياً لمدة 4 أسابيع.

يُوصى بعلاج إضافي لمدة 4 أسابيع لدى المرضى الذين لم يكتمل لديهم التئام التهاب المريء أو الذين تستمر لديهم الأعراض.

- العلاج الوقائي المستمر ومنع التكرار بعد التئام التهاب المريء الناتج عن الارتجاع المعدي المريئي:

20ملغ مرة واحدة يومياً.

- العلاج الأعراضي لداء الارتجاع المعدي المريئي:

20 ملغ مرة واحدة يومياً لدى المرضى غير المصابين بالتهاب المريء. إذا استمرت الأعراض بعد 4 أسابيع، قد يلزم إجراء فحوصات إضافية. بعد زوال الأعراض، تتيح جرعة 20 ملغ المعطاة مرة واحدة يومياً السيطرة على نوبات التكرار الأعراضي.

علاج قرحة الاثني عشر الناجمة عن الإنتان بالملوية البوابية(Helicobacter pylori) :

عند اختيار المضادات الحيوية الواجب استخدامها، ينبغي مراعاة التوصيات الرسمية الوطنية والإقليمية والمحلية المتعلقة بالمقاومة البكتيرية، ومدة العلاج (غالباً 7 أيام، ولكن قد تصل أحياناً إلى 14 يوماً)، والاستخدام الأمثل لهذه المضادات الحيوية.

يجب أن يخضع العلاج لإشراف طبيب متخصص.

الجرعة الموصى بها هي كالتالي:

الوزن	الجرعة
30 – 40 كغ	المشاركة مع اثنين من المضادات الحيوية :إيسوفيل 20 ملغ، وأموكسيسيلين 750 ملغ، وكلاريثرومايسين 7.5 ملغ/كغ من وزن الجسم، تُعطى جميعها بالتزامن مرتين يومياً لمدة أسبوع واحد.
> 40 كغ	المشاركة مع اثنين من المضادات الحيوية **:**إيسوفيل 20 ملغ، وأموكسيسيلين 1 غرام، وكلاريثرومايسين 500 ملغ، تُعطى جميعها بالتزامن مرتين يومياً لمدة أسبوع واحد.

الأطفال دون سن 12 سنة

يجب عدم استخدام إيسوفيل لدى الأطفال دون سن 12 سنة لعدم توفر البيانات.

طريقة الإعطاء

يجب ابتلاع الكبسولات كاملة مع مشروب. ولا يجوز مضغها ولا سحقها.

بالنسبة للمرضى الذين يواجهون صعوبة في الابتلاع، يمكن فتح الكبسولات وتشتيت محتواها في نصف كأس من الماء غير الغازي. يجب عدم استخدام أي سائل آخر لأن الغلاف المعوي (الواقي من العصارة المعدية) قد ينحل. تُحرَّك وتُشرب المحلول مع الحبيبات فوراً أو خلال 30 دقيقة. يُشطف الكأس بنصف كأس من الماء ويُشرب. يجب عدم مضغ الحبيبات ولا سحقها.

بالنسبة للمرضى غير القادرين على الابتلاع، يمكن تشتيت محتوى الكبسولات في ماء غير غازي وإعطاؤه عبر أنبوب معدي . ومن المهم التأكد المسبق والدقيق من ملاءمة الأنبوب والسرنجة المختارة.

للتحضير والإعطاء عبر الأنبوب المعدي، يُرجى الرجوع إلى القسم 6.6.

4.3 .موانع الاستعمال

فرط الحساسية للمادة الفعالة، أو لمشتقات البنزيميدازول، أو لأي من السواغات المذكورة في القسم 6.1.

يجب عدم استخدام الإيسوميبرازول بالتزامن مع النيلفينافير (انظر القسم 4.5).

4.4 .التحذيرات الخاصة واحتياطات الاستعمال

عند وجود أي من الأعراض التحذيرية التالية (مثل الفقدان الكبير وغير التعويضي للوزن، أو القيء المتكرر، أو صعوبة البلع، أو قيء الدم، أو التغوط الأسود) أو في حالة الاشتباه في وجود قرحة معدية أو تأكيدها، يجب استبعاد احتمال وجود ضخامة أو آفات خبيثة، حيث إن العلاج بدواء إيسوفيل قد يلطف الأعراض ويؤخر التوصيل إلى التشخيص.

الاستخدام طويل الأمد

يجب متابعة المرضى الذين يخضعون لعلاج وقائي مستمر (ولا سيما أولئك الذين يُعالجُون لمدة تتجاوز السنة) بشكل منتظم.

العلاج عند الحاجة

يجب تحذير المرضى الذين يخضعون لعلاج عند الحاجة بضرورة الاتصال بطبيبهم في حال تغير طبيعة أعراضهم.

القضاء على الملوية البوابية(Helicobacter pylori)

في حال وصف الإيسوميبرازول للقضاء على الملوية البوابية، يجب مراعاة التفاعلات الدوائية المحتملة لجميع مكونات نظام القضاء على الجرثومة. يُعد الكلاريثرومايسين مثبطاً قوياً للأنزيمCYP3A4 ؛ وعليه، يجب أخذ موانع استعمال وتفاعلات الكلاريثرومايسين بعين الاعتبار عند إعطاء علاج القضاء على الجرثومة بالتزامن مع أدوية تُستقيلب بوساطة CYP3A4، مثل السيسابريد .

العدوى المعدية المعوية

قد يؤدي العلاج بمثبطات مضخة البروتون إلى زيادة طفيفة في خطر الإصابة بالعدوى المعدية المعوية الناجمة عن جراثيم مثل السالمونيلا والملوية البوابية / العطيفة (Campylobacter) (انظر القسم 5.1).

امتصاص الفيتامين B12

على غرار جميع الأدوية الخافضة لإفراز الحمض المعدي، يمكن للإيسوميبرازول أن يقلل من امتصاص الفيتامين B12 (سيانوكوبالامين) بسبب نقص حمض المعدة أو انعدامه. ويجب مراعاة ذلك أثناء العلاج طويل الأمد لدى المرضى الذين يعانون من انخفاض مخزون الفيتامين B12 أو وجود عوامل خطر تؤدي إلى تقليل امتصاصه.

نقص مغنيسيوم الدم

تم الإبلاغ عن حالات من نقص مغنيسيوم الدم الشديد لدى المرضى المعالجين بمثبطات مضخة البروتون مثل الإيسوميبرازول لمدة لا تقل عن ثلاثة أشهر، وفي معظم الحالات لمدة سنة. يمكن أن يتظاهر نقص مغنيسيوم الدم بأعراض سريرية خطيرة مثل التعب، والتكزز، والنوبات الذهانية، والتشنجات، والدوار، والاضطرابات البطينية لنبض القلب، ولكنه قد يبدأ بشكل مخاتل ويمر دون ملاحظته. تحسنت حالة نقص مغنيسيوم الدم لدى معظم المرضى بعد التعويض بالمغنيسيوم وإيقاف مثبط مضخة البروتون.

بالنسبة للمرضى الذين يستدعي وضعهم علاجاً ممتداً، أو في حال مشاركة مثبطات مضخة البروتون مع الديجوكسين أو الأدوية التي قد تسبب نقص مغنيسيوم الدم (مثل مدرات البول)، ينبغي على ممارسي الرعاية الصحية قياس مستوى المغنيسيوم في الدم قبل بدء العلاج بمثبط مضخة البروتون وبشكل دوري أثناء العلاج.

خطر الكسور العظمية

قد تؤدي مثبطات مضخة البروتون، وخاصة عند استخدامها بجرعات عالية ولمدة طويلة (> سنة واحدة)، إلى زيادة خفيفة في خطر حدوث كسور الورك والمعصم والفقرات، وتحديداً لدى كبار السن أو عند وجود عوامل خطر أخرى محددة. تشير الدراسات الملاحظية إلى أن مثبطات مضخة البروتون قد تزيد من الخطر الإجمالي للكسور بنسبة 10 إلى 40%. وقد ترجع هذه الزيادة جزئياً إلى عوامل خطر أخرى. يجب التعامل مع المرضى المعرضين لخطر هشاشة العظام وفقاً للتوصيات المعمول بها وتزويدهم بالكميات المناسبة من الفيتامين D والكالسيوم.

الذئبة الحمامية الجلدية دون الحادة

ترتبط مثبطات مضخة البروتون بحالات نادرة جداً من الذئبة الحمامية الجلدية دون الحادة .في حال ظهور آفات، ولا سيما في المناطق الجلدية المعرضة لشمس، وإذا كانت مصحوبة بألم مفصلي، يجب على المريض استشارة الطبيب بسرعة، وعلى ممارس الرعاية الصحية النظر في إيقاف إيسوفيل.

إن حدوث الذئبة الحمامية الجلدية دون الحادة بعد العلاج بمثبط لمضخة البروتون قد يزيد من خطر حدوثها مع مثبطات مضخة البروتون الأخرى.

المشاركة مع أدوية أخرى

لا يُوصى بمشاركة الإيسوميبرازول مع الأتازانافير (انظر القسم 4.5). إذا تُقُرّر أن مشاركة الأتازانافير مع أحد مثبطات مضخة البروتون أمر لا مفر منه، فيُوصى بمراقبة سريرية دقيقة إلى جانب زيادة جرعة الأتازانافير إلى 400 ملغ مع 100 ملغ من الريتونافير؛ ويجب عدم تجاوز الجرعة القصوى البالغة 20 ملغ من الإيسوميبرازول.

الإيسوميبرازول هو مثبط للأنزيم CYP2C19. عند بدء العلاج بالإيسوميبرازول أو إنهائه، يجب أخذ خطر التفاعلات مع الأدوية التي تُستقيلب بوساطة CYP2C19 بعين الاعتبار. تم التوصل إلى وجود تفاعل بين الكلوبيدوغريل والإيسوميبرازول (انظر القسم 4.5). إن الأهمية السريرية لهذا التفاعل غير مؤكدة؛ وكإجراء وقائي، ينبغي عدم التوصية بالاستخدام المتزامن للإيسوميبرازول والكلوبيدوغريل.

في حال وصف علاج بالإيسوميبرازول عند الحاجة، يجب أخذ التأثير على التفاعلات الدوائية مع الأدوية الأخرى بعين الاعتبار نظراً لتقلب تركيزات الإيسوميبرازول البلازمية (انظر القسم 4.5).

التفاعلات الجانبية الجلدية الشديدة

تم الإبلاغ في حالات نادرة جداً عن تفاعلات جانبية جلدية شديدة (SCAR) مثل الحُمامى المتعددة الأشكال(EP) ، ومتلازمة ستيفنز جونسون(SSJ) ، وتقشر الأنسجة المتموتة التسممي(TEN) ، والتفاعل الدوائي المرفوق باندفاع إيوسيني وأعراض جهازية(DRESS) ، والتي قد تكون مهددة للحياة أو مميتة، وذلك بالاقتران مع العلاج بالإيسوميبرازول.

يجب إبلاغ المرضى بالعلامات السريرية وأعراض التفاعلات الجلدية الشديدة (EP/SJS/TEN/DRESS) ومراجع طبيبهم فوراً عند ملاحظتها.

يجب إيقاف الإيسوميبرازول فوراً في حال ظهور علامات وأعراض التفاعلات الجلدية الشديدة وتوفير المراقبة الدقيقة/الرعاية الطبية الإضافية حسب الحاجة.

يجب عدم إعادة بدء العلاج لدى المرضى الذين أصيبوا بـ EP/SJS/TEN/DRESS .

التداخل مع الفحوصات المخبرية

قد يتداخل ارتفاع تركيز الكروموغرانين أ (CgA) مع الفحوصات المخصصة للكشف عن الأورام الصماوية العصبيّة .ولتجنب هذا التداخل، يجب إيقاف العلاج بالإيسوميبرازول لمدة لا تقل عن 5 أيام قبل قياس الكروموغرانين أ (CgA) (انظر القسم 5.1) إذا لم تعود مستويات الكروموغرانين أ والغاسترين إلى مستواها الطبيعي بعد القياس الأولي، يجب إعادة القياسات بعد 14 يوماً من إيقاف العلاج بمثبط مضخة البروتون.

السواغات

حتوي هذا الدواء على السكروز .ويُمنع استخدامه لدى المرضى الذين يعانون من عدم تحمل الفروكتوز، أو سوء امتصاص الجلوكوز والجالاكتوز، أو نقص أنزيم السكراز-إيزومالتاز.

قد يزيد بنزوات الصوديوم من خطر حدوث اليرقان (اصفرار الجلد والعينين) لدى حديثي الولادة (حتى عمر 4 أسابيع).

يحتوي هذا الدواء على أقل من 1 مللي مول (23 ملغ) من الصوديوم في الكبسولة الواحدة، أي أنه «خالٍ من الصوديوم» عملياً.

4.5 .التداخلات مع الأدوية الأخرى وأشكال التداخل الأخرى

تأثير الإيسوميبرازول على الحركية الدوائية للأدوية الأخرى

مثبطات البروتياز

تم الإبلاغ عن تفاعلات بين الأوميبرازول وبعض مثبطات البروتياز .إن الأهمية السريرية وآلية هذه التفاعلات ليست معروفة دائماً .فارتفاع درجة الحموضة في المعدة (pH) الملاحظ أثناء العلاج بالأوميبرازول يمكن أن يغير امتصاص مثبطات البروتياز .وهناك آليات تفاعل أخرى تتم عبر تثبيط الأنزيم.CYP 2C19

بالنسبة للأتازانافير والنيلفينافير، تم الإبلاغ عن انخفاض في التركيزات البلازمية عند مشاركتهما مع الأوميبرازول؛ وعليه، لا يُوصى بالإعطاء المتزامن للأوميبرازول مع هذه الأدوية .أدى إعطاء الأوميبرازول (40 ملغ مرة واحدة يومياً) بالتزامن مع الأتازانافير 300 ملغ مع الريتونافير 100 ملغ لدى متطوعين أصحاء إلى انخفاض كبير في التركيزات البلازمية للأتازانافير (بانخفاض تقريبي قدره 75% في كل من المساحة تحت المنحنى ASC، وأقصى تركيز بلازمي C_{max}، وأقل تركيز بلازمي C_{min}).ولم تعوض زيادة جرعة الأتازانافير إلى 400 ملغ تأثير الأوميبرازول على التركيزات البلازمية للأتازانافير .وأدى ربط الأوميبرازول (20 ملغ مرة واحدة يومياً) مع الأتازانافير 400 ملغ / الريتونافير 100 ملغ لدى متطوعين أصحاء إلى تقليل التعرض للأتازانافير بنسبة تقريبية تبلغ 30% مقارنة بالتعرض الملاحظ عند إعطاء الأتازانافير 300 ملغ / الريتونافير 100 ملغ مرة واحدة يومياً دون أوميبرازول.

أدى العلاج بالأوميبرازول (40 ملغ مرة واحدة يومياً) إلى خفض متوسطات المساحة تحت المنحنى(ASC) ، وأقصى تركيز(C_{max}) ، وأقل تركيز (C_{min}) للنيلفينافير بنسبة 36-39%، وخفضها بنسبة 75-92% لمتوسطات مساحتها ومستوياتها لمستقلبه النشط فارماكولوجياً M8.

ونظراً لتشابه التأثيرات الديناميكية الدوائية والخواص الحركية الدوائية للأوميبرازول والإيسوميبرازول، فإن الإعطاء المتزامن للإيسوميبرازول والأتازانافير يُعد غير موصى به (انظر القسم 4.4)، بينما يُعد الإعطاء المتزامن للإيسوميبرازول والنيلفينافير مُطْلَقَ المانع (مضاد استطباب) (انظر القسم 4.3).

بالنسبة للساكينافير (بالتزامن مع الريتونافير)، تم الإبلاغ عن زيادة في التركيز البلازمي (80-100%) عند مشاركته مع الأوميبرازول (40 ملغ مرة واحدة يومياً) .ولم يغير العلاج بالأوميبرازول بجرعة 20 ملغ مرة واحدة يومياً التعرض للدارونافير (المقترن بالريتونافير)، ولا التعرض للأمبرينافير (المقترن بالريتونافير).

لم يغير العلاج بالإيسوميبرازول بجرعة 20 ملغ مرة واحدة يومياً التعرض للأمبرينافير (سواء اقترن بالريتونافير أم لا).

<u>الميثوتريكسات</u>

تم ملاحظة زيادة في تراكيز الميثوتريكسات لدى بعض المرضى في حال إعطائه بالتزامن مع مثبطات مضخة البروتون .وعند إعطاء جرعات عالية من الميثوتريكسات، قد يتطلب الأمر إيقافاً مؤقتاً للعلاج بالإيسوميبرازول.

<u>التاكروليمس</u>

تم ملاحظة زيادة في التراكيز المصلية للتاكروليمس عند إعطائه بالتزامن مع الإيسوميبرازول .ويجب إجراء مراقبة معززة لتراكيز التاكروليمس وكذلك الوظيفة الكلوية (الخلوص الكلوي / تصفية الكرياتينين)، مع تعديل جرعة التاكروليمس إذا لزم الأمر.

<u>الأدوية التي يعتمد امتصاصها على درجة الحموضة(pH)</u>

قد يؤدي تثبيط الحموضة المعدية أثناء العلاج بالإيسوميبرازول وغيره من مثبطات مضخة البروتون إلى انخفاض أو زيادة امتصاص الأدوية في حال كان هذا الامتصاص معتمداً على درجة الحموضة المعدية .وكما هو الحال مع الأدوية الأخرى التي تقلل الحموضة داخل المعدة، فإن امتصاص بعض الأدوية مثل الكيتوكونازول، والإيتراكونازول، والإيرلوتينب قد ينخفض، بينما قد يزيد امتصاص أدوية أخرى مثل الديجوكسين أثناء العلاج بالإيسوميبرازول .أدى العلاج المتزامن بالأوميبرازول (20 ملغ يومياً) والديجوكسين لدى أشخاص أصحاء إلى زيادة التوافر الحيوي للديجوكسين (بنسبة تتراوح من 10% حتى 30% لدى اثنين من كل عشرة أشخاص) .نادراً ما تم الإبلاغ عن حدوث سمية للديجوكسين؛ ومع ذلك، يجب توخي الحذر الشديد عند إعطاء الإيسوميبرازول بجرعات عالية لدى كبار السن، وينبغي تعزيز المراقبة العلاجية للديجوكسين.

<u>الأدوية التي يُستقلبها الأنزيم CYP2C19</u>

يُثبط الإيسوميبرازول الأنزيمCYP2C19 ، وهو الأنزيم الرئيسي المسؤول عن استقلاب الإيسوميبرازول .ونتيجة لذلك، عند الإعطاء المتزامن مع أدوية تُستقلب بوساطة الأنزيمCYP2C19 ، مثل الديازيبام، والسيتالوبرام، والإبرامين، والكلوميبرامين، والفينيتوين، وغيرها، قد ترتفع التركيزات البلازمية لهذه الأدوية وقد يلزم تقليل الجرعات .يجب مراعاة ذلك بشكل خاص عند وصف الإيسوميبرازول كعلاج عند الحاجة.

الديازيبام

أدى الإعطاء المتزامن لـ 30 ملغ من الإيسوميبرازول إلى انخفاض بنسبة 45% في تصفية الديازيبام الذي يُستقلب بوساطة CYP2C19.

الفينيتوين

يؤدي الإعطاء المتزامن لـ 40 ملغ من الإيسوميبرازول إلى زيادة بنسبة 13% في التركيزات البلازمية للفينيتوين لدى المرضى المصابين بالصرع .يُوصى بمراقبة التركيزات البلازمية للفينيتوين عند بدء العلاج بالإيسوميبرازول أو إيقافه.

الفوريكونازول

أدى الأوميبرازول (بجرعة 40 ملغ مرة واحدة يومياً) إلى زيادة في التركيزات البلازمية للفوريكونازول (وهو ركيزة للأنزيم CYP2C19)، مع زيادة كل من أقصى تركيز بلازمي Cmax والمساحة تحت المنحنى ASC بنسبة 15% و41% على التوالي.

السيلوستازول

على غرار الأوميبرازول، يُعد الإيسوميبرازول مثبطاً للأنزيم CYP2C19. في دراسة تقاطعية، أدى الأوميبرازول المُعطى بجرعة 40 ملغ لأشخاص أصحاء إلى زيادة Cmax و ASC للسيلوستازول بنسبة 18% و26% على التوالي، ولأحد مستقلباته النشطة بنسبة 29% و69% على التوالي.

السيسابري

لدى المتطوعين الأصحاء، أدى الإعطاء المتزامن لـ 40 ملغ من الإيسوميبرازول والسيسابريد إلى زيادة بنسبة 32% في المساحة تحت منحنى التركيزات البلازمية ASC وإطالة بنسبة 31% في عمر النصف للإطراح دون زيادة معنوية في الذروة البلازمية للسيسابريد.

إن الإطالة البسيطة في فترة QTc الملاحظة بعد إعطاء السيسابريد وحده لا تتفاقم عند إعطاء السيسابريد بالتزامن مع الإيسوميبرازول (انظر القسم 4.4).

الوارفارين

أظهرت تجربة سريرية أن أوقات التخثر تبقى ضمن القيم الطبيعية عند إعطاء 40 ملغ من الإيسوميبرازول للمرضى المعالجين بالوارفارين .ومع ذلك، ومنذ طرح الدواء في الأسواق، تم الإبلاغ عن بضع حالات لارتفاعات ذات دلالة سريرية في النسبة المعيارية الدولية INR أثناء العلاج المتزامن .يُوصى بالمراقبة عند بدء العلاج المتزامن للإيسوميبرازول مع الوارفارين أو مشتقات الكومارين الأخرى وإنهائه.

كلوبيدوغريل

أظهرت نتائج الدراسات التي أجريت على أشخاص أصحاء وجود تفاعل في الحركية الدوائية (PK) والديناميكية الدوائية (PD) بين الكلوبيدوغريل (جرعة تحميل 300 ملغ / جرعة صيانة 75 ملغ يومياً) والإيسوميبرازول (40 ملغ/اليوم عن طريق الفم)، مما أدى إلى انخفاض بنسبة 40% تقريباً في التعرض للمستقلب النشط للكلوبيدوغريل، وانخفاض بنسبة 14% تقريباً في الحد الأقصى لتثبط تراكم (الصفائح الدموية(المحفز بواسطة ثنائي فسفورتي الأدينوزين).

في دراسة أجريت على أشخاص أصحاء، لوحظ انخفاض في التعرض بنسبة 40% تقريباً للمستقلب النشط للكلوبيدوغريل عند تناول تركيبة ثابتة مكونة من الإيسوميبرازول 20 ملغ وحمض الأسيتيل ساليسيليك 81 ملغ مع الكلوبيدوغريل، وذلك بالمقارنة مع الكلوبيدوغريل وحده. ومع ذلك، كانت المستويات القصوى لتثبط تراكم الصفائح الدموية(المحفزة بواسطة ثنائي فسفورتي الأدينوزين) لدى هؤلاء المرضى متطابقة في مجموعة الكلوبيدوغريل ومجموعة الكلوبيدوغريل + التركيبة الثابتة (الإيسوميبرازول + حمض الأسيتيل ساليسيليك).

لوحظت بيانات متناقضة حول العواقب السريرية لتفاعل الحركية والديناميكية الدوائية للإيسوميبرازول من حيث الأحداث القلبية الوعائية الكبرى، وذلك استناداً إلى كل من الدراسات الملاحظية والسريرية. وكإجراء وقائي، يُنصح بعدم الاستخدام المتزامن للكلوبيدوغريل.

أدوية تمت دراستها دون تسجيل تفاعل ذي دلالة سريرية

الأموكسيسيلين والكوينيدين

ليس للإيسوميبرازول أي تأثير ذو دلالة سريرية على الحركية الدوائية للأموكسيسيلين أو الكوينيدين.

النابروكسين أو الروفيكوكسيب

لم تظهر الدراسات قصيرة المدى التي قيمت الإعطاء المتزامن للإيسوميبرازول مع النابروكسين أو الروفيكوكسيب أي تفاعل ذي دلالة سريرية في الحركية الدوائية.

تأثير الأدوية الأخرى على الحركية الدوائية للإيسوميبرازول

الأدوية المثبطة للأنزيم CYP2C19 و/أو CYP3A4

يُستقلب الإيسوميبرازول بوساطة الأنزيمين CYP2C19 و CYP3A4. يؤدي الإعطاء المتزامن للإيسوميبرازول مع أحد مثبطات CYP3A4، مثل الكلاريثرومايسين (500 ملغ مرتين يومياً)، إلى مضاعفة المساحة تحت المنحنى ASC للإيسوميبرازول .كما أن الإعطاء المتزامن للإيسوميبرازول مع مثبط مزدوج للأنزيمين CYP2C19 و CYP3A4قد يؤدي إلى زيادة تعادل أكثر من ضعف التعرض للإيسوميبرازول.

أدى الفوريكونازول، وهو مثبط للأنزيمين CYP2C19 وCYP3A4، إلى زيادة المساحة تحت المنحنى ASC للأوميبرازول بنسبة 280 %. ولا يلزم تعديل الجرعة بشكل روتيني للإيسوميبرازول في أي من هاتين الحالتين؛ ومع ذلك، ينبغي النظر في تعديل الجرعة لدى المرضى المصابين بقصور كبدي شديد، أو في حال الحاجة إلى علاج طويل الأمد.

الأدوية المحفزة للأنزيم CYP2C19 و/أو CYP3A4

قد تؤدي الأدوية المعروفة بتحفيز CYP2C19 أو CYP3A4 أو كلاهما (مثل الريفامبيسين وحشيشة القلب / نبتة سيدي يحيى) إلى انخفاض المستويات المصلية للإيسوميبرازول عن طريق زيادة استقلابه.

الفئة العمرية للأطفال

أُجريت دراسات التفاعلات الدوائية لدى البالغين فقط.

4.6 .الحمل والإرضاع

الحمل

البيانات السريرية المتعلقة بتعرض الحوامل لدواء إيسوفيل غير كافية. لم تُظهر البيانات المستمدة من الدراسات الوبائية على عدد كبير من حالات الحمل المعرضة للأوميبرازول (المزيج الراسيمي) أي تأثيرات مشوهة أو سامة للجنين. كما لم تظهر دراسات الحيوانات التي أجريت على الإيسوميبرازول أي تأثيرات مباشرة أو غير مباشرة مشوهة تتعلق بالتطور الجنيني/الخلقي. ولم تظهر دراسات الحيوانات التي أجريت على المزيج الراسيمي أي تأثيرات ضارة مباشرة أو غير مباشرة تتعلق بالحمل أو المخاض (الولادة) أو التطور بعد الولادة. يجب وصف إيسوفيل بحذر أثناء فترة الحمل.

لم تظهر البيانات المتوسطة العدد لدى النساء الحوامل (ما بين 300 و1000 حالة حمل) أي تأثير مشوه أو سام للجنين أو حديث الولادة ناجم عن الإيسوميبرازول. ولم تُظهر الدراسات التي أجريت على الحيوانات أي تأثيرات ضارة مباشرة أو غير مباشرة على الإنجاب (انظر القسم 5.3).

الإرضاع

إن إفراز الإيسوميبرازول في حليب الأم غير معروف. كما لا توجد بيانات كافية حول تأثيرات الإيسوميبرازول على حديثي الولادة/الرضع. وعليه، يُمنع استخدام إيسوفيل أثناء فترة الرضاعة الطبيعية.

الخصوبة

لا تشير الدراسات التي أجريت على الحيوانات باستخدام المزيج الراسيمي للأوميبرازول، والمعطى عن طريق الفم، إلى وجود أي تأثيرات على الخصوبة.

4.7. التأثير على القدرة على قيادة المركبات واستخدام الآلات

للإيسوميبرازول تأثير طفيف على القدرة على القيادة واستخدام الآلات. وقد تم الإبلاغ عن بعض التأثيرات الجانبية مثل الدوخة والدوار (قليل الشيوع) وغُمامة الرؤية / غباش الرؤية (نادر) (انظر القسم 4.8). وعليه، يجب على المرضى الذين تتأثر حالتهم بهذه الأعراض عدم القيادة أو تشغيل الآلات.

4.8. الآثار الجانبية

ملخص ملف الأمان

تُعد الصداع، وآلام البطن، والإسهال، والغثيان من بين التفاعلات الأكثر إبلاغاً عنها في الدراسات السريرية (وكذلك أثناء الاستخدام بعد طرح المستحضر في الأسواق) .بالإضافة إلى ذلك، فإن ملف الأمان متشابه لمختلف الأشكال الصيدلانية، ودواعي الاستعمال، والفئات العمرية، ومجموعات المرضى .ولم يتم تحديد أي تفاعل ضار مرتبط بالجرعة.

جدول الآثار الجانبية

تم الإبلاغ عن الآثار الجانبية التالية أو الاشتباه بها خلال التجارب السريرية للإيسوميبرازول ومنذ طرحه في الأسواق .ولم يكن أي من الآثار مرتبطاً بالجرعة .تُصنف الآثار الجانبية حسب التردد (الشيوع) كالتالي :شائع جداً: > 1/10، شائع: ≥ 100/1 إلى < 10/1، قليل الشيوع: ≥ 1000/1 إلى < 100/1، نادر: ≥ 10000/1 إلى < 1000/1، نادر جداً: < 10000/1، غير محددة الشيوع: (لا يمكن تقديرها بناءً على البيانات المتاحة).

فئات أنظمة الأعضاء	التردد (الشيوع)	الأثر الجانب
اضطرابات الدم والجهاز اللمفاوي	نادر	اضطرابات الدم والجهاز اللمفاوي
	نادر جداً	ندرة المحببات، قلة الخلايا الشاملة
اضطرابات الجهاز المناعي	نادر	تفاعلات فرط الحساسية مثل الحمى، الوذمة وعائية النسيج، تفاعل/صدمة تأقية
اضطرابات الاستقلاب والتغذية	قليل الشيوع	وذمة محيطية
	نادر	نقص صوديوم الدم
	غير محددة الشيوع	نقص مغنيسيوم الدم (انظر القسم 4.4)، قد يصاحب نقص مغنيسيوم الدم الشديد نقص كالسيوم الدم. كما قد يصاحب نقص مغنيسيوم الدم نقص بوتاسيوم الدم .
اضطرابات نفسية	قليل الشيوع	الأرق
	نادر	هياج، ارتباك، اكتئاب
	نادر جداً	عدوانية، هلاوس
اضطرابات الجهاز العصبي	شائع	الصداع
	قليل الشيوع	دوار، مذل (خدر ونخز)، النعاس
	نادر	اضطرابات التذوق
اضطرابات العين	نادر	غباش الرؤية
اضطرابات الأذن التوازن	قليل الشيوع	الدوخة
اضطرابات الجهاز التنفسي والصدر والمنصف	نادر	تضخم القصبات
اضطرابات الجهاز الهضمي	شائع	آلام البطن، الإمساك، الإسهال، الغازات، الغثيان/القيء، بوليبات غدد قاع المعدة (حميدة)
	قليل الشيوع	جفاف الفم
	نادر	التهاب الفم، داء المبيضات المعدي المعوي
	غير محددة الشيوع	التهاب القولون المجهري
اضطرابات الكبد والجهاز الصفراوي	قليل الشيوع	ارتفاع إنزيمات الكبد
	نادر	التهاب الكبد مع اليرقان أو بدونه
	نادر جداً	قصور كبدي، اعتلال دماغ كبدي لدى المرضى الذين يعانون من قصور كبدي مسبق
اضطرابات الجلد والأنسجة تحت الجلدية	قليل الشيوع	التهاب الجلد، حكة، طفح جلدي، شرى
	نادر	تساقط الشعر، حساسية الضوء
	نادر جداً	حمامى متعددة الأشكال، متلازمة ستيفنز جونسون، تقشر الأنسجة المتموتة التسممي(NET) ، متلازمة تفاعل الدواء مع كثرة اليوزينيات والأعراض الجهازية(DRESS)
	غير محددة الشيوع	الذئبة الحمامية الجلدية دون الحادة (انظر القسم 4.4)
اضطرابات العضلات والهيكل العظمي والأنسجة الضامة	قليل الشيوع	كسور الورك أو المعصم أو الفقرات (انظر القسم 4.4)
	نادر	آلام المفاصل، آلام العضلات
	نادر جداً	ضعف عضلي
اضطرابات الكلى والمسالك البولية	نادر جداً	التهاب الكلية الخلالي؛ وتم الإبلاغ عن قصور كلوي لدى بعض المرضى بشكل متزامن.
اضطرابات الجهاز التناسلي والثدي	نادر جداً	التضدي (تضخم ثدي الذكور)
اضطرابات عامة ومكان الإعطاء	نادر	توعك، زيادة التعرق

الإبلاغ عن الآثار الجانبية المشتبه بها

يُعد الإبلاغ عن الآثار الجانبية المشتبه بها بعد ترخيص المستحضر الدوائي أمراً بالغ الأهمية. فهو يتيح المراقبة المستمرة لمسبة المنفعة/المخاطر للدواء. يقوم ممارسو الرعاية الصحية بالإبلاغ عن أي أثر جانبي مشتبه به عبر نموذج الإبلاغ الخاص بشركة فريلاب (FRILAB) والمتاح تحت علامة التبويب "اليقظة الدوائية" على الموقع الإلكتروني: www.frilab.ch

4.9. الجرعة الزائدة

حتى الآن، تُعد الخبرة المتعلقة بالجرعة الزائدة المتعمدة محدودة للغاية .وُصفت الأعراض الناتجة عن تناول جرعة تبلغ 280 ملغ بأنها أعراض معدية معوية وعلامات ضعف .وقد تم تحمُّل الجرعات الفردية البالغة 80 ملغ يومياً بشكل جيد.

لا يوجد ترياق (مضاد سموم) نوعي معروف .يرتبط الإيسوميبرازول بقوة ببروتينات البلازما، ولهذا السبب فهو غير قابل للغسيل الكلوي (الديال) بسهولة .في حال حدوث جرعة زائدة، يجب أن يكون العلاج عرضياً (أعراضياً) ويهدف إلى الحفاظ على الوظائف الحيوية.

5. الخصائص الدوائية

5.1. الخصائص الديناميكية الدوائية

الفئة العلاجية الدوائية: أدوية الاضطرابات المرتبطة بالحموضة، مثبطات مضخة البروتون، رمز ATC: A02BC05
الإيسوميبرازول هو المتصاوغ السيني (S-isomer) للأوميبرازول، وهو يقلل إفراز الحمض المعدي من خلال آلية عمل مستهدفة بصفة خاصة. وهو مثبط نوعي لمضخة البروتون في مستوى الخلية الجدارية. يتمتع المتصاوغان (الراسيمي R و S) للأوميبرازول بنشاط ديناميكي دوائي متشابه.

آلية التأثير

الإيسوميبرازول قاعدة ضعيفة .يتم تركيزه وتحويله إلى الشكل الفعال في البيئة الحمضية للقنوات الإفرازية للخلية الجدارية، حيث يُثبط أنزيم H^+/K^+-ATPase (مضخة البروتون)، كاشفاً عن تثبيط كل من إفراز الحمض القاعدي وإفراز الحمض المحفز.

التأثيرات الدوائية الديناميكية

بعد تناول جرعة فموية قدرها 20 ملغ و40 ملغ من الإيسوميبرازول، يظهر التأثير المضاد للإفراز خلال ساعة واحدة. وبعد الإعطاء المتكرر لجرعة 20 ملغ من الإيسوميبرازول مرة واحدة يومياً لمدة 5 أيام، ينخفض معدل إفراز الحمض الأقصى الناتج عن التحفيز بالبنتاجاسترين بنسبة متوسطة قدرها 90% في اليوم الخامس، وذلك بعد 6 إلى 7 ساعات من تناول الجرعة.

بعد 5 أيام من التناول الفموي لجرعة 20 ملغ و40 ملغ من الإيسوميبرازول، تم الحفاظ على درجة حموضة داخل المعدة (pH) أعلى من 4 لمدة متوسطة بلغت 13 و17 ساعة على مدار 24 ساعة لدى المرضى الذين يعانون من داء الارتجاع المعدي المريئي العرضي. بلغت نسب المرضى الذين كانت درجة الحموضة لديهم > 4 لمدة 8 و12 و16 ساعة على الأقل كالتالي: 76% و54% و24% باستخدام 20 ملغ من الإيسوميبرازول، و97% و92% و56% باستخدام 40 ملغ من الإيسوميبرازول.

باستخدام المساحة تحت المنحنى (ASC) كمعيار يعكس التركيز البلازمي، تم إثبات وجود علاقة ارتباط بين تثبيط إفراز الحمض المعدي والتعرض للدواء.

يتم تحقيق التئام التهاب المريء الارتجاعي باستخدام 40 ملغ من الإيسوميبرازول لدى حوالي 78% من المرضى بعد 4 أسابيع من العلاج، ولدى حوالي 93% من المرضى بعد 8 أسابيع من العلاج.

يؤدي أسبوع واحد من العلاج بالإيسوميبرازول بجرعة 20 ملغ مرتين يومياً بالارتباط مع المضادات الحيوية المناسبة إلى القضاء على الملوية البوابية (Helicobacter pylori) لدى حوالي 90% من المرضى.

بعد أسبوع واحد من علاج القضاء على الجرثومة، لا توجد حاجة لمواصلة العلاج الأحادي بمضادات الإفراز للحصول على التئام واختفاء الأعراض في حالات قرحة الاثني عشر غير المعقدة.

في دراسة سريرية عشوائية، مزدوجة التعمية، ومضبوطة مقابل الدواء الوهمي، تم اختيار مرضى يعانون من نزف قرحة معدية اثنا عشرية مؤكدة بالمنظار) وفق تصنيف فورست Forrest Ia أو Ib أو IIa أوIIb ، بنسب بلغت على التوالي 9%، و43%، و38%، و10% من المرضى (لتلقي الإيسوميبرازول في محلول للتسريب الوريدي (n=375) أو دواء وهمي .(n=389) بعد وقف النزف بالمنظار، تلقى المرضى إما 80 ملغ من الإيسوميبرازول في تسريب وريدي مدته 30 دقيقة تلاه تسريب مستمر بمعدل 8 ملغ/ساعة، وإما دواءً وهمياً، وذلك لمدة 72 ساعة. وبعد فترة الـ 72 ساعة الأولى، تلقى جميع المرضى إيسوميبرازول بجرعة 40 ملغ عن طريق الفم بشكل مفتوح لمدة 27 يوماً لتقليل إفراز الحمض. بلغت نسبة حدوث تكرار النزف خلال 3 أيام 5.9% في مجموعة الإيسوميبرازول، مقارنة بـ 10.3% في مجموعة الدواء الوهمي.

وبعد 30 يوماً من العلاج، بلغت نسبة حدوث تكرار النزف في مجموعة الإيسوميبرازول 7.7% مقابل 13.6% في مجموعة الدواء الوهمي.

أثناء العلاج بمضادات الإفراز، يرتفع التركيز المصلّي للغاسترين استجابةً لتقليل إفراز الحمض المعدي. كما ترتفع مستويات الكروموغرانين أ (CgA) بسبب انخفاض الحموضة المعدية. وقد يتداخل ارتفاع مستوى الكروموغرانين أ مع نتائج الفحوصات الخاصة بالأورام الصماوية العصبية.

واستناداً إلى البيانات المنشورة، ينبغي إيقاف تناول مثبطات مضخة البروتون لفترة تتراوح بين 5 أيام وأسبوعين قبل قياس مستوى الكروموغرانين أ. والهدف من ذلك هو السماح بعودة مستويات الكروموغرانين أ إلى وضعها الطبيعي في حال ارتفعت بشكل اصطناعي بسبب تناول مثبطات مضخة البروتون.

تمت ملاحظة زيادة في عدد خلايا الكرومافين الشبيهة بالأنتيروبلازما - (ECL) ذات الصلة المحتملة بزيادة التركيزات المصلية للغاسترين - لدى كل من الأطفال والبالغين المعالجين على المدى الطويل بالإيسوميبرازول. وتعتبر هذه النتائج عديمة الدلالة السريرية.

أثناء العلاج طويل الأمد بالأدوية المضادة للإفراز، تم الإبلاغ عن تكيسات غدية معدية بزيادة طفيفة في نسبة حدوثها؛ وهذه التغيرات هي نتيجة فسيولوجية للتثبيط الواضح لإفراز الحمض، وهي حميدة وتبدو قابلة للرجوع (زوالها عند التوقف)

إن انخفاض إفراز الحمض المعدي مهما كان سببه، ولا سيما ذلك الناتج عن مثبطات مضخة البروتون(IPP) ، يؤدي إلى زيادة كمية الجراثيم الموجودة طبيعيّاً في الجهاز الهضمي داخل المعدة. قد يؤدي العلاج بمثبطات مضخة البروتون إلى زيادة طفيفة في خطر الإصابة بالعدوى المعدية المعوية الناجمة عن جراثيم مثل السالمونيلا والملوية البوابية / العطيفة (Campylobacter) ومن المحتمل المطثية العسيرة (Clostridium difficile)لدى المرضى المقيمين في المستشفيات.

الفعالية السريرية

في دراستين مقابل الرانيتيدين كقارن فعال، تم إثبات فعالية أفضل للإيسوميبرازول في التئام القرحات المعدية لدى المرضى المعالجين بمضادات الالتهاب غير الستيرويدية(AINS) ، بما في ذلك مثبطات الأنزيم COX-2 الانتقائية.

في دراستين مقابل الدواء الوهمي كقارن، تم إثبات فعالية أفضل للإيسوميبرازول في الوقاية من القرحات المعدية الاثنا عشرية لدى المرضى المعالجين بمضادات الالتهاب غير الستيرويدية (الذين تتجاوز أعمارهم 60 عاماً و/أو لديهم سابقة إصابة بقرحة)، بما في ذلك مثبطات الأنزيم COX-2الانتقائية.

الفئة العمرية للأطفال

في دراسة أُجريت على فئة الأطفال (أعمارهم من أقل من سنة واحدة إلى 17 سنة) المصابين بداء الارتجاع المعدي المريئي ويتلقون علاجاً طويل الأمد بمثبطات مضخة البروتون، أظهر 61% من الأطفال مستويات منخفضة من فرط تنسج خلايا الكرومافين الشبيهة بالأنتيروبلازما (ECL) دون دلالة سريرية معروفة ودون تطور التهاب معدة ضموري أو أورام سرطاوية.

5.2. الخصائص الحركية الدوائية

الامتصاص

الإيسوميبرازول غير مستقر في الوسط الحمضي. يتم إعطاؤه عن طريق الفم على شكل حبيبات مقاومة للحموضة المعدية (معوية التحرر). وفي الجسم الحي(In vivo) ، يكون التحول إلى المتصاوغ R ضئيلاً للغاية. يُعد امتصاص الإيسوميبرازول سريعاً، حيث يحدث الذروة البلازمية

(Cmax)بعد حوالي ساعة إلى ساعتين من تناول الجرعة. تبلغ التوافر الحيوي المطلق 64% بعد تناول جرعة فردية قدرها 40 ملغ، ويرتفع إلى 89% بعد الإعطاء المتكرر بجرعة واحدة يومياً. والقيم المقابلة لجرعة 20 ملغ من الإيسوميبرازول هي 50% و68% على التوالي.

يؤدي تناول الطعام إلى تأخير وتقليل امتصاص الإيسوميبرازول، على الرغم من أن ذلك ليس له تأثير ذو دلالة على التأثير المضاد للإفراز للإيسوميبرازول.

التوزيع

يبلغ حجم التوزيع الظاهري في حالة التوازن لدى الشخص السليم حوالي 0.22 لتر/كغ. تبلغ نسبة ارتباط الإيسوميبرازول ببروتينات البلازما 97%.

الاستقلاب

يُستقلب الإيسوميبرازول بالكامل بوساطة نظام السيتوكروم .(CYP) P450 يعتمد الجزء الأكبر من استقلابه على الأنزيم المتعدد الشكل CYP2C19، وهو المسؤول عن تكوين المستقلبات الهيدروكسيلية والمثبطة للمجموعة الميثيلية (ديميثيل) للإيسوميبرازول. أما الجزء المتبقي فيعتمد على أنزيم نوعي آخر، وهوCYP3A4 ، المسؤول عن تكوين إيسوميبرازول سلفون، وهو المستقلب البلازمي الرئيسي.

الإطراح

تُعكس المعايير الواردة أدناه بشكل أساسي الحركية الدوائية لدى الأفراد الذين لديهم أنزيم CYP2C19 وظيفي أو ممن يُعتبرون استقلابهم سريعاً.

تبلغ التصفية البلازمية الكلية حوالي 17 لتر/ساعة بعد جرعة واحدة، وحوالي 9 لتر/ساعة بعد الإعطاءات المتكررة. تبلغ عمر النصف البلازمي للإطراح حوالي 1.3 ساعة بعد الإعطاء المتكرر بجرعة واحدة يومياً. يتم إطراح الإيسوميبرازول تماماً من البلازما بين جرعتين دون وجود ميل لل تراكم عند تناوله مرة واحدة يومياً.

ليس للمستقلبات الرئيسية للإيسوميبرازول أي تأثير على إفراز الحمض المعدي. يتم إطراح حوالي 80% من جرعة الإيسوميبرازول المُعطاة عن طريق الفم على شكل مستقلبات في البول، بينما يُوجد الباقي في البراز. ويتم العثور على أقل من 1% من الجزيء الأصلي في البول.

الخطية / اللاخطرية

تمت دراسة الحركية الدوائية للإيسوميبرازول لجرعات تصل إلى 40 ملغ مرتين يومياً. تزداد المساحة تحت المنحنى (ASC) مع الإعطاء المتكرر للإيسوميبرازول. هذه الزيادة تعتمد على الجرعة وتؤدي إلى زيادة تفوق تناسب الجرعة في المساحة تحت المنحنى بعد الإعطاء المتكرر. هذا التأثير المرتبط بالوقت والجرعة يرجع إلى انخفاض في استقلاب المرور الأول والتصفية الجهازية، ويفترض أن يكون ذلك ناتجاً عن تثبيط أنزيم CYP2C19 بواسطة الإيسوميبرازول و/أو مستقلبه السلفون.

الفئات الخاصة

المتخلصون البطيئون (مستقلبو الدواء البطيئون)

يعاني نحو (2 (1.5% + 9%.من السكان من نقص في أنزيم CYP2C19 الوظيفي، ويُطلق عليهم "المتخلصون البطيئون ."لدى هؤلاء الأفراد، يُحتمل أن يتم تحفيز استقلاب الإيسوميبرازول بشكل أساسي بواسطة أنزيم .CYP3A4 وبعد الإعطاء المتكرر بجرعة واحدة يومياً قدرها 40 ملغ من الإيسوميبرازول، تكون متوسط المساحة تحت المنحنى (ASC) أعلى بنسبة 100% تقريباً لدى المتخلصين البطيئين مقارنة بالأفراد الذين لديهم أنزيم CYP2C19 وظيفي (المتخلصون السريعون) .كما يرتفع متوسط الذروة البلازمية (Cmax) بنسبة 60% تقريباً .ولا ترتبط هذه الملاحظات بأي تأثير على جرعة الإيسوميبرازول.

الجنس

بعد تناول جرعة واحدة قدرها 40 ملغ من الإيسوميبرازول، يكون متوسط المساحة تحت المنحنى أعلى بنسبة 30% تقريباً لدى النساء مقارنة بالرجال .ولم تُلاحظ أي فروق بين الجنسين بعد الإعطاء المتكرر اليومي للإيسوميبرازول .ولا ترتبط هذه الملاحظات بأي تأثير على جرعة الإيسوميبرازول.

قصور الكبد

قد يتأثر استقلاب الإيسوميبرازول لدى المرضى الذين يعانون من قصور كبدي خفيف إلى معتدل .وينخفض معدل الاستقلاب لدى المرضى المصابين بقصور كبدي شديد، مما يؤدي إلى مضاعفة المساحة تحت المنحنى للإيسوميبرازول .ونتيجة لذلك، يجب عدم تجاوز الجرعة القصوى البالغة 20 ملغ لدى المرضى الذين يعانون من قصور كبدي شديد .ولا يُظهر الإيسوميبرازول ومستقلباته الرئيسية أي ميل للتراكم عند تناوله مرة واحدة يومياً.

قصور الكلى

لم تُجر أي دراسات على المرضى الذين يعانون من ضعف في وظائف الكلى .ونظراً لأن الكلى هي المسؤولة عن إطراح مستولبات الإيسوميبرازول وليست مسؤولة عن إطراح الجزيء الأصلي، فإنه من غير المتوقع حدوث أي تغيير في استقلاب الإيسوميبرازول لدى المرضى الذين يعانون من قصور كلوي.

المسنون

لا يتأثر استقلاب الإيسوميبرازول بشكل ملحوظ لدى كبار السن (71-80 عاماً).

الفئة العمرية للأطفال

المراهقون (12-18 سنة):

بعد إعطاء جرعات متكررة قدرها 20 ملغ و40 ملغ من الإيسوميبرازول، كانت التعرض الإجمالي) المساحة تحت المنحنى (ASC - والوقت اللازم للوصول إلى تركيزات البلازما القصوى (t_{max}) لدى الأطفال الذين تتراوح أعمارهم بين 12 و18 سنة مشابهة لتلك التي تُلاحظ لدى البالغين بكلتا الجرعتين من الإيسوميبرازول.

5.3. بيانات السلامة قبل السريرية

لم تُظهر الدراسات غير السريرية أي مخاطر خاصة بالنسبة للإنسان، بناءً على الدراسات التقليدية الخاصة بالدوائية الجيّد للسلامة ، والسمية الناتجة عن الإعطاء المتكرر، والسمية الجينية، والقدرة المسرطنة، والسمية على الإنجاب والتطور .ومع ذلك، وُجدت بعض التأثيرات الجانبية التي لم يُبلغ عنها في الدراسات السريرية، ولكنها لوحظت لدى الحيوانات التي تعرضت لمستويات تماثل تلك المستخدمة لدى الإنسان، والتي قد تكون ذات دلالة سريرية ومفصلة أدناه:

أظهرت دراسات التسرطن التي أجريت على الجرذان باستخدام المزيج الراسيمي حدوث فرط تنسج في خلايا الكرومافين الشبيهة بالأنتيروبلازما (ECL) المعدية وأورام سرطاوية .وعند الجرذان، تُعد هذه التغيرات المعدية نتيجة لفرط غاسترين الدم لفترات طويلة وبصورة كبيرة، وهو أمر ثانوي لانخفاض إفراز الحمض المعدي، وتُلاحظ لدى الجرذان عند العلاج طويل الأمد بمثبطات إفراز الحمض.

6. المعلومات الصيدلانية

6.1. السواغات

محتويات الكبسولة:

هبروميلوز، كرات سكرية، بوليسوربات 80، مستحلب ديميتيكون 35% (ديميتيكون، بوليسوربات 20، بنزوات الصوديوم (E211))، مانيتول 25، إودراجيت L30 D55، أحادي الجليسريد ثنائي الأستيل، التلك النقي، سترات الترييثيل، جيلوكير 13/50.

غلاف الكبسولة:

جيلاتين، ميثيل بارابين، بروبيل بارابين، لوريل سلفات الصوديوم، ثاني أكسيد التيتانيوم(E171) ، أكسيد الحديد الأصفر(E172) ، أكسيد الحديد الأحمر.(E172)

6.2. عدم التوافق

لا يوجد.

6.3. مدة الصلاحية

36شهراً.

6.4. احتياطات خاصة للتخزين

يُحفظ في درجة حرارة لا تتجاوز 25°م .يُحفظ في العبوة الأصلية، بعيداً عن الرطوبة.

6.5. طبيعة ومحتوى العبوة الخارجية

علبة تحتوي على 14 كبسولة مقاومة للحموضة المعدية (مستدقة التحرر) بتركيز 20 ملغ في شرائط (بلاستر / رقائق ألومنيوم/ألومنيوم).

6.6. احتياطات خاصة للتعامل والتخلص من الدواء

الإعطاء عن طريق أنبوب التغذية المعدي :

1. ضع محتويات الكبسولة في محقنة مناسبة واملأ المحقنة بحوالي 25 مل من الماء و5 مل من الهواء .بالنسبة لبعض الأنابيب، يلزم استخدام حجم قدره 50 مل من الماء لتشتيت الحبيبات لتجنب انسداد الأنبوب.
2. حرّك المحقنة على الفور لمدة دقيقتين تقريباً لتشتيت الحبيبات.
3. أمسك المحقنة بحيث يكون الطرف موجهاً للأعلى وتأكد من أن الطرف غير مسدود بالمعلق.
4. وصل المحقنة بالأنبوب مع الحفاظ على الوضع المذكور أعلاه.
5. رجّ المحقنة، ثم ضعها بحيث يكون الطرف موجهاً للأسفل .احقن على الفور 5-10 مل في الأنبوب .ثم أعد ضبط المحقنة بحيث يكون الطرف موجهاً للأعلى ورجّها (يجب إبقاء المحقنة في وضع يكون فيه الطرف موجهاً للأعلى لمنع انسداد الطرف).
6. اقلب المحقنة بحيث يكون الطرف موجهاً للأسفل واحقن على الفور مرة أخرى 5-10 مل في الأنبوب .كرر هذه العملية حتى تصبح المحقنة فارغة.
7. املأ المحقنة مرة أخرى بـ 25 مل من الماء و5 مل من الهواء وكرر الخطوة 6، إذا لزم الأمر، لضمان عدم بقاء أي ترسبات في المحقنة .بالنسبة لبعض الأنابيب، يلزم استخدام حجم قدره 50 مل من الماء.

يجب التخلص من أي دواء غير مستخدم أو مخلفات وفقاً للوائح السارية.

احتياطات خاصة للتخلص

لا توجد متطلبات خاصة.

7 . صاحب الترخيص

FRILAB SA

17, rue des Pierres du Niton

1207 Genève SUISSE

8. المصنّع

Athena Drug Delivery Solutions Pvt. Ltd.
A-1 to A-5, M.I.D.C., Chemical Zone,
Ambernath (W), District Thane-421501

9. تاريخ مراجعة النص

أكتوبر 2024

10. تاريخ مراجعة النص

لا ينطبق

شروط الوصف والصرف