

Azərbaycan Respublikası Səhiyyə Nazirliyi Farmakoloji və Farmakopeya Ekspert Şurasının sədri E.M.Ağayev tərəfindən "28" dekabr 2018-ci ildə TƏSDİQ EDİLMİŞDİR

Dərman vasitəsinin istifadəsi üzrə təlimat (xəstələr üçün)

EMANERA® 20 mq; 40 mq bağırsaqda həll olan kapsullar
EMANERA®

Beynəlxalq patentləşdirilməmiş adı: Esomeprazole

Tərkibi

Təsiredici maddə - 1 kapsulda 21,688 mq və 43,376 mq ezomeprazol maqnezium dihidrat (müvafiq olaraq 20 mq və 40 mq ezomeprazola ekvivalentdir) vardır.

Köməkçi maddələr: saxaroza qranulları (kürəciklər), povidon K30, natrium lauril sulfat, örtük əmələ gətirən qarışıq (polivinil spirti, titan dioksid (E171), makroqol 3000, talk), ağır maqnezium karbonat, metakril turşusu - etilakrilat sopolimeri (1:1) dispersiya 30%, talk, makroqol 6000, titan dioksid (E171), polisorbət 80,

Kapsul örtüyünün tərkibi: qırmızı dəmir oksidi (E172), titan dioksid (E171), jelatin.

Təsviri

20 mq doza üçün

Açıq-çəhrayı rəngli gövdəyə və qapağa malik kapsullardır.

Kapsulun möhtəviyyatı - ağ və ya demək olar ki, ağ rəngli pelletlər.

40 mq doza üçün

Demək olar ki, çəhrayı rəngli gövdəyə və qapağa malik kapsullardır.

Kapsulun möhtəviyyatı - ağ və ya demək olar ki, ağ rəngli pelletlər.

Farmakoterapevtik qrupu

Xora əleyhinə preparatlar və qastro-ezofaqeal reflüks xəstəliyinin müalicəsi üçün preparatlar (QERX). Proton nasosunun inhibitorları.

ATC kodu: A02BC05.

Farmakoloji xüsusiyyətləri

Farmakodinamikası

Emanera® omeprazolun S-izomeri olub, seçici təsir mexanizmi yolu ilə mədə turşusunun sekresiyasını azaldır. Preparat parietal hüceyrələrdə proton pompasının spesifik inhibitorudur. Omeprazolun R- və S- izomerləri oxşar farmakodinamik aktivliyə malikdir.

Ezomeprazol zəif əsas olmaqla, parietal hüceyrələrin sekretor kanalcıqlarının yüksək turşuluqlu mühitində toplanaraq aktiv formaya keçir və burada proton nasosu H^+ K^+ - ATF-aza fermentini inhibə edir. Ezomeprazol turşunun həm bazal, həm də stimullaşdırılmış sekresiyasını inhibə edir.

Mədə turşusunun sekresiyasına təsiri

Emanera® preparatının təsiri 20 mq və ya 40 mq dozanın peroral qəbulundan sonra 1 saat ərzində başlayır. Preparatı 5 gün ərzində gündə bir dəfə 20 mq dozada qəbul etdikdə, pentaqastrinlə stimulyasiyadan sonra turşunun orta maksimal konsentrasiyası 90% azalır, bu göstərici müalicənin 5-ci günü dərman qəbulundan 6-7 saat sonra ölçüldükdə qeydə alınır. Simptomatik qastro-ezofaqeal reflüks xəstəliyindən (QERX) əziyyət çəkən xəstələrdə 5 gün ərzində 20 mq və ya 40 mq ezomeprazolun peroral qəbulundan sonra 24 saatin müvafiq olaraq 13 saati və 17 saati ərzində mədədaxili pH 4-dən yuxarı olduğu aşkar edilmişdir. Ezomeprazolun 20 mq dozada qəbulundan sonra 4-dən yuxarı mədədaxili pH 76%, 54% və

24% xəstələrdə müvafiq olaraq 8, 12 və 16 saat ərzində saxlanırdı. 40 mq ezomeprazol üçün bu nisbət müvafiq olaraq 97%, 92% və 56% təşkil etmişdir.

Plazmada preparatın konsentrasiyasının ölçülməsi üçün əvəzedici parametr qismində AUC parametridən istifadə edərək, turşu sekresiyası və preparatın konsentrasiyası arasında qarşılıqlı əlaqə aşkar edilmişdir.

Turşu sekresiyasının inhibə edilməsi nəticəsində əldə edilən terapevtik effekt

40 mq dozada Emanera® preparatını qəbul etdikdə reflüks-ezofaqitin sağlanması təqribən 78% xəstələrdə 4 həftədən, 93% xəstələrdə isə 8 həftədən sonra baş verir. Müvafiq anitibiotiklərlə birlikdə bir həftə ərzində gündə 2 dəfə Emanera® preparatı ilə müalicə təqribən 90% xəstələrdə *Helicobacter pylori* –nin eradikasiyasına səbəb olur.

Onikibarmaq bağırsağın ağırlaşmamış xorası olan xəstələrdə bir həftəlik eradikasiya kursundan sonra xoranın sağlanması üçün antisekretor preparatlarla monoterapiyanı davam etdirməyə ehtiyac yoxdur.

Turşu sekresiyasının inhibə edilməsi ilə bağlı digər təsirlər

Antisekretor preparatlar ilə müalicə zamanı qastrinin zərdab konsentrasiyasının artması baş verir. Xlorid turşusunun azalması nəticəsində qan plazmasında xromoqranin A (CgA) konsentrasiyası artır. CgA konsentrasiyasının qan plazmasında artması neyroendokrin şişlərin müəyyən edilməsi üzrə müayinələrin nəticələrinə təsir göstərə bilər. Belə təsirin qarşısını almaq üçün proton nasosunun inhibitorları (PNI) ilə terapiyanı qan plazmasında CgA konsentrasiyasının tədqiq edilməsinə 5 gün qalmış dayandırmaq lazımdır. Əgər 5 gün sonra qan plazmasında qastrin və CgA konsentrasiyaları normal göstəricilərə qayıtmırsa, tədqiqatı ezomeprazolun qəbulu dayandırıldıqdan 14 gün sonra təkrarlamaq lazımdır.

Ezomeprazolu uzun müddət qəbul edən xəstələrdə enteroxromaffinəbənzər hüceyrələrin (ECL-hüceyrələri) sayının artması müşahidə olunur. Bunun plazmada qastrin konsentrasiyasının artması ilə əlaqədar olması ehtimal olunur.

Antisekretor vasitələrin qəbulu fonunda turşuluğun azalması, normada mədə-bağırsaq traktında (MBT) olan mikrob florasının artması ilə müşayiət olunur. PNI ilə müalicə xəstələrdə *Clostridium difficile*, *Salmonella* və *Campylobacter* spp. bakteriyalarının səbəb olduğu MBT-nın yolxucu xəstəliklərinin yaranma riskinin cuzi dərəcədə artmasına gətirib çıxara bilər.

Ezomeprazol ranitidinlə müqayisədə SOG-2 selektiv inhibitorları daxil olmaqla qeyri-steroid iltihab- əleyhinə preparatlar (QSIƏP) qəbul edən xəstələrdə mədə xorasının sağlamlığında daha effektivdir. Ezomeprazolun SOG- 2 selektiv inhibitorları daxil olmaqla, QSIƏP qəbul edən xəstələrdə (60 yaşdan yuxarı və/və ya anamnezdə peptik xora olan xəstələrdə) mədə və onikibarmaq bağırsaq xorasının profilaktikasında yüksək effektivliyi müəyyən olunmuşdur.

Uşaqlar

QERX-dən əziyyət çəkən və uzun müddət proton pompasının inhibitorları ilə müalicə alan uşaqların (<1 -17 yaş) tədqiqatında uşaqların 61% enteroxromaffinəbənzər hüceyrələrin yüngül dərəcəli hiperplaziya xəstəliyinə tutulmuşdur, bu zaman atrofik qastritin və ya bədxassəli şişlərin yaranması müşahidə edilməmişdir.

Farmakokinetikası

Ezomeprazol turş mühitə qarşı davamsızdır, buna görə də peroral qəbul üçün mədə turşuluğuna davamlı örtüyə malik qranullardan ibarət kapsullardan istifadə olunur.

Ezomeprazol tez sorulur, plazmada maksimal konsentrasiyası preparatın qəbulundan 1-2 saat sonra qeyd olunur. Mütləq biotransformasiyası 40 mq dozada preparatın birdəfəlik qəbulundan sonra 64% təşkil edir və birdəfəlik dozanın təkrar qəbulundan sonra 89%-ə qədər yüksəlir. 20 mq ezomeprazol üçün bu göstərici müvafiq olaraq 50% və 68% təşkil edir. Sağlam insanlarda stabil vəziyyətdə ehtimal olunan paylanma həcmi bədən kütləsinin 0,22l/kg olmuşdur. Ezomeprazolun plazma zülalları ilə birləşməsi 97% təşkil edir.

Qida qəbulu ezomeprazolun sorulmasını zəiflədir və azaldır, lakin bu, xlorid turşusunun sekresiyasının inhibə edilməsinin effektivliyinə təsir göstərmir.

Metabolizmi və xaricə çıxması

Ezomeprazol sitoxrom P450 (CYP) sisteminin iştirakı ilə tam şəkildə metabolizə olunur. Ezomeprazolun əsas hissəsi CYP2C19 polimorf izoformasının iştirakı ilə metabolizə olunur, bu zaman ezomeprazolun hidrosilləşmiş və demetilləşmiş metabolitləri əmələ gəlir. Qalan hissənin metabolizmi CYP3A4-ün digər spesifik izoformas vasitəsilə baş verir; bu zaman qan plazmasında əsas metabolit olan - ezomeprazol sulfon əmələ gəlir.

Aşağıda qeyd edilmiş parametrlər, əsasən aktiv CYP2C19 fermenti olan (ekstensiv metabolizmlə) xəstələrdə müşahidə olunan farmakokinetikani əks etdirir. Ümumi plazma klirensi birdəfəlik qəbuldan sonra 17 l/saata və təkrar qəbuldan sonra - 9 l/saata bərabərdir. Gündə bir dəfə preparatın təkrar qəbulu zamanı yarımxaricəlmə dövrü 1,3 saat təşkil edir. Ezomeprazol gündə iki dəfə 40 mq dozada qəbul edildikdə, "konsentrasiya-vaxt" əyrisi altındakı sahə (AUC) ezomeprazolun təkrar qəbulu zamanı artır. Bu artım dazadan asılıdır və təkrar qəbuldan sonra AUC-un dozaya proporsional göstəricidən artıq artmasına gətirib çıxarır. Bu vaxtdan və dozadan asılılıq, metabolizmin qaraciyərdən "ilk keçməsi" zamanı azalması, eləcə də ezomeprazolun və/və ya onun sulfon tərkibli metabolitinin CYP2C19 fermentini inhibə etməsi nəticəsində sistem klirensinin aşağı düşməsi ilə izah olunur.

Gündə bir dəfə qəbul zamanı ezomeprazol qəbularası fasilə müddətində plazmadan tamamilə xaric olunur və kumulyasiya etmir.

Ezomeprazolun əsas metaboliti mədədə turşunun sekresiyasına təsir göstərmir. Peroral qəbul zamanı dozanın 80%-dək hissəsi sidiklə, digər hissəsi isə nəcisə xaric olunur. Sidikdə 1%-dən az dəyişilməmiş ezomeprazol aşkar edilir.

Xüsusi xəstə qrupu

Əhəlinin təqribən $2,9 \pm 1,5\%$ -də CYP2C19 fermentinin aktivliyi zəif olur (zəif sürətli metabolizmə malik xəstələrdə). Belə xəstələrdə ezomeprazolun metabolizmi əsasən CYP3A4 fermentinin vasitəsilə baş verir. Gündə bir dəfə 40 mq ezomeprazolun təkrar qəbulu zamanı CYP2C19 fermentinin aktiv olduğu xəstələrə (sürətli metabolizmə malik xəstələr) nisbətən orta AUC 100% artıq olmuşdur. Zəif sürətli metabolizmi olan xəstələrdə plazmada maksimal konsentrasiyanın orta göstəriciləri təqribən 60% yüksəkdir. Qeyd olunan xüsusiyyətlər ezomeprazolun dozalanmasına və qəbul qaydasına təsir göstərmir.

Yaşlı xəstələrdə (71-80 yaş) ezomeprazolun metabolizmi əhəmiyyətli dərəcədə dəyişmir.

Ezomeprazolun 40 mq dozada birdəfəlik qəbulundan sonra orta AUC göstəricisi qadınlarda kişilərə nisbətən 30% daha yüksək olur. Təkrar birdəfəlik dozaların qəbulundan sonra hər iki cinsin farmakokinetikasında heç bir dəyişiklik qeyd olunmur. Qeyd olunan xüsusiyyətlər ezomeprazolun dozalanmasına təsir göstərmir.

Orqan funksiyalarının pozulması zamanı

Yüngül və orta dərəcəli qaraciyər çatışmazlığından əziyyət çəkən xəstələrdə ezomeprazolun metabolizmi zəifləyə bilər. Ağır dərəcəli qaraciyər çatışmazlığından əziyyət çəkən xəstələrdə metabolizm sürəti zəifləyir, bu isə ezomeprazol üçün AUC göstəricisinin iki dəfə artması ilə müşayiət olunur. Buna görə də orqan funksiyaları pozulmuş xəstələrdə ezomeprazolun maksimal dozası 20 mq təşkil edir və ondan artıq qəbul olunmamalıdır. Preparatın gündə bir dəfə qəbulu zamanı ezomeprazol və onun əsas metabolitlərinin kumulyasiyası qeyd olunmur.

Böyrək çatışmazlığı olan xəstələrdə ezomeprazolun metabolizminin dəyişməsi gözlənilmir, belə ki, böyrəklər ezomeprazolun deyil, onun metabolitlərinin xaricəlməsinə görə cavab verir.

12-18 yaşlı uşaqlarda 20 mq və ya 40 mq ezomeprazolun qəbulu zamanı AUC və qan plazmasında preparatın maksimal konsentrasiyası (t_{max}) böyüklərdə olan göstəricilərlə oxşar olub.

İstifadəsinə göstərişlər

- gastro-ezofaqeal reflüks xəstəliyi (QERX) (eroziv reflüks-ezofaqitin müalicəsi, reflüks-ezofaqitinin sağlamlasından sonra residivin qarşısını almaq üçün uzunmüddətli dəstəkləyici müalicə, gastro-ezofaqeal reflüks xəstəliyinin simptomatik müalicəsi)

- *Helicobacter pylori* eradikasiyası üçün antibiotiklərlə müvafiq terapiya ilə kombinasiyada (*Helicobacter pylori* ilə bağlı onikibarmaq bağırsaq xorasının müalicəsi, *Helicobacter pylori* ilə bağlı peptik xoraların residivinin profilaktikası)
- QSIÖP ilə uzunmüddətli müalicənin zəruri olduğu xəstələr (risk qrupuna aid olan xəstələrdə QSIÖP-in qəbulu ilə bağlı yaranan mədə xorasının sağlması, QSIÖP-in qəbulu ilə bağlı mədə və onikibarmaq bağırsaq xorasının profilaktikası)
- peptik xorada qanaxma yaranmasının residivinin venadaxili profilaktikası sonrası uzunmüddətli müalicə
- Zollinger – Ellison sindromunun müalicəsi

Əks göstərişlər

- Ezomeprazola, benzimidazola və ya preparatın hər hansı digər komponentinə qarşı yüksək həssaslıq
- Nelfinavirlə birgə istifadəsi

Xüsusi göstərişlər və ehtiyat tədbirləri

Hər hansı şübhəli simptomlar, (məsələn, çəkinin spontan nəzərəcarpacaq dərəcədə itirilməsi, tez-tez qusma, disfagiya, qanlı qusma və ya melenə), həmçinin mədə xorası (və ya yaranmasına şübhə) olarsa, bədxassəli törəmənin olmasını istisna etmək lazımdır, belə ki, Emanera® preparatı ilə müalicə simptomların itməsinə səbəb ola bilər, bu isə düzgün diaqnozun qoyulmasını ləngidə bilər.

Emanera® preparatını uzun müddət (xüsusilə bir ildən artıq) qəbul edən xəstələr mütəmadi olaraq, həkim nəzarəti altında olmalıdır.

"Ehtiyaca görə" rejimi ilə müalicə alan xəstələri, simptomların xarakterinin dəyişdiyi halda həkimə müraciət etmələri barədə təlimatlandırmaq lazımdır. "Ehtiyaca görə" rejimində müalicə alan xəstələrdə qan plazmasında ezomeprazolun konsentrasiyasının dəyişməsi ilə əlaqədar olaraq, preparatın digər dərman vasitələri ilə qarşılıqlı təsirini nəzərə almaq lazımdır. Ezomeprazolu uzun müddət qəbul edən xəstələrdə enteroxromaffinəbənzər (ECL) hüceyrələrin sayının artması müşahidə olunur. Bunun plazmada qastrinin konsentrasiyasının artması ilə əlaqədar olması ehtimal olunur; antisekretor preparatları uzun müddət qəbul edən xəstələrdə mədədə xoşxassəli vəzili kistlərin yaranması halı daha çox qeyd olunur. Bu təzahürlər turşu sekresiyasının inhibə edilməsi nəticəsində əmələ gələn fizioloji dəyişikliklərlə əlaqədardır və geriye dönəndir.

Proton pompasının inhibitorları ilə müalicə *Salmonella*, *Campylobacter* kimi mədə-bağırsaq infeksiyalarının yaranma riskinin az dərəcədə artmasına gətirib çıxara bilər.

Helicobacter pylori eradikasiyası üçün Emanera® preparatının təyin edilməsi zamanı kombinasiya olunmuş üçlü terapiyanın bütün komponentlərinin qarşılıqlı təsirini nəzərə almaq lazımdır. Klaritromisin - CYP3A4 fermentinin güclü inhibitorudur, buna görə də CYP3A4 (məs., sizaprid) iştirakı ilə metabolizə olunan dərman vasitələrini qəbul edən xəstələrdə klaritromisinin əks göstərişləri və qarşılıqlı təsirləri nəzərə alınmalıdır.

B12 vitamininin sorulması

Xlorid turşusunu bloklayan digər preparatlar kimi, ezomeprazol B12 vitamininin (sianokobalamin) sorulmasını azalda bilər. Bu, hipovitamin B12 və axlorhidriya ilə əlaqədardır. Bu amili B12 vitamini ehtiyatı az olan və ya onun sorulmasının pozulması riski olan xəstələrdə uzunmüddətli terapiya zamanı nəzərə almaq lazımdır.

Hipomagneziemiya

Ezomeprazol kimi PNI ilə üç aydan az olmayaraq, əksər hallarda bir il ərzində müalicə alan xəstələrdə ağır hipomagneziemiya qeyd olunmuşdur. Hipomagneziemiyanın ciddi əlamətləri, yorulma, tetaniya, deliriya, qıcolmalar, başgicəllənmə və mədəcik aritmiyaları simptomuz başlaya bilər və nəzərə carpmayan ola bilər. Bir çox hallarda maqnezium ilə əvəzedici terapiya və PNI qəbulunun dayandırılması zamanı hipomagneziemiyanın əlamətləri azalır.

Əgər xəstələr PNİ-ni uzun müddət diqoksinlə və ya hipomaqniemiyaya səbəb olan digər preparatlarla (məs. diuretiklər) ilə birgə qəbul edirlərsə, tibb işçiləri müalicənin əvvəlində və mütləq olaraq, müalicə ərzində maqneziumun səviyyəsini yoxlamalıdırlar.

Bud sümüyü boynu, bilək və onurğa sümüklərinin sınıqları

PNİ böyük dozalarda və uzun müddət istifadə olunduqda, xüsusən yaşlı və digər risk faktorları olan xəstələrdə (1 ildən artıq), bud sümüyü boynu, bilək və onurğa sümüklərinin sınıq təhlükəsini tədricən artırır. Müşahidə tədqiqatlarının nəticələrinə əsasən, PNİ sınıqların yaranma riskini 10-40% artırır. Bu riskin artması qismən digər risk faktorları ilə də əlaqədar ola bilər. Osteoporozun yaranma riski yüksək olan xəstələr mövcud klinik tövsiyələrə uyğun müalicə almalıdırlar, eləcə də onların orqanizminə kifayət qədər D vitamini və kalsiumun daxil olması təmin edilməlidir.

Dəridə mülayim qırmızı qurdeşənəyi

PNİ istifadəsi çox nadir hallarda müşahidə olunan mülayim qırmızı qurdeşənəyi ilə bağlıdır. Dəridə, xüsusilə açıq sahələrində artralgiya ilə müşayiət olunan patoloji dəyişikliklərin yaranması halında xəstəyə dərhal tibbi yardım göstərilməlidir. Həkim Emanera preparatının istifadəsinin dayandırılmasını nəzərdən keçirməlidir. PNİ ilə ilkin terapiya nəticəsində yaranan mülayim qırmızı qurdeşənəyi digər PNİ ilə sonrakı terapiya zamanı bu xəstəliyin yenidən yaranma riskini artırır.

Digər dərman vasitələri ilə kombinasiyası

Ezomeprazolun atazanavirlə birgə istifadəsi tövsiyə olunmur. Əgər atazanavirin və proton pompasının inhibitorlarının birgə istifadəsi zəruri hesab edilirsə, 100 mq ritonavirlə kombinasiyada atazanavirin dozasını 400 mq-dək artıraraq ciddi klinik nəzarət tövsiyə olunur; ezomeprazolun dozası 20 mq-dan artıq olmamalıdır.

Ezomeprazol CYP2C19 inhibitorudur. Ezomeprazolla müalicənin əvvəlində və sonunda CYP2C19 vasitəsilə metabolizə olunan preparatlarla qarşılıqlı təsir ehtimalını nəzərə almaq lazımdır. Klopidoqrellə omeprazol arasında qarşılıqlı təsir qeyd olunmuşdur (bax: bölmə Digər dərman vasitələri ilə qarşılıqlı təsiri). Bu qarşılıqlı təsirin klinik əhəmiyyəti məlum deyil. Ehtiyat tədbiri qismində ezomeprazol və klopidoqrel eyni zamanda istifadə olunmamalıdır.

Laborator tədqiqatların nəticələrinə təsiri

Xromogranin A konsentrasiyasının (CgA) artması neyroendokrin şişlərin müayinəsinin nəticələrinə təsir göstərə bilər. Bunun qarşısını almaq üçün qan plazmasında CgA konsentrasiyasını müəyyən etməzdən ən azı 5 gün əvvəl Emanera® preparatı ilə müalicə dayandırılmalıdır (bax: "Farmakoloji xüsusiyyətləri" bölməsinin "Farmakodinamikası" yarımbölməsi). CgA və gastrinin konsentrasiyaları ilkin ölçmədən sonra normal göstəricilər diapazonuna qayıtmırsa, PNİ ilə müalicəni dayandırdıqdan 14 gün sonra kontrol müayinə aparmaq lazımdır.

Emanera® saxaroza ehtiva edir. İrsi fruktoza intoleransı, qlükoza-qalaktoza malabsorbsiyası və ya saxaroza-izomaltaza çatışmazlığı olan xəstələr bu dərman vasitəsindən istifadə etməməlidir.

Digər dərman vasitələri ilə qarşılıqlı təsiri

Ezomeprazolun digər preparatların farmakokinetikasına təsiri

Proteaza inhibitorları

Omeprazolun bəzi proteaza inhibitorları ilə qarşılıqlı təsiri haqqında məlumatlar mövcuddur. Bu qarşılıqlı təsirlərin əsasında duran mexanizmlər və onların klinik əhəmiyyəti heç də hər zaman məlum deyil. Omeprazolla müalicə zamanı mədənin pH göstəricisi proteaza inhibitorlarının sorulmasını dəyişə bilər. Qarşılıqlı təsirin digər mümkün mexanizmləri CYP2C19 inhibə edilməsi ilə əlaqədardır.

Atazanavirin və nelfinavirin omeprazolla birgə qəbulu bu preparatların qan zərdabındakı səviyyəsini azalda bilər; birgə istifadəsi tövsiyə olunmur.

Omeprazolun (gündə 1 dəfə 40 mq) və 300 mq atazanavirin/100 mq ritonavirin sağlam könüllülərdə istifadəsi atazanavirin təsir səviyyəsinin əhəmiyyətli dərəcədə aşağı düşməsinə səbəb oldu (AUC, C_{max} və C_{min} təqribən 75% azalması). Atazanavirin 400 mq-a qədər artırılması omeprazolun atazanavirin təsir səviyyəsinə qarşılıqlı təsirini kompensasiya etmədi. Omeprazolun (gündə bir dəfə 20 mq) 400 mq atazanavir/100 mq ritonavirlə sağlam könüllülərdə istifadəsi gündə 20 mq omeprazol olmadan 300 mq atazanavir/100 mq ritonavirin gündəlik istifadəsi ilə müqayisədə atazanavirin təsirini təqribən 75% azaldır. Omeprazolun eyni zamanda qəbulu (gündə bir dəfə 40 mq) nelfinavirin AUC, C_{max} və C_{min} orta göstəricilərini 36-39%, M8 farmakoloji aktiv metabolitinin AUC, C_{max} və C_{min} orta göstəricilərini isə 75-92% azaltmışdır.

Omeprazol və ezomeprazolun farmakodinamik effektlərinin və farmakokinetik xüsusiyyətlərinin oxşar olması səbəbindən ezomeprazol və atazanavirlə eyni zamanda istifadə edilməsi tövsiyə olunmur (bax bölmə: Xüsusi göstərişlər və ehtiyat tədbirləri) və ezomeprazol və nelfinavirlə eyni zamanda istifadə edilməsi əks göstərişlidir (bax bölmə: Əks göstərişlər). Sakvinavirin (ritonavirlə eyni zamanda istifadəsi ilə) qan zərdabında səviyyəsinin artması (80-100%) onun omeprazolla yanaşı istifadə edilməsi zamanı (gündə 40 mq) qeyd olunmuşdur. Omeprazolun gündə 20 mq dozada qəbulu darunavirin (ritonavirlə eyni zamanda istifadəsi ilə) və amprenavirin (ritonavirlə eyni zamanda istifadəsi ilə) təsir səviyyəsinə təsir göstərməmişdir. Omeprazolun gündə 20 mq dozada qəbulu amprenavirin (ritonavirlə eyni zamanda və ya onsuz istifadəsi ilə) təsir səviyyəsinə təsir göstərməmişdir. Omeprazolun gündə 40 mq dozada qəbulu lopinavirin (ritonavirlə eyni zamanda istifadəsi ilə) təsir səviyyəsinə təsir göstərməmişdir.

Metotreksat

PNİ ilə birgə istifadə edilən zaman bəzi xəstələrdə metotreksatın səviyyəsinin artması qeyd olunur. Metotreksat yüksək dozalarda istifadə edilən zaman ezomeprazolun müvəqqəti dayandırılması tələb oluna bilər.

Takrolimus

Ezomeprazolun birgə istifadəsi zamanı qan zərdabında takrolimusun səviyyəsinin artması qeyd olunmuşdur.

Takrolimus konsentrasiyasına və böyrək funksiyasına (kreatinin klirensi) ciddi nəzarət etmək, zərurət olduqda isə takrolimusun dozasını korreksiya etmək lazımdır.

pH-asılı azadolmaya malik dərman vasitələri

Ezomeprazol ilə müalicə zamanı mədənin aşağı turşuluğu, sorulma mexanizmi turş mühitdən asılı olan digər dərman vasitələrinin sorulmasının zəifləməsinə və ya artmasına gətirib çıxara bilər. Antasidlərin və turşunun sekresiyasını azaldan digər preparatlar kimi ezomeprazolla müalicə zamanı *ketokonazol*, *itakonazol* və *erlotinibin* sorulması azala, diqoksinin sorulması isə arta bilər. Tədqiqatda iştirak edən sağlam şəxslərdə omeprazolla (gündə 20 mq) diqoksinin birgə istifadəsi diqoksinin biotransformasiyasını 10% artırır (on nəfərdən ikisində - 30%-ə qədər). Diqoksinin toksikliyi nadir hallarda qeyd olunub. Buna baxmayaraq, yaşlı xəstələrdə ezomeprazolun yüksək dozalarda qəbulu zamanı ehtiyatlı olmaq lazımdır. Belə hallarda diqoksinin terapeutik monitorinqini gücləndirmək lazımdır.

CYP2C19 vasitəsilə metabolizə olunan preparatlar

Ezomeprazol onun əsas metabolizəedici fermenti olan CYP2C19-u inhibə edir. Beləliklə, CYP2C19 fermenti vasitəsilə metabolizə olunan digər dərman vasitələrinin, məsələn, *diazepam*, *sitalopram*, *imipramin*, *klomipramin*, *fenitoin* və s. ezomeprazolla birgə istifadəsi bu preparatların plazmada konsentrasiyasının artmasına gətirib çıxara bilər və dozanın azaldılmasına ehtiyac yarana bilər. Bunu, əsasən, ezomeprazolu "ehtiyaca görə" təyin etdikdə müşahidə etmək olar. 30 mq ezomeprazol birgə qəbul edildikdə ferment-substrat kompleksinin (CYP2C19-diazepam substrat) klirensi 45% azalır; epilepsiyalı xəstələrdə 40 mq ezomeprazol birgə qəbul edildikdə *fenitoinin* plazmada qalıq konsentrasiyası 13% artır. Bununla əlaqədar olaraq, ezomeprazolla müalicənin başlanğıcında və istifadəsinin dayandırılması zamanı fenitoinin plazmada konsentrasiyasını nəzarətdə saxlamaq tövsiyə

olunur. Ezomeprazolun (gündə 40 mq) qəbulu *vorikonazolun* maksimal konsentrasiyasını və AUC səviyyəsi müvafiq olaraq, 15% və 41% artırır (CYP2C19 substratı).

Omeprazol və ezomeprazol CYP2C19 inhibitorlarıdır. Sağlam şəxslərin iştirakı ilə cross-tədqiqatlarda 40 mq dozada omeprazol silostazolun Cmax və AUC göstəricilərini müvafiq olaraq 18% və 26%, aktiv metabolitlərindən birinin göstəricilərini isə müvafiq olaraq 29% və 69% artırmışdır.

40 mq ezomeprazolun *varfarinlə* eyni zamanda qəbulu nadir hallarda MHC (beynəlxalq normalaşdırılmış nisbətinin) klinik əhəmiyyət kəsb edən artımına gətirib çıxara bilər.

Ezomeprazolun *varfarinlə* və ya digər kumarin törəmələri ilə yanaşı terapiyasının başlanğıcında və sonunda xəstənin vəziyyətinə nəzarət etmək tövsiyə olunur.

Klopidoqrel

Sağlam şəxslər üzərində aparılan tədqiqatların nəticələri göstərdi ki, klopidoqrellə (zərbə dozası 300 mq/ gündəlik dəstəkləyici doza 75 mq) ezomeprazol (gündə 40 mq peroral) arasında farmakokinetik (FK) və farmakodinamik (FD) qarşılıqlı təsiri klopidoqrelin aktiv metabolitinin təsirinin orta hesabla 40% azalmasına və trombositlərin aqreqasiyasının (ADF ilə induksiya olunmuş) maksimal inhibə olunmasının orta hesabla 14% aşağı düşməsinə səbəb olur.

Sağlam şəxslər üzərində aparılan tədqiqatlarda klopidoqrelin 20 mq ezomeprazol + 81 mq AST-nin fiksə olunmuş dozada kombinasiyası ilə birgə qəbulu zamanı yalnız klopidoqrelin qəbulu ilə müqayisədə, klopidoqrelin aktiv metabolitinin təsirinin təqribən 40% azalması qeyd olunmuşdur.

Bununla belə, tədqiq olunanlarda trombositlərin aqreqasiyasının inhibə olunmasının maksimal səviyyəsi (ADF-lə induksiya olunmuş) klopidoqrel və klopidoqrel + kombinə olunmuş preparatlar (ezomeprazol + AST) qrupunda eyni olmuşdur.

Əsas ürək-damar xəstəlikləri ilə bağlı ezomeprazolun FK/FD qarşılıqlı təsirinin klinik əhəmiyyəti barədə ziddiyyətli məlumatlar həm müşahidələrdə, həm də klinik tədqiqatlarda qeyd olunmuşdur. Ehtiyat tədbiri qismində klopidoqrel eyni zamanda istifadə olunmamalıdır. 40 mq ezomeprazolun birgə istifadəsi *sizapridin* farmakokinetik parametrlərinin artmasına səbəb olur: AUC 32% və yarımxaricəmə dövrü ($t_{1/2}$) 31%, lakin *sizapridin* plazmada maksimal konsentrasiyasını dəyişməmişdir. *Sizapridin* ezomeprazolla kombinasiyada monoterapiyası zamanı QT intervalının cüzi uzanması müşahidə olunmuşdur.

Ezomeprazol *amoksisiklinin* və *xinidinin* farmakokinetikasında klinik əhəmiyyət kəsb edən dəyişikliklər törətməmişdir.

Ezomeprazol və *naproksenin* və ya *rofekoksibin* birgə qəbulu zamanı klinik əhəmiyyət kəsb edən farmakokinetik qarşılıqlı təsir aşkar olunmamışdır.

Ezomeprazolun metabolizmində CYP2C19 və CYP3A4 iştirak edir. Ezomeprazolun CYP3A4 inhibitoru olan klaritromisinlə istifadəsi (gündə iki dəfə 500 mq) ezomeprazolun AUC göstəricisinin ikiqat artmasına səbəb olmuşdur. Ezomeprazol və CYP3A4 və CYP3A4 kombinə edilmiş inhibitorunun birgə istifadəsi ezomeprazolun konsentrasiyasının ikiqat artmasına səbəb ola bilər. Ezomeprazol və *vorikonazolun* CYP2C19 və CYP3A4 kombinə edilmiş inhibitorunun birgə istifadəsi omeprazolun AUC göstəricisini 280% artırmışdır. Belə hallarda ezomeprazolun dozasının korreksiyasına ehtiyac yoxdur. Lakin qaraciyər funksiyası ağır dərəcədə pozulmuş xəstələrdə uzunmüddətli müalicə zamanı doza korreksiyası aparılmalıdır.

CYP2C19, CYP3A4 və ya hər ikisini induksiya edən preparatlar (o cümlədən rifampisin və adi daziotu) ezomeprazolun metabolizminin artırılması hesabına onun qan zərdabında səviyyəsinin azalmasına səbəb ola bilər.

Hamiləlik və laktasiya dövründə istifadəsi

Hamiləlik

Hamiləlik zamanı ezomeprazolun təsiri haqqında klinik məlumatlar kifayət qədər deyil.

Omeprazolun rasemik qarışığının təsirinə məruz qalmış çoxsaylı hamiləliklərlə bağlı aparılan

epidemioloji tədqiqatlarda anadangəlmə inkişaf qüsurları və ya fetotoksiklik aşkar olunmamışdır. Heyvanlar üzərində aparılan tədqiqatlarda ezomeprazolun dölə birbaşa və ya dolayı mənfi təsiri aşkar olunmamışdır. Heyvanlar üzərində aparılan tədqiqatlarda rasemik qarışıqın hamiləliyə, doğuşlara və ya doğuş sonrası inkişafa birbaşa və ya dolayı mənfi təsiri aşkar olunmamışdır. Preparat hamilələrə ehtiyatla təyin olunmalıdır. Orta hesabla 300-dən 1000-dək hamiləlik hallarının tədqiqatında hamilə qadınlarda ezomeprazolun istifadəsi zamanı dölün anadangəlmə inkişaf qüsurları və ya neonatal toksiklik qeyd olunmamışdır.

Heyvanlar üzərində aparılan tədqiqatlarda reproduktiv toksilik baxımından birbaşa və ya dolayı mənfi təsir aşkar olunmamışdır.

Laktasiya

Hazırda ezomeprazolun ana südü ilə xaric olması məlum deyil. Ana südü ilə qidalandıran qadınlarda tədqiqat aparılmamışdır. Buna görə də, Emanera-nın ana südü ilə qidalandırma zamanı istifadəsi tövsiyə olunmur.

Fertillik

Heyvanlar üzərində aparılan tədqiqatlarda peroral qəbul zamanı omeprazolun rasemik qarışığının fertilliyə təsiri aşkar olunmamışdır.

Nəqliyyat vasitələrini və digər potensial təhlükəli mexanizmləri idarəetmə qabiliyyətinə təsiri

Ezomeprazol nəqliyyat vasitələrini idarəetmə və mexanizmlərlə işləmə qabiliyyətinə əhəmiyyətsiz dərəcədə təsir göstərir. Başgicəllənmə (nadir hallarda) və bulanıq görmə kimi arzuolunmaz hallar qeydə alınmışdır. Belə təsirlərə məruz qalan xəstələr nəqliyyat vasitələrini idarə etməməlidir və mexanizmlərlə işləməməlidir.

İstifadə qaydası və dozası

Kapsulları az miqdarda maye ilə birlikdə bütöv şəkildə udmaq lazımdır. Kapsulları çeynəmək və ya xırdalamaq olmaz.

Udmaqda çətinlik çəkən xəstələr üçün kapsulu açmaq və pelletləri yarım stəkan qazsız suda həll etmək olar. Digər mayelərdən istifadə etmək olmaz, belə ki, qoruyucu örtük əriyə bilər. Mikroqranullarla suyu dərhal və ya 30 dəqiqə ərzində içmək lazımdır. Stəkanı yenidən yarısına qədər doldurun, qalıq hissəni qarışdırın və için. Mikroqranulları çeynəmək və ya xırdalamaq olmaz.

Uda bilməyən xəstələr üçün kapsullar açılaraq və pelletləri qazsız suda həll edilərək zond vasitəsilə yeridilə bilər. Zond və şpris vasitəsilə preparatın yeridilməsinin məqsədəuyğunluğu diqqətlə nəzərdən keçirilməlidir. Preparatın nazoqasttral zond vasitəsilə yeridilməsi və hazırlanması barədə təlimatlar "Preparatın nazoqasttral zond vasitəsilə yeridilməsi" yarım bölməsində verilmişdir.

Böyükklər

Qastro-ezofaqeal reflüks xəstəliyi

Eroziv reflüks-ezofaqitin müalicəsi: 4 həftə ərzində gündə bir dəfə 40 mq. Birinci müalicə kursundan sonra ezofaqitin sağlması müşahidə olunmursa və ya onun simptomları qeyd olunursa, əlavə 4 həftəlik kurs tövsiyə olunur.

Residivin qarşısını almaq üçün sağaldılmış ezofaqitli xəstələrin uzunmüddətli dəstəkləyici müalicəsi: gündə bir dəfə 20 mq.

Qastro-ezofaqeal reflüks xəstəliyinin simptomatik müalicəsi:

Ezofaqiti olmayan xəstələr üçün gündə bir dəfə 20 mq. Əgər 4 həftəlik müalicə kursundan sonra simptomlar keçmirsə, xəstəni əlavə müayinədən keçirmək lazımdır. Simptomlar aradan qaldırıldıqdan sonra profilaktika üçün gündə bir dəfə 20 mq doza qəbulu təyin edilir.

Böyükklərdə gündə bir dəfə 20 mq doza qəbul etməklə, zəruri olduqda, "ehtiyaca görə terapiya" rejimi istifadə oluna bilər. QSIÖP ilə müalicə alan və mədə və onikibarmaq bağırsaq

xorasının yaranma riski olan xəstələr üçün "ehtiyaca görə terpaiya" rejimində müalicə tövsiyə olunmur.

Helicobacter pylori eradikasiyası üçün antibiotiklərlə müvafiq terapiya rejimi ilə kombinasiyada

Helicobacter pylori ilə bağlı onikibarmaq bağırsaq xorasının müalicəsi və Helicobacter pylori ilə bağlı xoraları olan xəstələrdə peptik xoraların residivinin profilaktikası: 20 mq Emanera® 1 q amoksisillin və 500 mq klarimitrosin kombinasiyasında bütün preparatlar 7 gün ərzində gündə 2 dəfə qəbul edilir.

QSIÖP ilə uzunmüddətli müalicənin zəruri olduğu xəstələr

QSIÖP qəbulu ilə bağlı yaranan mədə xorasının sağlması: gündə 1 dəfə 20 mq adi doza.

Müalicənin davamiyyət müddəti 4-8 həftə təşkil edir.

Risk qrupuna aid olan xəstələrdə QSIÖP qəbulu ilə bağlı yaranan mədə və onikibarmaq bağırsaq xorasının profilaktikası: gündə 1 dəfə 20 mq doza.

Peptik xorada qanaxma yaranmasının residivinin venadaxili profilaktikası sonrası uzunmüddətli müalicə: Peptik xorada qanaxma yaranmasının residivinin venadaxili profilaktikasıdan sonra 4 həftə ərzində gündə 1 dəfə 40 mq.

Zollinger-Ellison sindromunun müalicəsi: Emanera® preparatının tövsiyə olunan başlanğıc dozası gündə iki dəfə 40 mq təşkil edir. Daha sonra doza fərdi qaydada müəyyən edilir, müalicənin davamiyyət müddəti isə xəstəliyin klinik təsvirindən asılı olaraq müəyyən olunur. Klinik məlumatlara əsasən gündə 80-160 mq doza istifadə etməklə əksər xəstələrin vəziyyətinə nəzarət oluna bilər. Gündə 80 mq-dan artıq doza tələb olunduqda, doza bölünməlidir və gündə iki dəfə qəbul edilməlidir.

12 yaşdan yuxarı yeniyetmələr

Qastro-ezofaqeal reflüks xəstəliyi

Eroziv reflüks-ezofaqitin müalicəsi: 4 həftə ərzində gündə bir dəfə 40 mq. Birinci müalicə kursundan sonra ezofaqitin sağlması müşahidə olunmursa və ya onun simptomları qeyd olunursa, əlavə 4 həftəlik kurs tövsiyə olunur.

Residivin qarşısını almaq üçün sağaldılmış ezofaqitli xəstələrin uzunmüddətli dəstəkləyici müalicəsi: gündə bir dəfə 20 mq.

Qastro-ezofaqeal reflüks xəstəliyinin simptomatik müalicəsi:

Ezofaqiti olmayan xəstələr üçün gündə birdəfə 20 mq. Əgər 4 həftəlik müalicə kursundan sonra simptomlar keçmirsə, xəstəni əlavə müayinədən keçirmək lazımdır. Simptomlar aradan qaldırıldıqdan sonra profilaktika üçün gündə bir dəfə 20 mq doza qəbulu təyin edilir.

Helicobacter pylori səbəbindən yaranan onikibarmaq bağırsaq xorasının müalicəsi

Uyğun olan kombinə edilmiş müalicə seçərkən bakteriyaların rezistentliyi, müalicənin davamiyyət müddəti (adətən - 7 gün, lakin, bəzən 14-günədək) və antibakterial preparatların düzgün istifadə qaydası üzrə rəsmi milli, regional və yerli rəhbərlikləri nəzərə almaq lazımdır. Müalicəyə mütəxəssis nəzarət etməlidir.

Tövsiyə olunan dozalanma rejimi

Çəki	Dozalanma rejimi
30 - 40 kq	İki antibiotiklə kombinasiya: bədən kütləsinin hər kq-na 7,5 mq (7,5 mq/kq) klaritromisin, 20 mq Emanera və 750 mq amoksisillin bir həftə ərzində gündə iki dəfə eyni zamanda qəbul edilir.
> 40 kq	İki antibiotiklə kombinasiya: 500 mq klaritromisin, 20 mq Emanera və 1 q amoksisillin bir həftə ərzində gündə iki dəfə eyni zamanda qəbul edilir.

Təhlükəsizlik üzrə məlumatların olmaması səbəbindən Emanera preparatını 12 yaşdan kiçik uşaqlara təyin etmək olmaz.

Böyrək funksiyası pozulmuş xəstələrdə dozanın korreksiyası tələb olunmur. Ağır dərəcəli böyrək çatışmazlığı olan xəstələrdə istifadəsi barədə məhdud təcrübə olduğu üçün belə xəstələrə preparat ehtiyatla təyin olunmalıdır.

Yüngül və orta dərəcəli qaraciyər çatışmazlığı olan xəstələrdə doza korreksiyası tələb olunmur. Ağır qaraciyər çatışmazlığı olan xəstələr üçün maksimal gündəlik doza 20 mq -dan artıq olmamalıdır.

Yaşlı xəstələrdə doza korreksiyası tələb olunmur.

Qablaşdırmada olan kapsul quruducusundan qida məhsulu kimi istifadə etməyin!

Preparatın nazoqastral zond vasitəsilə yeridilməsi

Preparatın nazoqastral zond vasitəsilə yeridilməsi təyin edilən zaman:

1. Kapsulu açın və içindəkiləri xüsusi şprisi yerləşdirin. Şprisi 25 ml içməli su və təqribən 5 ml hava ilə doldurun. Bəzi zondlarda zondun kapsulun mikroqranulları ilə tıxanmasının qarşısını almaq üçün 50 ml içməli su ilə doldurulmasına ehtiyac ola bilər.
2. Su əlavə etdikdən sonra şprisi dərhal silkələməyə başlayın və suspenziya əldə edənədək davam edin.
3. Şprisin ucluğunun tıxanmadığından əmin olun (ucluğu yuxarı tutmaqla plunjeri azacıq basın).
4. Şprisin ucluğunu zonda taxın, yuxarıya doğru saxlamağa davam edin.
5. Şprisi silkələyin və ucluğunu aşağı çevirin. Dərhal zonda 5-10 ml həll olmuş preparat yeridin. Yeritdikdən sonra şprisi əvvəlki vəziyyətə qaytarın və silkələyin (şprisin ucluğunun tıxanmasının qarşısını almaq üçün şprisin ucluğu yuxarıya yönəldilməlidir).
6. Şprisin ucluğunu aşağı çevirin və yenidən zonda 5-10 ml məhlul yeridin. Bu əməliyyata şpris boşalana qədər davam edin.
7. Əgər şprisdə preparatın bir hissəsi qalarsa: şprisi yenidən 25 ml su və 5 ml hava ilə doldurun və 5 və 6-cı bəndlərdə göstərilən əməliyyatları təkrarlayın. Bəzi zondlara bu məqsəd üçün 50 ml su lazım ola bilər.

Əlavə təsirləri

Tez-tez ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

- baş ağrısı
- qarın nahiyyəsində ağrı, meteorizm, ürəkbulanma, qusma, qəbizlik, diareya, mədə dibinin vəzili polipi (xoşxassəli)

Bəzən ($\geq 1/1,000$, $< 1/100$)

- periferik ödemlər
- yuxusuzluq
- başgicəllənmə, paresteziya, yuxu pozğunluqları (yuxuluq)
- vertiqo
- ağızda quruluq
- qaraciyər fermentlərinin fəallığının artması
- dermatit, qaşınma, səpgi, övrə
- Bud-çanaq oynaqı, bilək və ya onurğa sümüklərinin sınığı

Nadir hallarda ($\geq 1/10,000$, $< 1/1000$)

- leykopeniya, trombositopeniya
- hiperhəssaslıq reaksiyaları (qızdırma, Kvinke ödemi və anafilaktik reaksiyalar/ şok)
- hiponatriemiya
- təşviş, şüur dolaşıklığı, depressiya, halsızlıq
- dadbilmə hissinin pozulması
- bulanıq görmə
- bronxospazm

- stomatit, mədə-bağırsaq kandidozu
- sarılıqlı və onsuz hepatit
- alopesiya, fotosensibilizasiya
- artralgiya, mialgiya
- halsızlıq, intensiv tərləmə

Çox nadir hallarda (<1/10 000)

- aqranulositoz, pansitopeniya
- qaraciyər çatışmazlığı, ağır qaraciyər xəstəliyindən əziyyət çəkən xəstələrdə ensefalopatiya
- çoxformalı eritema, Stivens-Conson sindromu, toksik epidermal nekroliz
- əzələ zəifliyi
- interstitial nefrit; bəzi xəstələrdə böyrək çatışmazlığı qeydə alınıb
- ginekomastiya
- hallüsinasiyalar, aqressiv davranış (əsasən halsız xəstələrdə)

Tezliyi məlum deyil (mövcud məlumatlar əsasında müəyyən olunması mümkün deyil)

- hipomaqneziemiya, kəskin hipomaqneziemiya səbəbindən hipokalsiemiya, kəskin hipomaqneziemiya səbəbindən hipokaliemiya
- mikroskopik kolit
- dəridə mülayim qırmızı qurdeşənəyi

Doza həddinin aşılması

Simptomlar: ümumi halsızlıq, o cümlədən mədə-bağırsaq traktı ilə bağlı əlavə təsirlərin güclənməsi.

Müalicə: simptomatik və dəstəkləyici müalicə aparılır. Dializin effektivliyi azdır. Spesifik antidotlar məlum deyil.

Buraxılış forması

7 kapsul, blisterdə. 2 və ya 4 blister (14 və ya 28 kapsul) içlik vərəqə ilə birlikdə karton qutuya qablaşdırılır..

Saxlanma şəraiti

30 °C–dən yuxarı olmayan temperaturda, rütubətdən qorumaq məqsədilə orijinal qablaşdırmada və uşaqların əli çatmayan yerdə saxlamaq lazımdır.

Yararlılıq müddəti

2 il

Yararlılıq müddəti bitdikdən sonra istifadə etmək olmaz.

Aptekdən buraxılma şərti

Resept əsasında buraxılır.

İstehsalçı

KRKA, d.d., Novo mesto, Sloveniya.

Azərbaycanda Nümayəndəlik

Xocalı Prospekti 55, AGA Biznes Mərkəzi

Tel.: (+99412) 464 40 22/23; (+99450) 264 29 27.