https://trungtamthuoc.com/

Rx

DEXILANT (dexlansoprazole)
Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc.
Để xa tầm tay trẻ em.
Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.

1. THÀNH PHẦN ĐỊNH TÍNH VÀ ĐỊNH LƯỢNG

Hoạt chất: dexlansoprazole
Viên nang phóng thích kiểm đổi Dexilant 30 mg: Dexlansoprazole 30 mg
Viên nang phóng thích kiểm đổi Dexilant 60 mg: Dexlansoprazole 60 mg
Thành phần không hoạt tính: hạt đường tinh cầu (sphere), magnesi carbonat, sucrose, low-substituted hydroxypropyl cellulose, titan dioxid, hydroxypropyl cellulose, hypromellose 2910, talc, methacrylic acid copolymer, polyethylene glycol 8000, triethyl citrat, polysorbat 80 và silicon dioxid dạng keo. Vỏ nang làm bằng hypromellose, carrageenan và kali chlorid. Phần vỏ nang màu xanh chứa xanh FD&C số 2 aluminum lake; phần màu xám chứa oxid sắt đỏ hai phần chứa titan dioxid.

2. DẠNG BÀO CHẾ VÀ HÀM LƯỢNG

Viên nang phóng thích kiểm đổi DEXILANT
- 30 mg: hàm lượng này là viên nang đục, màu xanh xám, có khắc chữ "TAP" và số "30".
- 60 mg: hàm lượng này là viên nang đục, màu xanh, có khắc chữ "TAP" và số "60".

3. CÁC ĐẶC TÍNH LÂM SÀNG

3.1. Chỉ định và sử dụng

Chữa lành viêm thực quản ăn mòn
DEXILANT được chỉ định ở bệnh nhân từ 12 tuổi trở lên để chữa lành tất cả các cấp độ viêm thực quản ăn mòn (EE) đến 8 tuần.

Duy trì sự chữa lành viêm thực quản ăn mòn và giảm ợ nóng
DEXILANT được chỉ định ở bệnh nhân từ 12 tuổi trở lên để duy trì sự chữa lành viêm thực quản ăn mòn và giảm ợ nóng đến 6 tháng ở bệnh nhân người lớn và 18 tuần ở bệnh nhân từ 12-17 tuổi.

Điều trị bệnh trào ngược dạ dày thực quản không ăn mòn có triệu chứng
DEXILANT được chỉ định ở bệnh nhân từ 12 tuổi trở lên để điều trị bệnh trào ngược dạ dày-thực quản (GERD) không ăn mòn có triệu chứng trong 4 tuần.

3.2. Liều lượng và cách dùng

3.2.1. Liều khuyến cáo ở bệnh nhân từ 12 tuổi trở lên

Bảng 1. Phác đồ liều khuyến cáo của viên nang DEXILANT theo chỉ định ở bệnh nhân từ 12 tuổi trở lên

Chỉ định	Liều viên nang DEXILANT	Thời gian
Chữa lành viêm thực quản ăn mòn (EE)	1 viên nang 60 mg, 1 lần/ngày	Đến 8 tuần
Duy trì sự chữa lành viêm thực quản ăn mòn và giảm ợ nóng	1 viên nang 30 mg, 1 lần/ngày	Các nghiên cứu có đối chứng không kéo dài quá 6 tháng ở bệnh nhân người lớn và 18 tuần ở bệnh nhân từ 12-17 tuổi
Bệnh trào ngược dạ dày-thực quản (GERD) không ăn mòn có triệu chứng	1 viên nang 30 mg, 1 lần/ngày	4 tuần

3.2.2. Điều chỉnh liều ở bệnh nhân người lớn suy gan để chữa lành viêm thực quản ăn mòn (EE)
Đối với bệnh nhân suy gan trung bình (Child-Pugh loại B) liều khuyến cáo là DEXILANT 30 mg, 1 lần/ngày đến tám tuần. Không khuyến cáo dùng DEXILANT ở bệnh nhân suy gan nặng (Child-Pugh loại C) [xem Sử dụng ở các nhóm bệnh nhân đặc biệt (3.7.5)].

3.2.3. Thông tin quan trọng về cách dùng
- Dùng không liên quan đến thức ăn.
- Quên liều: Nếu một lần quên không dùng thuốc, dùng lại càng sớm càng tốt. Tuy nhiên, nếu gần đến lịch của liều tiếp theo, không dùng liều đã quên mà dùng liều tiếp theo đúng giờ. Không dùng hai liều cùng một lúc để bù cho liều đã quên.
- Uống nguyên cả viên, không được nhai.
- Đối với những bệnh nhân khó uống viên nang, có thể mở viên nang DEXILANT và uống cùng nước với táo như sau:
  - Đặt một muỗng canh nước sốt táo vào một đĩa chứa sạch.
  - Mở viên nang.
  - Rắc các hạt còn nguyên vẹn lên nước sốt táo.
  - Uống nước sốt táo và các hạt ngay lập tức. Không nhai các hạt. Không lưu trữ nước sốt táo và hạt để sử dụng về sau.
- Một cách khác, có thể uống viên nang cùng với nước qua một xy lanh uống (oral syringe) hoặc ống thông mũi-dạ dày (NG):

Dùng với nước qua một xy lanh uống
- Mở viên nang và đổ các hạt vào một đĩa chứa sạch có 20 ml nước.
- Rửa toàn bộ hỗn hợp vào một xy lanh.
- Lắc nhẹ xy lanh để giữ các hạt khỏi lắng xuống và bơm ngay hỗn hợp qua ống thông mũi-dạ dày vào trong dạ dày. Không lưu trữ hỗn hợp nước và hạt để sử dụng về sau.
- Làm đầy lại xy lanh với 10 ml nước, lắc nhẹ và uống.
- Làm đầy lại xy lanh một lần nữa với 10 ml nước, lắc nhẹ và uống.

Dùng với nước qua một ống thông mũi-dạ dày (cỡ ≥ 16 French)
- Mở viên nang và đổ các hạt vào một đĩa chứa sạch có 20 ml nước.
- Rửa toàn bộ hỗn hợp vào một xy lanh có đầu ống thông.
- Lắc nhẹ xy lanh để giữ các hạt khỏi lắng xuống và bơm ngay hỗn hợp qua ống thông mũi-dạ dày vào trong dạ dày. Không lưu trữ hỗn hợp nước và hạt để sử dụng về sau.
- Làm đầy lại xy lanh có đầu ống thông một lần nữa với 10 ml nước, lắc nhẹ và súc rửa ống thông.
- Làm đầy lại xy lanh có đầu ống thông một lần nữa với 10 ml nước, lắc nhẹ và sử dụng.

3.3. Chống chỉ định
- Chống chỉ định dùng DEXILANT ở bệnh nhân đã biết quá mẫn với bất kỳ thành phần nào của thuốc. [xem Mô tả (3.9)]. Các phản ứng quá mẫn, bao gồm phản vệ đã được báo cáo [xem Phản ứng bất lợi (3.5.1, 3.5.2)]. Viêm thận kẽ cấp tính (AIN) đã được báo cáo với các thuốc ức chế bơm proton (PPI) khác, bao gồm lansoprazole mà dexlansoprazole là đồng phân R (R-enantiomer) của lansoprazole.
- Chống chỉ định dùng các thuốc ức chế bơm proton, bao gồm DEXILANT, với các sản phẩm chứa rilpivirine [xem Tương tác thuốc (3.6)].

3.4. Cảnh báo và thận trọng

3.4.1. Sự hiện diện của bệnh ác tính dạ dày
Ở người lớn, đáp ứng với triệu chứng với điều trị bằng DEXILANT không loại trừ sự hiện diện của bệnh ác tính ở dạ dày. Xem xét thêm xét nghiệm theo dõi và chẩn đoán ở bệnh nhân người lớn có đáp ứng dưới mức tối ưu hoặc tái phát triệu chứng sớm sau khi hoàn thành điều trị bằng thuốc ức chế bơm proton. Ở bệnh nhân cao tuổi, xem xét thêm việc nội soi.

3.4.2. Viêm thận kẽ cấp tính
Ở những bệnh nhân từ người lớn trẻ tuổi đến người cao tuổi. Đã có báo cáo về bệnh nhân có phát ban, sưng khớp và giảm tế bào máu cũng đã được báo cáo. Tránh dùng thuốc ức chế bơm proton lâu hơn so với chỉ định y khoa. Nếu các dấu hiệu hoặc triệu chứng phù hợp với lupus ban đỏ ở da hoặc lupus ban đỏ hệ thống được ghi nhận ở những bệnh nhân dùng DEXILANT, ngừng dùng thuốc và chuyển bệnh nhân đến bác sĩ chuyên khoa thích hợp để đánh giá. Hầu hết các bệnh nhân cải thiện khi ngừng thuốc ức chế bơm proton đơn độc trong tối đa 12 tuần. Xét nghiệm huyết thanh (ví dụ kháng thể kháng nhân (ANA)) có thể dương tính và tốt quá xét nghiệm huyết thanh tăng có thể cần nhiều thời gian để hồi phục hơn so với các biểu hiện lâm sàng.

3.4.6. Thiếu hụt Cyanocobalamin (Vitamin B-12)
Điều trị hàng ngày bằng bất kỳ loại thuốc ức chế acid nào trong một thời gian dài (ví dụ lâu hơn ba năm) có thể dẫn đến kém hấp thu cyanocobalamin (Vitamin B-12) do giảm acid chlorhydric dịch vị hoặc thiếu acid chlorhydric dịch vị. Các báo cáo hiếm gặp về thiếu hụt cyanocobalamin xảy ra khi điều trị với liều phù ức chế acid đã được báo cáo trong y văn. Nên xem xét chẩn đoán này nếu các triệu chứng lâm sàng phù hợp với thiếu hụt cyanocobalamin được quan sát thấy ở những bệnh nhân được điều trị bằng DEXILANT.

3.4.7. Giảm magnesi máu
Giảm magnesi máu, có triệu chứng và không có triệu chứng, đã được báo cáo hiếm gặp ở những bệnh nhân được điều trị bằng thuốc ức chế bơm proton trong ít nhất 3 tháng, trong hầu hết trường hợp sau 1 năm điều trị. Các phản ứng bất lợi nghiêm trọng bao gồm co cứng cơ, loạn nhịp tim và co giật. Ở hầu hết bệnh nhân, việc điều trị giảm magnesi máu đòi hỏi bổ sung magnesi và ngừng dùng thuốc ức chế bơm proton.
Đối với những bệnh nhân được dự kiến sẽ điều trị kéo dài hoặc những người dùng thuốc ức chế bơm proton với các thuốc như digoxin hoặc các thuốc có thể gây ra giảm magnesi máu (ví dụ thuốc lợi tiểu), các chuyên viên y tế có thể cần nhắc xem xét theo dõi nồng độ magnesi trước khi bắt đầu điều trị bằng thuốc ức chế bơm proton và theo dõi định kỳ [xem Phản ứng bất lợi (3.5.2)].

3.4.8. Tương tác với xét nghiệm về khối u thần kinh nội tiết
Nồng độ chromogranin A (CgA) huyết thanh tăng thứ phát do giảm độ acid dạ dày do thuốc. Nồng độ CgA tăng có thể gây ra kết quả dương tính giả trong xét nghiệm chẩn đoán khối u thần kinh nội tiết. Các chuyên viên y tế nên tạm ngừng điều trị bằng dexlansoprazole ít nhất 14 ngày trước khi đánh giá nồng độ CgA và xem xét lặp lại xét nghiệm nếu nồng độ CgA ban đầu cao. Nếu thực hiện các xét nghiệm hàng loạt (ví dụ để theo dõi), nên sử dụng cùng phòng xét nghiệm thương mại để xét nghiệm, vì phạm vi tham chiếu giữa các xét nghiệm có thể khác nhau [xem Tương tác thuốc (3.6), Dược lý lâm sàng (4.2)].

3.4.9. Tương tác với Methotrexate
Tư vấn cho thầy việc dùng đồng thời thuốc ức chế bơm proton với methotrexate (chủ yếu là ở liều cao, xem thông tin kê đơn của methotrexate) có thể làm tăng và kéo dài nồng độ methotrexate và/hoặc chất chuyển hóa của nó trong huyết thanh, có thể dẫn đến ngộ độc methotrexate. Khi sử dụng methotrexate liều cao, có thể xem xét tạm ngưng sử dụng thuốc ức chế bơm proton ở một số bệnh nhân [xem Tương tác thuốc (3.6)].

3.4.10 Fundic Gland Polyps
Việc sử dụng liều dài thuốc ức chế bơm proton (PPI), đặc biệt là trên một năm, dẫn đến tăng nguy cơ bị polyp tuyến dạ vị. Hầu hết những người sử dụng PPI bị polyp tuyến dạ vị nhưng không có triệu chứng và polyp tuyến dạ vị chỉ được phát hiện tình cờ qua nội soi. Chỉ sử dụng PPI với thời gian điều trị ngắn nhất phù hợp với tình trạng bệnh đang điều trị.

3.5. Phản ứng bất lợi
Các phản ứng bất lợi nghiêm trọng sau đây được mô tả dưới đây và ở nơi khác trong nhãn.
- Viêm thận kẽ cấp tính [xem Cảnh báo và thận trọng (3.4.2)]
- Thiếu hụt Cyanocobalamin (Vitamin B-12) [xem Cảnh báo và thận trọng (3.4.5)]
- Tiêu chảy liên quan đến Clostridium Difficile [xem Cảnh báo và thận trọng (3.4.4)]
- Gãy xương [xem Cảnh báo và thận trọng (3.4.5)]
- Lupus ban đỏ ở da (CLE) và lupus ban đỏ hệ thống (SLE) [xem Cảnh báo và thận trọng (3.4)]
- Giảm magnesi máu [xem Cảnh báo và thận trọng (3.4.6)]
- Fundic Gland Polyps [xem Cảnh báo và thận trọng (3.4.10)]

3.5.1. Kinh nghiệm từ các thử nghiệm lâm sàng
Do các thử nghiệm lâm sàng được tiến hành trong những điều kiện rất khác nhau, tỷ lệ các phản ứng bất lợi được quan sát thấy trong các thử nghiệm lâm sàng của một thuốc không thể được so sánh trực tiếp với tỷ lệ trong các thử nghiệm lâm sàng của một thuốc khác và có thể không phản ánh tỷ lệ quan sát thấy trong thực tế.

Người lớn
Độ an toàn của DEXILANT đã được đánh giá ở 4148 bệnh nhân trong các thử nghiệm nghiên cứu lâm sàng có đối chứng và ở một nhóm, bao gồm 863 bệnh nhân được điều trị ít nhất 6 tháng và 203 bệnh nhân được điều trị trong một năm. Các bệnh nhân ở độ tuổi từ 18-90 tuổi (tuổi trung vị là 48 tuổi) với 54% là nữ giới, 85% là người da trắng, 8% là người da đen, 4% là người châu Á và 3% thuộc các chủng tộc khác. 6 thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên bổ đối chứng đã được tiến hành để điều trị viêm thực quản ăn mòn (EE), duy trì sự chữa lành viêm thực quản ăn mòn, và bệnh trào ngược dạ dày-thực quản (GERD) có triệu chứng, bao gồm 1696 bệnh nhân dùng giả dược, 455 bệnh nhân dùng DEXILANT 30 mg, 2218 bệnh nhân dùng DEXILANT 60 mg và 1363 bệnh nhân dùng lansoprazole 30 mg, 1 lần/ngày.
Các phản ứng bất lợi thường gặp
Các phản ứng bất lợi thường gặp nhất (≥2%) đã xảy ra ở một tỷ lệ cao hơn đối với DEXILANT so với giả dược trong các nghiên cứu có đối chứng được trình bày trong Bảng 2.

Bảng 2. Các phản ứng bất lợi thường gặp trong các nghiên cứu có đối chứng ở người lớn

Phản ứng bất lợi	Giả dược (N=1696) %	DEXILANT 30 mg (N=455) %	DEXILANT 60 mg (N=2218) %	DEXILANT Tổng số (N=2673) %	Lansoprazole 30 mg (N=1363) %
Tiêu chảy	2.9	5.1	4.7	4.8	3.2
Đau bụng	3.8	3.5	4.0	4.0	2.8
Buồn nôn	2.8	3.3	2.8	2.9	1.8
Nhiễm trùng đường hô hấp trên	1.8	2.9	1.7	1.9	0.9
Nôn	0.9	2.2	1.4	1.6	1.1
Đầy hơi	1.0	2.0	1.4	1.5	1.2

Các phản ứng bất lợi dẫn đến ngừng điều trị
Các nghiên cứu lâm sàng có đối chứng, phản ứng bất lợi thường gặp nhất dẫn đến ngừng DEXILANT là tiêu chảy (0.7%).

Các phản ứng bất lợi ít gặp hơn
Các phản ứng bất lợi khác đã được báo cáo trong các nghiên cứu có đối chứng ở tỷ lệ dưới 2% được liệt kê dưới đây theo hệ cơ quan của cơ thể:

https://trungtamthuoc.com/

3.2. Liều lượng và cách dùng
3.2.1. Liều khuyến cáo ở bệnh nhân từ 12 tuổi trở lên

Bảng 1. Phác đồ liều khuyến cáo của viên nang DEXILANT theo chỉ định ở bệnh nhân từ 12 tuổi trở lên		
Chỉ định	Liều viên nang DEXILANT	Thời gian
Chữa lành viêm thực quản ăn mòn (EE)	1 viên nang 60 mg, 1 lần/ngày	Đến 8 tuần
Duy trì sự chữa lành viêm thực quản ăn mòn và giảm ợ nóng	1 viên nang 30 mg, 1 lần/ngày	Các nghiên cứu có đối chứng không kéo dài quá 6 tháng ở bệnh nhân người lớn và 16 tuần ở bệnh nhân từ 12-17 tuổi.
Bệnh trào ngược dạ dày-thực quản (GERD) không ăn mòn có triệu chứng	1 viên nang 30 mg, 1 lần/ngày	4 tuần

3.2.2. Điều chỉnh liều ở bệnh nhân người lớn suy gan để chữa lành viêm thực quản ăn mòn (EE)
Đối với bệnh nhân suy gan trung bình (Child-Pugh loại B) liều khuyến cáo là DEXILANT 30 mg, 1 lần/ngày đến tám tuần. Không khuyến cáo dùng DEXILANT ở bệnh nhân suy gan nặng (Child-Pugh loại C) [xem Sử dụng ở các nhóm bệnh nhân đặc biệt (3.7.5)].

3.2.3. Thông tin quan trọng về cách dùng
- Dùng không liên quan đến thức ăn.
- Quên liều: Nếu một lần quên không dùng thuốc, dùng lại càng sớm càng tốt. Tuy nhiên, nếu gần đến lịch của liều tiếp theo, không dùng liều đã quên mà dùng liều tiếp theo đúng giờ. Không dùng hai liều cùng một lúc để bù cho liều đã quên.
- Uống nguyên cả viên, không được nhai.
- Đối với những bệnh nhân khó uống viên nang, có thể mở viên nang DEXILANT và uống cùng nước sốt táo như sau:
  - Đặt một muỗng canh nước sốt táo vào một đồ chứa sạch.
  - Mở viên nang.
  - Rắc các hạt còn nguyên vẹn lên nước sốt táo.
  - Uống nước sốt táo và các hạt ngay lập tức. Không nhai các hạt. Không lưu trữ nước sốt táo và hạt để sử dụng về sau.
- Một cách khác, có thể uống viên nang cùng với nước qua một xy lanh uống (oral syringe) hoặc ống thông mũi-dạ dày (NG).

Dùng với nước qua một xy lanh uống
- Mở viên nang và đổ các hạt vào một đồ chứa sạch có 20 ml nước.
- Rút toàn bộ hỗn hợp vào một xy lanh.
- Lắc nhẹ xy lanh để giữ các hạt khỏi lắng xuống.
- Đưa hỗn hợp vào miệng uống ngay lập tức. Không lưu trữ hỗn hợp nước và hạt để sử dụng về sau.
- Làm đầy lại xy lanh với 10 ml nước, lắc nhẹ và uống.
- Làm đầy lại xy lanh một lần nữa với 10 ml nước, lắc nhẹ và uống.

Dùng với nước qua một ống thông mũi-dạ dày (cỡ ≥ 16 French)
- Mở viên nang và đổ các hạt vào một đồ chứa sạch có 20 ml nước.
- Rút toàn bộ hỗn hợp vào một xy lanh có đầu ống thông.
- Lắc nhẹ xy lanh để giữ các hạt khỏi lắng xuống và bơm ngay hỗn hợp qua ống thông mũi-dạ dày vào trong dạ dày. Không lưu trữ hỗn hợp nước và hạt để sử dụng về sau.
- Làm đầy lại xy lanh có đầu ống thông một lần nữa với 10 ml nước, lắc nhẹ và súc rửa ống thông.
- Làm đầy lại xy lanh có đầu ống thông một lần nữa với 10 ml nước, lắc nhẹ và sử dụng.

3.3. Chống chỉ định
- Chống chỉ định dùng DEXILANT ở bệnh nhân đã biết quá mẫn với bất kỳ thành phần nào của thuốc [xem Mô tả (3.9)]. Các phản ứng quá mẫn, bao gồm phản vệ đã được báo cáo [xem Phản ứng bất lợi (3.5.1, 3.5.2)]. Viêm thận kẽ cấp tính (AIN) đã được báo cáo với các thuốc ức chế bơm proton (PPI) khác, bao gồm lansoprazole mà dexlansoprazole là đồng phân R (R-enantiomer) của lansoprazole.
- Chống chỉ định dùng các thuốc ức chế bơm proton, bao gồm DEXILANT, với các sản phẩm chứa rilpivirine [xem Tương tác thuốc (3.6)].

3.4. Cảnh báo và thận trọng
3.4.1. Sự hiện diện của bệnh ác tính dạ dày
Ở người lớn, đáp ứng về triệu chứng với điều trị bằng DEXILANT không loại trừ sự hiện diện của bệnh ác tính ở dạ dày. Xem xét thêm xét nghiệm theo dõi và chẩn đoán ở bệnh nhân người lớn có đáp ứng dưới mức tối ưu hoặc tái phát triệu chứng sớm sau khi hoàn thành điều trị bằng thuốc ức chế bơm proton. Ở bệnh nhân cao tuổi, xem xét thêm việc nội soi.

3.4.2. Viêm thận kẽ cấp tính
Viêm thận kẽ cấp tính đã được quan sát thấy ở bệnh nhân dùng các thuốc ức chế bơm proton bao gồm lansoprazole. Viêm thận kẽ có thể xảy ra ở bất kỳ thời điểm nào trong quá trình điều trị bằng thuốc ức chế bơm proton và thường là do một phản ứng quá mẫn tự phát. Ngừng sử dụng DEXILANT nếu viêm thận kẽ cấp tính phát triển [xem Chống chỉ định (3.3)].

3.4.3. Tiêu chảy liên quan đến *Clostridium Difficile*
Các nghiên cứu quan sát đã công bố cho thấy điều trị bằng thuốc ức chế bơm proton như DEXILANT có thể đi kèm với tăng nguy cơ tiêu chảy liên quan đến Clostridium difficile, đặc biệt là ở những bệnh nhân nằm viện. Cần xem xét chẩn đoán này đối với tiêu chảy không cải thiện [xem Phản ứng bất lợi (3.5.2)].
Bệnh nhân điều trị bằng thuốc ức chế bơm proton nên sử dụng liều thấp nhất và trong thời gian ngắn nhất phù hợp với tình trạng được điều trị.

3.4.4. Gãy xương
Một số nghiên cứu quan sát đã công bố cho thấy điều trị bằng thuốc ức chế bơm proton có thể đi kèm với tăng nguy cơ gãy xương hông, cổ tay hoặc cột sống liên quan đến loãng xương. Nguy cơ gãy xương tăng lên ở những bệnh nhân dùng liều cao, được định nghĩa là điều trị bằng thuốc ức chế bơm proton nhiều liều hàng ngày và dài hạn (một năm hoặc lâu hơn). Bệnh nhân điều trị bằng thuốc ức chế bơm proton nên sử dụng liều thấp nhất và trong thời gian ngắn nhất phù hợp với tình trạng được điều trị.
Những bệnh nhân có nguy cơ bị gãy xương liên quan đến loãng xương nên được xử trí theo hướng dẫn điều trị đã thiết lập [xem Liều lượng và cách dùng (3.2), Phản ứng bất lợi (3.5.2)].

3.4.5. Lupus ban đỏ ở da và lupus ban đỏ hệ thống
Lupus ban đỏ ở da (CLE) và lupus ban đỏ hệ thống (SLE) đã được báo cáo ở bệnh nhân đang dùng thuốc ức chế bơm proton. Những biến cố này đã xảy dưới dạng cả khởi phát mới và đợt cấp của bệnh tự miễn hiện có. Đa số các trường hợp lupus ban đỏ gây ra do thuốc ức chế bơm proton là lupus ban đỏ ở da. Dạng lupus ban đỏ ở da thường gặp nhất được báo cáo ở những bệnh nhân được điều trị bằng thuốc ức chế bơm proton là lupus ban đỏ ở da bán cấp (SCLE) và xảy ra trong vòng vài tuần đến vài năm sau khi điều trị thuốc liên tục ở các bệnh nhân từ trẻ nhỏ đến người cao tuổi. Nói chung, các phát hiện về mô học được quan sát thấy không có sự tham gia của cơ quan.
Lupus ban đỏ hệ thống (SLE) ít gặp hơn so với lupus ban đỏ ở da (CLE) đã được báo cáo ở bệnh nhân đang dùng thuốc ức chế bơm proton. Lupus ban đỏ hệ thống liên quan đến thuốc ức chế bơm proton thường nhẹ hơn so với lupus ban đỏ hệ thống gây ra không do thuốc. Sự khởi phát lupus ban đỏ hệ thống thường xảy ra trong vòng vài ngày đến vài năm sau khi bắt đầu điều trị, chủ yếu

khác nhau [xem Tương tác thuốc (3.6), Dược lý lâm sàng (4.2)].

3.4.9. Tương tác với Methotrexate
Y văn cho thấy việc dùng đồng thời thuốc ức chế bơm proton với methotrexate (chủ yếu là ở liều cao, xem thông tin kê đơn của methotrexate) có thể làm tăng và kéo dài nồng độ methotrexate và/hoặc chất chuyển hóa của nó trong huyết thanh, có thể dẫn đến ngộ độc methotrexate. Khi sử dụng methotrexate liều cao, có thể xem xét tạm ngừng sử dụng thuốc ức chế bơm proton ở một số bệnh nhân [xem Tương tác thuốc (3.6)].

3.4.10. Fundic Gland Polyps
Việc sử dụng lâu dài thuốc ức chế bơm proton (PPI), đặc biệt là trên một năm, dẫn đến tăng nguy cơ bị polyp tuyến đáy vị. Hầu hết những người sử dụng PPI bị polyp tuyến đáy vị nhưng không có triệu chứng và polyp tuyến đáy vị chỉ được phát hiện tình cờ qua nội soi. Chỉ sử dụng PPI với thời gian điều trị ngắn nhất phù hợp với tình trạng bệnh đang điều trị.

3.5. Phản ứng bất lợi
Các phản ứng bất lợi nghiêm trọng sau đây được mô tả dưới đây và ở nơi khác trong nhãn:
- Viêm thận kẽ cấp tính [xem Cảnh báo và thận trọng (3.4.2)]
- Thiếu hụt Cyanocobalamin (Vitamin B-12) [xem Cảnh báo và thận trọng (3.4.3)]
- Tiêu chảy liên quan đến Clostridium Difficile [xem Cảnh báo và thận trọng (3.4.4)]
- Gãy xương [xem Cảnh báo và thận trọng (3.4.5)]
- Lupus ban đỏ ở da (CLE) và lupus ban đỏ hệ thống (SLE) [xem Cảnh báo và thận trọng (3.5)]
- Giảm magnesi máu [xem Cảnh báo và thận trọng (3.4.8)]
- Fundic Gland Polyps [xem Cảnh báo và thận trọng (3.4.10)]

3.5.1. Kinh nghiệm từ các thử nghiệm lâm sàng
Do các thử nghiệm lâm sàng được tiến hành trong những điều kiện rất khác nhau, tỷ lệ các phản ứng bất lợi được quan sát thấy trong các thử nghiệm lâm sàng của một thuốc không thể được so sánh trực tiếp với tỷ lệ trong các thử nghiệm lâm sàng của một thuốc khác và có thể không phản ánh tỷ lệ quan sát thấy trong thực tế.

Người lớn
Độ an toàn của DEXILANT đã được đánh giá ở 4548 bệnh nhân trong các thử nghiệm nghiên cứu lâm sàng có đối chứng và ở một nhóm, bao gồm 863 bệnh nhân được điều trị ít nhất 6 tháng và 203 bệnh nhân được điều trị trong một năm. Các bệnh nhân ở độ tuổi từ 18-90 tuổi (tuổi trung vị là 48 tuổi), với 54% là nữ giới, 85% là người da trắng, 8% là người da đen, 4% là người châu Á và 3% thuộc các chủng tộc khác. 6 thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có đối chứng đã được tiến hành để điều trị viêm thực quản ăn mòn (EE), duy trì sự chữa lành viêm thực quản ăn mòn, và bệnh trào ngược dạ dày-thực quản (GERD) có triệu chứng, bao gồm 896 bệnh nhân dùng giả dược, 455 bệnh nhân dùng DEXILANT 30 mg, 2218 bệnh nhân dùng DEXILANT 60 mg và 1363 bệnh nhân dùng lansoprazole 30 mg, 1 lần/ngày.
Các phản ứng bất lợi thường gặp
Các phản ứng bất lợi thường gặp nhất (≥2%) đã xảy ra ở một tỷ lệ cao hơn đối với DEXILANT so với giả dược trong các nghiên cứu có đối chứng được trình bày trong Bảng 2.

Bảng 2. Các phản ứng bất lợi thường gặp trong các nghiên cứu có đối chứng ở người lớn					
Phản ứng bất lợi	Giả dược (N=896) %	DEXILANT 30 mg (N=455) %	DEXILANT 60 mg (N=2218) %	DEXILANT Tổng số (N=2621) %	Lansoprazole 30 mg (N=1363) %
Tiêu chảy	2,9	5,1	4,7	4,8	3,2
Đau bụng	3,5	3,5	4,0	4,0	2,6
Buồn nôn	2,6	3,3	2,8	2,9	1,8
Nhiễm trùng đường hô hấp trên	0,8	2,9	1,7	1,9	0,8
Nôn	0,8	2,2	1,4	1,6	1,1
Đầy hơi	0,6	2,6	1,4	1,6	1,2

Các phản ứng bất lợi dẫn đến ngừng điều trị
Các nghiên cứu lâm sàng có đối chứng, phản ứng bất lợi thường gặp nhất dẫn đến ngừng DEXILANT là tiêu chảy (0,7%).

Các phản ứng bất lợi ít gặp hơn
Các phản ứng bất lợi khác đã được báo cáo trong các nghiên cứu có đối chứng ở tỷ lệ dưới 2% được liệt kê dưới đây theo hệ cơ quan của cơ thể:
Rối loạn máu và hệ bạch huyết: thiếu máu, bệnh hạch bạch huyết
Rối loạn tim: đau thắt ngực, loạn nhịp tim, nhịp tim chậm, đau ngực, phù, nhồi máu cơ tim, đánh trống ngực, nhịp tim nhanh
Rối loạn tai và mê đạo: đau tai, ù tai, chóng mặt
Rối loạn nội tiết: bướu giáp
Rối loạn mắt: kích ứng mắt, sưng mắt
Rối loạn tiêu hóa: khó chịu ở bụng, nhạy cảm đau ở bụng, phân bất thường, khó chịu ở hậu môn, thực quản Barrett, dị vật dạ dày, âm ruột bất thường, hơi thở có mùi, viêm đại tràng vi thể, polyp đại tràng, táo bón, khô miệng, viêm tá tràng, khó tiêu, khó nuốt, viêm ruột, ợ hơi, viêm thực quản, polyp dạ dày, viêm dạ dày, viêm dạ dày ruột, rối loạn dạ dày-ruột, rối loạn tăng nhu động dạ dày-ruột, bệnh trào ngược dạ dày-thực quản (GERD), loét và thủng dạ dày-ruột, nôn ra máu, đại tiện phân có máu, trĩ, giảm làm rỗng dạ dày, hội chứng ruột kích thích, phân nhầy, viêm mạc miệng phồng rộp, đau tiền đau, viêm trực tràng, dị cảm ở miệng, xuất huyết trực tràng, nôn oẹ
Rối loạn toàn thân và tình trạng tại chỗ dùng thuốc: phản ứng bất lợi của thuốc, suy nhược, đau ngực, ớn lạnh, cảm giác bất thường, viêm, viêm niêm mạc, hạch, đau, sốt
Rối loạn gan mật: đau bụng do mật, sỏi mật, gan to
Rối loạn hệ miễn dịch: quá mẫn
Nhiễm trùng và nhiễm ký sinh trùng: nhiễm nấm candida, cúm, viêm mũi họng, herpes miệng, viêm họng, viêm xoang, nhiễm virus, nhiễm trùng âm hộ-âm đạo
Tổn thương, ngộ độc và các biến chứng do thủ thuật: té ngã, gãy xương, bong gân khớp, quá liều, đau do thủ thuật, rám nắng
Xét nghiệm: Tăng ALP, tăng ALT, tăng AST, giảm/tăng bilirubin, tăng creatinin máu, tăng gastrin máu, tăng glucose máu, tăng kali máu, bất thường xét nghiệm chức năng gan, giảm số lượng tiểu cầu, tăng protein toàn phần, tăng cân
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng: thay đổi sự ngon miệng, tăng calci máu, giảm kali máu
Rối loạn hệ cơ xương và mô liên kết: đau khớp, viêm khớp, co cứng cơ, đau cơ xương khớp, đau cơ
Rối loạn hệ thần kinh: thay đổi vị giác, co giật, choáng váng, nhức đầu, đau nửa đầu, giảm trí nhớ, dị cảm, tăng hoạt động tâm thần vận động, run, đau dây thần kinh sinh ba
Rối loạn tâm thần: giấc mơ bất thường, lo âu, trầm cảm, mất ngủ, thay đổi ham muốn tình dục
Rối loạn thận và tiết niệu: khó tiểu, tiểu gấp
Rối loạn hệ sinh sản và tuyến vú: đau bụng kinh, giao hợp đau, đa kinh, rối loạn kinh nguyệt
Rối loạn hô hấp, ngực và trung thất: hít sặc, hen, viêm phế quản, ho, khó thở, nấc, thở sâu nhanh, sung huyết đường hô hấp, đau họng
Rối loạn da và mô dưới da: mụn trứng cá, viêm da, ban đỏ, ngứa, ban, tổn

thương da, mề đay
Rối loạn mạch: huyết khối tĩnh mạch sâu, nóng bừng, tăng huyết áp
Các phản ứng bất lợi bổ sung đã được báo cáo trong một thử nghiệm dài hạn ở một nhóm và được bác sĩ điều trị cho là liên quan đến DEXILANT bao gồm: phản vệ, ảo thính giác, u lympho tế bào B, viêm bao hoạt dịch, béo phì trung tâm, viêm túi mật cấp tính, mất nước, đái tháo đường, khó phát âm, chảy máu cam, viêm nang, bệnh gút, bệnh zona (herpes zoster), tăng lipid máu, thiểu năng tuyến giáp, tăng bạch cầu trung tính, giảm nồng độ hemoglobin trung bình trong hồng cầu (MCHC), giảm bạch cầu trung tính, buốt mót trực tràng, hội chứng chân không yên, buồn ngủ, viêm amidan.

Trẻ em
Độ an toàn của DEXILANT đã được đánh giá trong các thử nghiệm lâm sàng có đối chứng và ở một nhóm bao gồm 166 bệnh nhân trẻ em từ 12-17 tuổi trong điều trị bệnh trào ngược dạ dày-thực quản (GERD) không ăn mòn có triệu chứng, chữa lành viêm thực quản ăn mòn (EE), duy trì sự chữa lành viêm thực quản ăn mòn và giảm ợ nóng [xem Các nghiên cứu lâm sàng (7.4)].
Hồ sơ phản ứng bất lợi cũng tương tự như ở người lớn. Các phản ứng bất lợi thường gặp nhất xảy ra ≥ 5% bệnh nhân là nhức đầu, đau bụng, tiêu chảy, viêm mũi họng và đau miệng-họng.

Các phản ứng bất lợi khác
Xem thông tin kê đơn đầy đủ của lansoprazole về các phản ứng bất lợi không được quan sát với DEXILANT.

3.5.2. Kinh nghiệm hậu mãi
Các phản ứng bất lợi sau đây đã được xác định trong quá trình sau khi DEXILANT được phê duyệt. Bởi vì những phản ứng này được báo cáo tự nguyện từ một nhóm dân số có quy mô không xác định, không phải luôn luôn có thể ước tính đáng tin cậy về tần suất của chúng phản ứng này hoặc thiết lập mối quan hệ nhân quả với việc dùng thuốc.
Rối loạn máu và hệ bạch huyết: thiếu máu tan máu tự miễn, ban xuất huyết giảm tiểu cầu tự phát
Rối loạn tai và mê đạo: điếc
Rối loạn mắt: nhìn mờ
Rối loạn tiêu hóa: phù miệng, viêm tụy, fundic gland polyps
Rối loạn toàn thân và tình trạng tại chỗ dùng thuốc: phù mặt
Rối loạn gan mật: viêm gan do thuốc
Rối loạn hệ miễn dịch: sốc phản vệ (đòi hỏi phải có sự can thiệp cấp cứu), viêm da tróc vảy, hội chứng Stevens-Johnson, hoại tử biểu bì nhiễm độc (một số trường hợp tử vong)
Nhiễm trùng và nhiễm ký sinh trùng: Tiêu chảy liên quan đến Clostridium difficile
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng: giảm magnesi máu, giảm natri máu
Rối loạn hệ cơ xương và mô liên kết: gãy xương
Rối loạn hệ thần kinh: tai biến mạch máu não, cơn thiếu máu cục bộ thoáng qua
Rối loạn thận và tiết niệu: suy thận cấp
Rối loạn hô hấp, ngực và trung thất: phù nề họng, nghẹt ở họng
Rối loạn da và mô dưới da: phát ban toàn thân, viêm mạch hủy bạch cầu.

3.6. Tương tác thuốc
Bảng 3 và 4 bao gồm các thuốc có tương tác thuốc quan trọng về mặt lâm sàng và tương tác với chẩn đoán khi dùng đồng thời với DEXILANT và các hướng dẫn để phòng ngừa hoặc xử trí chúng.
Tham khảo thông tin ghi nhận các thuốc dùng đồng thời để thu thập thêm thông tin về tương tác với các thuốc ức chế bơm proton.

Bảng 3: Các tương tác có ý nghĩa lâm sàng ảnh hưởng đến các thuốc dùng đồng thời với DEXILANT và tương tác với các chẩn đoán

Thuốc kháng retrovirus	
Ảnh hưởng trên lâm sàng:	Ảnh hưởng của thuốc ức chế bơm proton đến thuốc kháng retrovirus rất khác nhau. Tầm quan trọng trên lâm sàng và cơ chế đằng sau những tương tác này không phải luôn được biết. • Giảm nồng độ của một số thuốc kháng retrovirus (ví dụ rilpivirine, atazanavir và nelfinavir) khi dùng đồng thời với dexlansoprazole có thể làm giảm tác dụng kháng virus và thúc đẩy sự phát triển kháng thuốc. • Tăng nồng độ của các thuốc kháng retrovirus khác (ví dụ saquinavir) khi dùng đồng thời với dexlansoprazole có thể làm tăng độc tính của thuốc kháng retrovirus. • Có các thuốc kháng retrovirus khác không dẫn đến tương tác với dexlansoprazole có ý nghĩa lâm sàng
Can thiệp:	Các sản phẩm chứa rilpivirine: Chống chỉ định dùng đồng thời với DEXILANT [xem Chống chỉ định (3.3)]. Xem thông tin kê đơn. Atazanavir: Xem thông tin kê đơn của atazanavir để biết thêm thông tin. Nelfinavir: Tránh dùng đồng thời với DEXILANT. Xem thông tin kê đơn của nelfinavir. Saquinavir: Xem thông tin kê đơn của saquinavir và theo dõi độc tính tiềm ẩn của saquinavir. Các thuốc kháng retrovirus khác: Xem thông tin kê đơn.
Warfarin	
Ảnh hưởng trên lâm sàng:	Tăng tỷ số chuẩn hóa quốc tế (INR) và thời gian prothrombin ở bệnh nhân dùng đồng thời thuốc ức chế bơm proton và warfarin. Tăng INR và thời gian prothrombin có thể dẫn đến chảy máu bất thường và thậm chí tử vong.
Can thiệp:	Theo dõi INR và thời gian prothrombin. Có thể cần điều chỉnh liều warfarin để duy trì phạm vi INR mục tiêu. Xem thông tin kê đơn của warfarin.
Methotrexate	
Ảnh hưởng trên lâm sàng:	Dùng đồng thời thuốc ức chế bơm proton với methotrexate (chủ yếu ở liều cao) có thể làm tăng và kéo dài nồng độ methotrexate và/hoặc chất chuyển hóa hydroxymethotrexate của nó trong huyết thanh, có thể dẫn đến độc tính của methotrexate. Không có nghiên cứu tương tác thuốc chính thức giữa methotrexate liều cao và thuốc ức chế bơm proton được tiến hành [xem Cảnh báo và thận trọng (3.4.7)].
Can thiệp:	Có thể xem xét tạm ngưng sử dụng DEXILANT đối với những bệnh nhân đang dùng liều cao methotrexate.
Digoxin	
Ảnh hưởng trên lâm sàng:	Có khả năng dẫn đến tăng nồng độ của digoxin.
Can thiệp:	Theo dõi nồng độ digoxin. Có thể cần điều chỉnh liều digoxin để duy trì nồng độ thuốc điều trị. Xem thông tin kê đơn của digoxin.
Các thuốc mà sự hấp thu phụ thuộc vào pH dạ dày (ví dụ các muối sắt, erlotinib, dasatinib, nilotinib, mycophenolate mofetil, ketoconazole/itraconazole)	
Ảnh hưởng trên lâm sàng:	Dexlansoprazole có thể làm giảm hấp thu của các thuốc khác do tác dụng của nó làm giảm độ acid trong dạ dày.
Can thiệp:	Mycophenolate mofetil (MMF): Dùng đồng thời thuốc ức chế

Xét nghiệm nước tiểu dương tính giả đối với THC	
Ảnh hưởng trên lâm sàng:	Đã có các báo cáo về xét nghiệm sàng lọc nước tiểu dương tính giả với tetrahydrocannabinol (THC) ở những bệnh nhân đang điều trị bằng thuốc ức chế bơm proton.
Can thiệp:	Nên xem xét một phương pháp xác định thay thế để xác minh kết quả dương tính.

Bảng 4: Các tương tác có ý nghĩa lâm sàng ảnh hưởng đến DEXILANT khi dùng đồng thời với các thuốc khác

Thuốc gây cảm ứng CYP2C19 hoặc CYP3A4	
Ảnh hưởng trên lâm sàng:	Giảm nồng độ của dexlansoprazole khi dùng đồng thời với các thuốc gây cảm ứng mạnh [xem Dược lý lâm sàng (4.3)].
Can thiệp:	St. John's Wort, rifampin: Tránh dùng đồng thời với DEXILANT Các sản phẩm chứa ritonavir: Xem thông tin kê đơn.
Thuốc ức chế CYP2C19 hoặc CYP3A4	
Ảnh hưởng trên lâm sàng:	Dự kiến tăng nồng độ của dexlansoprazole khi dùng đồng thời với các thuốc ức chế mạnh [xem Dược lý lâm sàng (4.3)].
Can thiệp:	Voriconazole: Xem thông tin kê đơn.

3.7. Sử dụng ở các nhóm bệnh nhân đặc biệt
3.7.1. Phụ nữ có thai

Tóm tắt về nguy cơ
Chưa có nghiên cứu sử dụng dexlansoprazole ở phụ nữ mang thai để cho biết một nguy cơ liên quan đến thuốc. Dexlansoprazole là đồng phân-R của of lansoprazole, và trong các nghiên cứu quan sát đã được công bố với lansoprazole trên phụ nữ mang thai không cho thấy có sự liên hệ giữa tác dụng phụ trên phụ nữ mang thai với việc sử dụng lansoprazole (xem phần Dữ liệu).
Trong các nghiên cứu về sinh sản trên động vật, cho chuột dùng lansoprazole đường uống trong quá trình hình thành cơ quan cho đến khi cho con bú với liều gấp 1,8 lần liều tối đa khuyến cáo cho người. Dexlansoprazole làm giảm trọng lượng và độ dài xương đùi, giảm chiều dài đỉnh đầu-mông, giảm sự phát triển về độ dày của xương (ở chuột đực) vào ngày thứ 21 sau sinh (xem phần Dữ liệu). Những tác động này dẫn đến việc giảm trọng lượng cơ thể. Cần khuyến cáo các phụ nữ có thai về nguy cơ tiềm tàng đối với thai nhi. Chưa rõ nguy cơ nền ước tính về các dị tật bẩm sinh nặng và sảy thai đối với nhóm dân số được chỉ rõ. Tất cả các phụ nữ mang thai đều có nguy cơ bị dị tật bẩm sinh, sảy thai hoặc các tác dụng phụ khác. Trong dân số chung của Mỹ, nguy cơ nền ước tính về các dị tật bẩm sinh nặng và sảy thai trong những trường hợp mang thai được công nhận trên lâm sàng theo thứ tự là 2 - 4% và 15 - 20%.

Dữ liệu

Dữ liệu trên người
Dexlansoprazole là đồng phân-R của lansoprazole. Dữ liệu hiện có từ các nghiên cứu quan sát đã được công bố với lansoprazole trên phụ nữ mang thai không cho thấy có sự liên hệ giữa tác dụng phụ trên phụ nữ mang thai với việc sử dụng lansoprazole. Các giới hạn về phương pháp luận của các nghiên cứu quan sát này chắc chắn không thể xác lập hoặc loại trừ bất cứ nguy cơ nào liên quan đến thuốc trong quá trình mang thai. Trong một nghiên cứu hồi cứu được thực hiện bởi European Network of Teratology Information Services, các kết quả thu được từ một nhóm gồm 62 phụ nữ mang thai có sử dụng liều trung bình 30 mg lansoprazole/ngày được so sánh với một nhóm có kiểm soát gồm 868 phụ nữ mang thai không dùng bất cứ một loại thuốc ức chế bơm proton (PPI) nào. Không thấy có sự khác biệt nào về tỉ lệ bị các dị tật lớn giữa nhóm phụ nữ dùng thuốc PPI và nhóm có kiểm soát, tương ứng với mức nguy cơ tương đối (RR) = 1,04, [95% tin cậy (CI) 95% 0,25-4,21]. Trong một nghiên cứu dân số hồi cứu dựa trên dân số trên tất cả các trẻ sinh ra còn sống ở Đan Mạch từ năm 1996 – 2008, không thấy có sự gia tăng đáng kể về các dị tật bẩm sinh lớn khi kiểm tra 794 trẻ sinh ra còn sống có mẹ sử dụng lansoprazole trong 3 tháng đầu thai kỳ. Trong một phân tích tổng hợp so sánh 1.530 phụ nữ mang thai có sử dụng thuốc PPI ít nhất là trong 3 tháng đầu thai kỳ, với 133.410 phụ nữ mang thai không sử dụng thuốc PPI, cho thấy không có sự gia tăng đáng kể nguy cơ bị dị tật bẩm sinh hay sảy thai tự phát do dùng thuốc PPI (đối với dị tật bẩm sinh tỷ số chênh lệch (OR) = 1,12, [CI 95% 0,86 – 1,45] và đối với sảy thai tự phát OR = 1,29, [CI 95% 0,84 – 1,97]).

Dữ liệu trên động vật
Một nghiên cứu về sự phát triển phôi-thai đã được thực hiện trên thỏ với liều dexlansoprazole đường uống đến 30 mg/kg/ngày (gấp khoảng chín lần liều dexlansoprazole tối đa được khuyến cáo cho người dựa trên cơ sở diện tích bề mặt cơ thể) trong quá trình hình thành cơ quan đã cho thấy không có ảnh hưởng nào đến thai do dexlansoprazole. Ngoài ra, các nghiên cứu về sự phát triển phôi-thai đã được thực hiện trên chuột cống với liều lansoprazole đường uống đến 150 mg/kg/ngày (gấp 40 lần liều lansoprazole khuyến cáo cho người trên cơ sở diện tích bề mặt cơ thể) trong quá trình hình thành cơ quan và trên thỏ với liều lansoprazole đường uống đến 30 mg/kg/ngày (gấp 16 lần liều lansoprazole khuyến cáo cho người trên cơ sở diện tích bề mặt cơ thể) trong quá trình hình thành cơ quan đã không cho thấy ảnh hưởng nào đến thai do lansoprazole.
Một nghiên cứu trên chuột về độc tính trong quá trình phát triển trước và sau sinh, với các kết luận bổ sung để đánh giá sự phát triển của xương được thực hiện với lansoprazole đường uống từ 10 - 100 mg/kg/ngày (0,2 – 1,8 lần liều dexlansoprazole 60 mg là liều tối đa được khuyến cáo cho người dựa trên AUC của dexlansoprazole [vùng dưới đường cong nồng độ huyết tương]) trong quá trình phát triển cơ quan cho đến khi cho con bú. Ảnh hưởng đến mẹ được quan sát thấy ở liều 100 mg/kg/ngày (1,8 lần liều dexlansoprazole 60 mg là liều tối đa được khuyến cáo cho người dựa trên AUC của dexlansoprazole) bao gồm kéo dài thời gian mang thai, giảm mức tăng cân trong quá trình mang thai và ăn kém. Các trường hợp bị thai chết lưu cũng tăng lên ở mức liều này có thể là thứ phát do mẹ bị nhiễm độc. Trọng lượng cơ thể của chuột con cũng bị giảm ở liều 100 mg/kg/ngày bắt đầu từ ngày thứ 11 sau sinh. Trọng lượng và chiều dài xương đùi, chiều dài đỉnh đầu – mông cũng bị giảm ở liều 100 mg/kg/ngày ở ngày thứ 21 sau sinh. Trọng lượng xương đùi vẫn tiếp tục giảm ở liều 100 mg/kg/ngày trong nhóm 17 – 18 tuần tuổi. Sự phát triển về độ dày của xương cũng bị giảm ở liều 100 mg/kg/ngày ở ngày thứ 21 sau sinh, và tăng ở chuột đực ở liều 30 và 100 mg/kg/ngày vào 17 – 18 tuần tuổi. Tác động lên các chỉ số của xương dẫn đến việc làm giảm trọng lượng cơ thể.

3.7.2 Cho con bú

Tóm tắt nguy cơ
Không có thông tin liên quan đến sự hiện diện của dexlansoprazole trong sữa mẹ, ảnh hưởng đến trẻ bú mẹ hoặc ảnh hưởng đến sự tạo sữa. Tuy nhiên, lansoprazole và các chất chuyển hóa của nó hiện diện trong sữa chuột cống. Nên xem xét những lợi ích về sự phát triển và về mặt sức khỏe của việc nuôi con bằng sữa mẹ với nhu cầu lâm sàng của người mẹ về DEXILANT và với bất kỳ tác dụng bất lợi nào do DEXILANT có thể xảy ra trên trẻ bú mẹ hoặc do tình trạng tiềm ẩn của người mẹ.

3.7.3 Sử dụng ở trẻ em
DEXILANT không được khuyến cáo sử dụng để điều trị các triệu chứng trào ngược dạ dày thực quản ở trẻ em từ 1 tháng đến dưới 1 tuổi do lansoprazole (thấn các chứng tác người) không cho thấy có hiệu quả trong một nghiên cứu lâm sàng đa trung tâm, mù đôi, có kiểm soát, và các nghiên cứu tiền lâm sàng với lansoprazole cho thấy có tác dụng phụ làm dày van tim và biến đổi xương. Độ an toàn và hiệu quả của DEXILANT chưa được xác định trên bệnh nhân trẻ em dưới 12 tuổi. DEXILANT không được khuyến cáo dùng cho bệnh nhân trẻ em dưới 12 tuổi. Các nghiên cứu lâm sàng trên chuột con với lansoprazole

https://trungtamthuoc.com/

Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng: giảm magnesi máu, giảm natri máu
Rối loạn hệ cơ xương và mô liên kết: gãy xương
Rối loạn hệ thần kinh: tai biến mạch máu não, cơn thiếu máu cục bộ thoáng qua
Rối loạn thận và tiết niệu: suy thận cấp
Rối loạn hô hấp, ngực và trung thất: phù nề họng, nghẹt ở họng
Rối loạn da và mô dưới da: phát ban toàn thân, viêm mạch hủy bạch cầu

3.6. Tương tác thuốc

Bảng 3 và 4 bao gồm các thuốc có tương tác thuốc quan trọng về mặt lâm sàng và tương tác với chẩn đoán khi dùng đồng thời với DEXILANT và các hướng dẫn để phòng ngừa hoặc xử trí chúng.
Tham khảo thông tin ghi nhãn các thuốc dùng đồng thời để thu thập thêm thông tin về tương tác với các thuốc ức chế bơm proton.

Bảng 3: Các tương tác có ý nghĩa lâm sàng ảnh hưởng đến các thuốc dùng đồng thời với DEXILANT và tương tác với các chẩn đoán

Thuốc kháng retrovirus	
Ảnh hưởng trên lâm sàng:	Ảnh hưởng của thuốc ức chế bơm proton đến thuốc kháng retrovirus rất khác nhau. Tầm quan trọng trên lâm sàng và cơ chế đằng sau những tương tác này không phải luôn được biết. • Giảm nồng độ của một số thuốc kháng retrovirus (ví dụ rilpivirine, atazanavir và nelfinavir) khi dùng đồng thời với dexlansoprazole có thể làm giảm tác dụng kháng virus và thúc đẩy sự phát triển kháng thuốc. • Tăng nồng độ của các thuốc kháng retrovirus khác (ví dụ saquinavir) khi dùng đồng thời với dexlansoprazole có thể làm tăng độc tính của thuốc kháng retrovirus. • Có các thuốc kháng retrovirus khác không dẫn đến tương tác với dexlansoprazole có ý nghĩa lâm sàng.
Can thiệp:	Các sản phẩm chứa rilpivirine: Chống chỉ định dùng đồng thời với DEXILANT [xem Chống chỉ định (3.3)]. Xem thông tin kê đơn. Atazanavir: Xem thông tin kê đơn của atazanavir để biết thêm thông tin. Nelfinavir: Tránh dùng đồng thời với DEXILANT. Xem thông tin kê đơn của nelfinavir. Saquinavir: Xem thông tin kê đơn của saquinavir và theo dõi độc tính tiềm ẩn của saquinavir. Các thuốc kháng retrovirus khác: Xem thông tin kê đơn.
Warfarin	
Ảnh hưởng trên lâm sàng:	Tăng tỷ số chuẩn hóa quốc tế (INR) và thời gian prothrombin ở bệnh nhân dùng đồng thời thuốc ức chế bơm proton và warfarin. Tăng INR và thời gian prothrombin có thể dẫn đến chảy máu bất thường và thậm chí tử vong.
Can thiệp:	Theo dõi INR và thời gian prothrombin. Có thể cần điều chỉnh liều warfarin để duy trì phạm vi INR mục tiêu. Xem thông tin kê đơn của warfarin.
Methotrexate	
Ảnh hưởng trên lâm sàng:	Dùng đồng thời thuốc ức chế bơm proton với methotrexate (chủ yếu ở liều cao) có thể làm tăng và kéo dài nồng độ methotrexate và/hoặc chất chuyển hóa hydroxymethotrexate của nó trong huyết thanh, có thể dẫn đến độc tính của methotrexate. Không có nghiên cứu tương tác thuốc chính thức giữa methotrexate liều cao và thuốc ức chế bơm proton được tiến hành [xem Cảnh báo và thận trọng (3.4.7)].
Can thiệp:	Có thể xem xét tạm ngừng sử dụng DEXILANT đối với những bệnh nhân đang dùng liều cao methotrexate.
Digoxin	
Ảnh hưởng trên lâm sàng:	Có khả năng dẫn đến tăng nồng độ của digoxin.
Can thiệp:	Theo dõi nồng độ digoxin. Có thể cần điều chỉnh liều digoxin để duy trì nồng độ thuốc điều trị. Xem thông tin kê đơn của digoxin.
Các thuốc mà sự hấp thu phụ thuộc vào pH dạ dày (ví dụ các muối sắt, erlotinib, dasatinib, nilotinib, mycophenolate mofetil, ketoconazole/itraconazole)	
Ảnh hưởng trên lâm sàng:	Dexlansoprazole có thể làm giảm hấp thu của các thuốc khác do tác dụng của nó làm giảm độ acid trong dạ dày.
Can thiệp:	Mycophenolate mofetil (MMF): Dùng đồng thời thuốc ức chế bơm proton trên các đối tượng khỏe mạnh và bệnh nhân ghép tạng đang dùng MMF đã được báo cáo làm giảm nồng độ của chất chuyển hóa có hoạt tính, acid mycophenolic (MPA), có thể là do giảm độ tan của MMF ở pH dạ dày tăng. Ý nghĩa lâm sàng của sự giảm nồng độ MPA đối với sự thải ghép tạng chưa được xác định trên bệnh nhân ghép tạng dùng DEXILANT và MMF. Thận trọng khi dùng DEXILANT cho bệnh nhân ghép tạng đang điều trị bằng MMF. Xem thông tin kê đơn của các thuốc khác mà sự hấp thu phụ thuộc pH dạ dày.
Tacrolimus	
Ảnh hưởng trên lâm sàng:	Có khả năng làm tăng nồng độ của tacrolimus, đặc biệt ở bệnh nhân ghép tạng là người chuyển hóa trung gian hoặc người chuyển hóa kém của CYP2C19.
Can thiệp:	Theo dõi nồng độ đáy của tacrolimus trong máu toàn phần. Có thể cần điều chỉnh liều của tacrolimus để duy trì nồng độ thuốc điều trị. Xem thông tin kê đơn của tacrolimus.
Tương tác với xét nghiệm về khối u thần kinh nội tiết	
Ảnh hưởng trên lâm sàng:	Nồng độ chromogranin A (CgA) huyết thanh tăng thứ phát do giảm độ acid dạ dày do thuốc ức chế bơm proton. Nồng độ CgA tăng có thể gây ra kết quả dương tính giả trong xét nghiệm chẩn đoán khối u thần kinh nội tiết [xem Cảnh báo và thận trọng (3.4.7), Dược lý lâm sàng (4.2)].
Can thiệp:	Tạm ngừng điều trị bằng DEXILANT ít nhất 14 ngày trước khi đánh giá nồng độ CgA và xem xét lặp lại xét nghiệm nếu nồng độ CgA ban đầu cao. Nếu thực hiện các xét nghiệm hàng loạt (ví dụ để theo dõi), nên sử dụng cùng phòng xét nghiệm thương mại để xét nghiệm, vì phạm vi tham chiếu giữa các xét nghiệm có thể khác nhau.
Tương tác với xét nghiệm kích thích secretin	
Ảnh hưởng trên lâm sàng:	Tăng phản ứng tiết gastrin đáp ứng với xét nghiệm kích thích secretin, cho thấy kết quả u tiết gastrin (gastrinoma) giả.
Can thiệp:	Tạm ngừng điều trị bằng DEXILANT ít nhất 30 ngày trước khi đánh giá để cho nồng độ gastrin trở về mức ban đầu [xem Dược lý lâm sàng (4.2)].

tính về các dị tật bẩm sinh nặng và sẩy thai đối với nhóm dân số được chỉ rõ. Tất cả các phụ nữ mang thai đều có nguy cơ bị dị tật bẩm sinh, sẩy thai hoặc các tác dụng phụ khác. Trong dân số chung của Mỹ, nguy cơ nền ước tính về dị tật bẩm sinh nặng và sẩy thai trong những trường hợp mang thai được công nhận trên lâm sàng theo thứ tự là 2 - 4% và 15 - 20%.

Dữ liệu

Dữ liệu trên người
Dexlansoprazole là đồng phân R của lansoprazole. Dữ liệu hiện có từ các nghiên cứu quan sát đã được công bố với lansoprazole trên phụ nữ mang thai không cho thấy có sự liên hệ giữa tác dụng phụ trên phụ nữ mang thai với việc sử dụng lansoprazole. Các giới hạn về phương pháp luận của các nghiên cứu quan sát này chắc chắn không thể xác lập hoặc loại trừ bất cứ nguy cơ nào liên quan đến thuốc trong quá trình mang thai. Trong một nghiên cứu hồi cứu được thực hiện bởi European Network of Teratology Information Services, các kết quả thu được từ một nhóm gồm 62 phụ nữ mang thai có sử dụng liều trung bình 30 mg lansoprazole/ngày được so sánh với một nhóm có kiểm soát gồm 868 phụ nữ mang thai không dùng bất cứ một loại thuốc ức chế bơm proton (PPI) nào. Không thấy có sự khác biệt nào về tỉ lệ bị các dị tật lớn giữa nhóm phụ nữ dùng thuốc PPI và nhóm có kiểm soát, tương ứng với mức nguy cơ tương đối (RR) = 1,04, [95% tin cậy (CI) 95% 0,25-4,21]. Trong một nghiên cứu dựa trên hồ sơ cứu dựa trên tất cả các trẻ sinh ra còn sống ở Đan Mạch từ năm 1996 – 2008, không thấy có sự gia tăng đáng kể về các dị tật bẩm sinh lớn khi kiểm tra 794 trẻ sinh ra còn sống có mẹ sử dụng lansoprazole trong 3 tháng đầu thai kỳ. Trong một phân tích tổng hợp so sánh 1.530 phụ nữ mang thai có sử dụng thuốc PPI ít nhất là trong 3 tháng đầu thai kỳ, với 133.410 phụ nữ mang thai không sử dụng thuốc PPI, cho thấy không có sự gia tăng đáng kể nguy cơ bị dị tật bẩm sinh hay sẩy thai tự phát do dùng thuốc PPI (đối với dị tật bẩm sinh tỷ số chênh lệch (OR) = 1,12, [CI 95% 0,86 – 1,45] và đối với sẩy thai tự phát OR = 1,29, [CI 95% 0,84 – 1,97]).

Dữ liệu trên động vật
Một nghiên cứu về sự phát triển phôi-thai đã được thực hiện trên thỏ với liều dexlansoprazole đường uống đến 30 mg/kg/ngày (gấp khoảng chín lần liều dexlansoprazole tối đa được khuyến cáo cho người trên cơ sở diện tích bề mặt cơ thể) trong quá trình hình thành cơ quan đã cho thấy không có ảnh hưởng nào đến thai do dexlansoprazole. Ngoài ra, các nghiên cứu về sự phát triển phôi-thai đã được thực hiện trên chuột cống với liều lansoprazole đường uống đến 150 mg/kg/ngày (gấp 40 lần liều lansoprazole khuyến cáo cho người trên cơ sở diện tích bề mặt cơ thể) trong quá trình hình thành cơ quan và trên thỏ với liều lansoprazole đường uống đến 30 mg/kg/ngày (gấp 16 lần liều lansoprazole khuyến cáo cho người trên cơ sở diện tích bề mặt cơ thể) trong quá trình hình thành cơ quan đã không cho thấy ảnh hưởng nào đến thai do lansoprazole.
Một nghiên cứu trên chuột về độc tính trong quá trình phát triển trước và sau sinh, với các kết luận bổ sung để đánh giá sự phát triển của xương được thực hiện với lansoprazole đường uống từ 10 - 100 mg/kg/ngày (0,2 – 1,8 lần liều dexlansoprazole 60 mg là liều tối đa được khuyến cáo cho người dựa trên AUC của dexlansoprazole [vùng dưới đường cong nồng độ huyết tương]) trong quá trình phát triển cơ quan cho đến khi cho con bú. Ảnh hưởng đến mẹ được quan sát thấy ở liều 100 mg/kg/ngày (1,8 lần liều dexlansoprazole 60 mg là liều tối đa được khuyến cáo cho người dựa trên AUC của dexlansoprazole) bao gồm kéo dài thời gian mang thai, giảm mức tăng cân trong quá trình mang thai và ăn kém. Các trường hợp bị thai chết lưu cũng tăng lên ở mức liều này có thể là thứ phát do mẹ bị nhiễm độc. Trọng lượng cơ thể của chuột con cũng bị giảm ở liều 100 mg/kg/ngày bắt đầu từ ngày thứ 11 sau sinh. Trọng lượng và chiều dài xương đùi, chiều dài đỉnh đầu – mông cũng bị giảm ở liều 100 mg/kg/ngày ở ngày thứ 21 sau sinh. Trọng lượng xương đùi vẫn tiếp tục giảm ở liều 100 mg/kg/ngày trong nhóm 17 – 18 tuần tuổi. Sự phát triển về độ dày của xương cũng bị giảm ở liều 100 mg/kg/ngày ở ngày thứ 21 sau sinh, và tăng ở chuột đực ở liều 30 và 100 mg/kg/ngày vào 17 – 18 tuần tuổi. Tác động lên các chỉ số của xương dẫn đến việc làm giảm trọng lượng cơ thể.

3.7.2 Cho con bú

Tóm tắt nguy cơ
Không có thông tin liên quan đến sự hiện diện của dexlansoprazole trong sữa mẹ, ảnh hưởng đến trẻ bú mẹ hoặc ảnh hưởng đến sự tạo sữa. Tuy nhiên, lansoprazole và các chất chuyển hóa của nó hiện diện trong sữa chuột cống. Nên xem xét những lợi ích về sự phát triển và về mặt sức khỏe của việc nuôi con bằng sữa mẹ với nhu cầu lâm sàng của người mẹ về DEXILANT và với bất kỳ tác dụng bất lợi nào do DEXILANT có thể xảy ra trên trẻ bú mẹ hoặc do tình trạng tiềm ẩn của người mẹ.

3.7.3 Sử dụng ở trẻ em

DEXILANT không được khuyến cáo sử dụng để điều trị các triệu chứng trào ngược dạ dày thực quản ở trẻ em từ 1 tháng đến dưới 1 tuổi do lansoprazole (trên các chủng tộc người) không cho thấy có hiệu quả trong một nghiên cứu lâm sàng đa trung tâm, mù đôi, có kiểm soát, và các nghiên cứu tiền lâm sàng với lansoprazole cho thấy có tác dụng phụ làm dầy van tim và biến đổi xương.
Độ an toàn và hiệu quả của DEXILANT chưa được xác định trên bệnh nhân trẻ em dưới 12 tuổi. DEXILANT không được khuyến cáo dùng cho bệnh nhân trẻ em dưới 12 tuổi. Các nghiên cứu tiền lâm sàng trên chuột con với lansoprazole cho thấy có tác dụng phụ làm dầy van tim và biến đổi xương ở mức liều cao hơn liều tối đa được khuyến cáo cho người, được mô tả bên dưới phần *Dữ liệu về độc tính trên chuột con*.
Độ an toàn và hiệu quả của DEXILANT đã được xác định ở những bệnh nhân trẻ em từ 12-17 tuổi đối với việc chữa lành tất cả các cấp độ viêm thực quản ăn mòn, duy trì sự chữa lành viêm thực quản ăn mòn và giảm ợ nóng, và điều trị ợ nóng liên quan với bệnh trào ngược dạ dày thực quản không ăn mòn có triệu chứng. Việc sử dụng DEXILANT ở nhóm tuổi này được hỗ trợ bởi bằng chứng từ các nghiên cứu đầy đủ và được kiểm soát tốt về DEXILANT ở người lớn với dữ liệu về độ an toàn, hiệu quả và dược động học bổ sung ở bệnh nhân trẻ em từ 12-17 tuổi [xem Liều lượng và cách dùng (2.1), Phản ứng bất lợi (6.1), Dược lý lâm sàng (12.3), và Các nghiên cứu lâm sàng (14.1, 14.2, 14.3 và 14.4)].
Hồ sơ phản ứng bất lợi ở bệnh nhân từ 12-17 tuổi tương tự như ở người lớn.

Dữ liệu về độc tính trên chuột con
Trong một nghiên cứu trên chuột con, các tác dụng phụ trên sự phát triển xương và van tim được quan sát thấy ở mức liều lansoprazole cao hơn liều tối đa được khuyến cáo cho người.
Trong một nghiên cứu về độc tính dùng đường uống trong 8 tuần với giai đoạn phục hồi 4 tuần sau đó trên chuột con được sử dụng lansoprazole vào ngày thứ 7 sau sinh (tương đương với độ tuổi của trẻ sơ sinh) cho đến ngày thứ 62 (tương đương với trẻ 14 tuổi) ở mức liều từ 40 - 500 mg/kg/ngày.
Dầy van tim xảy ra ở mức liều lansoprazole 500 mg/kg/ngày (tương đương 3 – 6 lần mức liều dexlansoprazole dự tính dùng cho bệnh nhân trẻ em dưới 12 tuổi dựa theo AUC). Dầy van tim không quan sát thấy ở mức liều thấp hơn (250 mg/kg/ngày) và thấp hơn nữa. Nghiên cứu cũng cho thấy xu hướng phục hồi sau 4 tuần ngừng dùng thuốc. Mối liên hệ giữa dầy van tim với bệnh nhân trẻ em dưới 12 tuổi trong nghiên cứu này là chưa xác định được. Các tác dụng phụ này không xảy ra ở các bệnh nhân từ 12 tuổi trở lên. Không có các tác động lên van tim được quan sát thấy trong một nghiên cứu về độc tính kéo dài 13 tuần với lansoprazole tiêm tĩnh mạch trên chuột lớn hơn (mức tuổi tương đương với trẻ 12 tuổi) ở mức liều tương đương với liều được dùng trong nghiên cứu về độc tính trong 8 tuần dùng đường uống trên chuột con (mức tuổi tương đương với trẻ sơ sinh).
Trong nghiên cứu về độc tính trong 8 tuần dùng lansoprazole đường uống, mức liều tương đương hoặc lớn hơn 100 mg/kg/ngày gây chậm phát triển, chậm tăng cân ngay từ ngày thứ 10 sau sinh (mức tuổi tương đương với trẻ sơ sinh). Khi kết thúc điều trị, các dấu hiệu về chậm phát triển ở mức liều 100 mg/kg/ngày và cao hơn bao gồm giảm trọng lượng cơ thể (14% - 44% so với nhóm có kiểm soát), giảm trọng lượng tuyệt đối của nhiều cơ quan, trọng lượng xương đùi, độ dài xương đùi và độ dài đỉnh đầu - mông. Độ dầy xương đùi chỉ giảm ở chuột đực ở mức liều 500 mg/kg/ngày. Các tác động liên quan đến chậm phát triển đến ra liên tục cho đến hết giai đoạn 4 tuần phục hồi. Các dữ liệu lâu dài hơn không được thu thập.

https://trungtamthuoc.com/

https://trungtamthuoc.com/

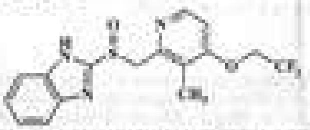
3.7.4 Sử dụng ở người cao tuổi
Trong tổng số bệnh nhân (n = 4548) ở các nghiên cứu lâm sàng về DEXILANT, 11% bệnh nhân từ 65 tuổi trở lên, trong khi 2% bệnh nhân từ 75 tuổi trở lên. Không quan sát thấy sự khác biệt về độ an toàn và hiệu quả giữa những bệnh nhân này và bệnh nhân trẻ hơn và các kinh nghiệm lâm sàng khác được báo cáo đã không xác định những sự khác biệt có ý nghĩa về đáp ứng giữa bệnh nhân cao tuổi và bệnh nhân trẻ hơn, nhưng không thể loại trừ sự nhạy cảm cao hơn ở một số bệnh nhân cao tuổi [xem Dược lý lâm sàng (5.3)].

3.7.5 Suy gan
Không cần thiết điều chỉnh liều của DEXILANT đối với bệnh nhân suy gan nhẹ (Child-Pugh loại A).
Trong một nghiên cứu ở những bệnh nhân người lớn suy gan trung bình (Child-Pugh loại B) đã dùng một DEXILANT 60 mg duy nhất, có sự tăng có ý nghĩa về nồng độ toàn thân của dexlansoprazole so với các đối tượng khỏe mạnh có chức năng gan bình thường [xem Dược lý lâm sàng (5.3)]. Do đó, đối với bệnh nhân suy gan trung bình (Child-Pugh loại B), khuyến cáo nên giảm liều cho chữa lành viêm thực quản ăn mòn (EE) [xem Liều lượng và cách dùng (3.2)].
Chưa có nghiên cứu được thực hiện ở bệnh nhân suy gan nặng (Child-Pugh loại C), không khuyến cáo dùng DEXILANT cho những bệnh nhân này [xem Liều lượng và cách dùng (3.2)].

3.8. Tác động lên khả năng lái xe và vận hành máy móc
Dexlansoprazole không có tác động lên khả năng lái xe và vận hành máy móc.

3.9. Quá liều
Chưa có báo cáo về quá liều DEXILANT đáng kể. Dùng nhiều liều DEXILANT 120 mg và một liều đơn DEXILANT 300 mg đã không dẫn đến tử vong hoặc các biến cố bất lợi nặng khác. Tuy nhiên, đã có báo cáo biến cố bất lợi về tăng huyết áp nghiêm trọng liên quan với liều DEXILANT 60 mg, 2 lần/ngày. Các phản ứng bất lợi không nghiêm trọng đã được quan sát thấy với liều DEXILANT 60 mg, 2 lần/ngày bao gồm nóng bừng, dùng giập, đau miệng họng và sút cân. Dexlansoprazole không được dự kiến sẽ bị loại khỏi tuần hoàn do thẩm phân máu. Trong trường hợp dùng quá liều, nên điều trị triệu chứng và điều trị hỗ trợ. Nếu xảy ra quá liều, gọi cho trung tâm độc chất tại số 1-800-222-1222 để biết thêm thông tin về xử trí ngộ độc hoặc dùng quá liều.

3.10. Mô tả
Hoạt chất trong viên nang phóng thích biến đổi DEXILANT (dexlansoprazole), thuốc ức chế bơm proton, là (+)-2-[(R)-{[3-methyl- 4-(2,2,2-trifluoroethoxy) pyridin-2-yl] methyl} sulfinyl]-1H-benzimidazole, một hợp chất ức chế sự tiết acid dạ dày. Dexlansoprazole là đồng phân R (R-enantiomer) của lansoprazole (một hỗn hợp racemic của R-enantiomer và S-enantiomer). Công thức thực nghiệm của nó là: C16H14F3N3O2S, trọng lượng phân tử 369,36. Dexlansoprazole có cấu trúc hóa học như sau:



Dexlansoprazole là bột kết tinh màu trắng đến gần như trắng, tan và phân hủy ở 140°C. Dexlansoprazole tan tự do trong dimethylformamide, methanol, dichloromethane, ethanol và ethyl acetate; tan trong acetonitrile; tan ít trong ether; rất ít tan trong nước và thực tế không tan trong hexane.
Dexlansoprazole ổn định khi tiếp xúc với ánh sáng. Dexlansoprazole ổn định hơn trong điều kiện trung tính và kiềm so với điều kiện acid.
Dexlansoprazole được cung cấp để dùng đường uống dưới dạng công thức kép phóng thích biến đổi trong viên nang. Các viên nang chứa dexlansoprazole trong một hỗn hợp của hai loại hạt bao tan trong ruột với hồ sơ hòa tan phụ thuộc pH khác nhau [xem Dược lý lâm sàng (4.3)].
Viên nang phóng thích biến đổi DEXILANT hiện có 2 hàm lượng: 30 và 60 mg mỗi viên. Mỗi viên nang chứa các hạt bao tan trong ruột gồm dexlansoprazole (hoạt chất) và các thành phần không hoạt tính sau đây: hạt đường hình cầu (sphere), magnesi carbonat, sucrose, low-substituted hydroxypropyl cellulose, titan dioxid, hydroxypropyl cellulose, hypromellose 2910, talc, methacrylic acid copolymer, polyethylene glycol 8000, triethyl citrat, polysorbat 80 và silicon dioxid dạng keo. Thành phần của vỏ nang bao gồm các thành phần không hoạt tính sau đây: hypromellose, carrageenan và kali chlorid. Phần vỏ nang màu xanh chứa xanh FD&C số 2 aluminum lake; phần màu xám chứa oxid sắt; cả hai phần chứa titan dioxid.

4. DƯỢC LÝ LÂM SÀNG

4.1. Cơ chế tác dụng
Dexlansoprazole thuộc nhóm các hợp chất kháng tiết, dẫn chất benzimidazol, ức chế sự tiết acid dạ dày bằng cách ức chế đặc hiệu (H^+,K^+)-ATPase tại bề mặt tiết của tế bào thành dạ dày. Vì enzym này được xem như bơm acid (bơm proton) bên trong tế bào thành dạ dày, dexlansoprazole đã được mô tả đặc điểm là một chất ức chế bơm proton dạ dày, tại đó nó chặn bước cuối cùng trong sự sản xuất acid.

4.2. Dược lực học
Hoạt tính kháng tiết
Tác dụng của DEXILANT 60 mg (n = 20) hoặc lansoprazole 30 mg (n = 23), 1 lần/ngày trong 5 ngày trên pH trong dạ dày 24 giờ đã được đánh giá ở các đối tượng khỏe mạnh trong một nghiên cứu bắt chéo, đa liều. Các kết quả được tóm tắt trong Bảng 5.

Bảng 5. Tác dụng trên pH trong dạ dày 24 giờ vào ngày thứ 5 sau khi dùng DEXILANT hoặc Lansoprazole	
DEXILANT 60 mg	Lansoprazole 30 mg
pH trong dạ dày trung bình	
4,55	4,13
% thời gian pH trong dạ dày > 4 (giờ)	
71 (17 giờ)	60 (14 giờ)

Tác dụng trên gastrin huyết thanh
Tác dụng của dexlansoprazole trên nồng độ gastrin huyết thanh đã được đánh giá ở khoảng 3460 bệnh nhân trong các thử nghiệm lâm sàng lên đến 8 tuần và ở 1023 bệnh nhân lâu đến 6-12 tháng. Nồng độ gastrin trung bình lúc đói tăng so với ban đầu trong khi điều trị bằng cả DEXILANT 30 và 60 mg. Ở những bệnh nhân được điều trị hơn 6 tháng, nồng độ gastrin huyết thanh trung bình tăng lên trong khoảng 3 tháng đầu điều trị và ổn định trong thời gian điều trị còn lại. Nồng độ gastrin huyết thanh trung bình trở lại mức trước khi điều trị trong vòng 1 tháng sau khi ngừng điều trị.
Gastrin tăng gây tăng sản tế bào giống tế bào ưa crom của ruột (enterochromaffin, ECL) và tăng nồng độ CgA huyết thanh. Nồng độ CgA tăng có thể gây ra kết quả dương tính giả trong xét nghiệm chẩn đoán khối u thần kinh nội tiết [xem Cảnh báo và thận trọng (3.4.6)].

Tác dụng trên tế bào giống tế bào ưa crom của ruột (ECL)
Không có báo cáo về tăng sản tế bào giống tế bào ưa crom của ruột (ECL) trong mẫu sinh thiết dạ dày thu được từ 653 bệnh nhân điều trị bằng DEXILANT 30, 60 hoặc 90 mg cho đến 12 tháng.

Dược động học của dexlansoprazole rất thay đổi, với phần trăm giá trị hệ số biến thiên (CV%) đối với C_{max}, AUC và CL/F lớn hơn 30% (xem Bảng 6).

Bảng 6. Các thông số dược động học trung bình (hệ số biến thiên (CV%)) đối với các đối tượng vào ngày thứ 5 sau khi dùng DEXILANT			
Liều dùng (mg)	Cmax (ng/ml)	AUC24 (ng giờ/ml)	CL/F (lít/giờ)
30	658 (40%)	3275 (47%)	11,4 (48%)
	(N=44)	(N=43)	(N=43)
60	1397 (51%)	6529 (60%)	11,6 (46%)
	(N=79)	(N=73)	(N=41)

Hấp thu
Sau khi dùng DEXILANT 30 hoặc 60 mg đường uống cho các đối tượng khỏe mạnh và bệnh nhân bị bệnh trào ngược dạ dày-thực quản có triệu chứng, các giá trị C_{max} và AUC trung bình của dexlansoprazole tăng tỷ lệ với liều dùng (xem Hình 1).
Khi các hạt của DEXILANT 60 mg được pha trộn với nước và liều được dùng qua ống thông mũi-dạ dày hoặc uống qua xy lanh, sinh khả dụng (C_{max} và AUC) của dexlansoprazole tương tự như khi DEXILANT 60 mg được dùng dưới dạng một viên nang nguyên vẹn [xem Liều lượng và cách dùng (3.2.2)].

Ảnh hưởng của thức ăn
Trong các nghiên cứu về ảnh hưởng của thức ăn đối với các đối tượng khỏe mạnh dùng DEXILANT trong các điều kiện ăn uống khác nhau so với lúc đói, tăng C_{max} trong khoảng từ 12 đến 55%, tăng AUC trong khoảng từ 9 đến 37% và thay đổi trong khoảng từ mức giảm 0,7 giờ đến mức tăng 3 giờ) [xem Liều lượng và cách dùng (3.2.3)].

Phân bố
Sự gắn kết với protein huyết tương của dexlansoprazole trong khoảng từ 96 đến 99% ở các đối tượng khỏe mạnh và không phụ thuộc vào nồng độ từ 0,01-20 mcg/ml. Thể tích phân bố (Vz/F) sau khi dùng nhiều liều ở những bệnh nhân bị bệnh trào ngược dạ dày-thực quản có triệu chứng là 40 lít.

Thải trừ

Chuyển hóa
Dexlansoprazole được chuyển hóa mạnh ở gan bởi sự oxy hóa, khử và sau đó hình thành các chất liên hợp sulfate, glucuronide và glutathion với các chất chuyển hóa không có hoạt tính. Các chất chuyển hóa oxy hóa được hình thành bởi hệ enzym cytochrome P450 (CYP) bao gồm sự hydroxy hóa chủ yếu bởi CYP2C19 và sự oxy hóa thành sulfone bởi CYP3A4.
CYP2C19 là một enzym gan đa hình cho thấy 3 kiểu hình (phenotype) trong sự chuyển hóa các cơ chất của CYP2C19: người chuyển hóa bình thường (*1/*1), người chuyển hóa trung gian (*1/đột biến) và người chuyển hóa kém (đột biến/đột biến). Dexlansoprazole là thành phần lưu hành chủ yếu trong huyết tương bất kể tình trạng người chuyển hóa của CYP2C19. Ở người chuyển hóa trung gian và người chuyển hóa bình thường của CYP2C19, các chất chuyển hóa chính trong huyết tương là 5-hydroxy dexlansoprazole và chất liên hợp glucuronide của nó trong khi ở người chuyển hóa kém của CYP2C19, dexlansoprazole sulfone là chất chuyển hóa chính trong huyết tương.

Bài tiết
Sau khi dùng DEXILANT, không có dexlansoprazole ở dạng không thay đổi được bài tiết trong nước tiểu. Sau khi dùng [14C] dexlansoprazole cho 6 đối tượng nam giới khỏe mạnh, khoảng 50,7% (độ lệch chuẩn (SD): 9,0%) phóng xạ đã dùng được bài tiết trong nước tiểu và 47,6% (SD: 7,3%) trong phân. Độ thanh thải biểu kiến (CL/F) ở các đối tượng khỏe mạnh là 11,4 -11,6 lít/giờ theo thứ tự tương ứng, sau 5 ngày dùng 30 mg hoặc 60 mg, 1 lần/ngày.

Các nhóm bệnh nhân đặc biệt
Tuổi: Nhóm bệnh nhân trẻ em
Dược động học của dexlansoprazole ở bệnh nhân dưới 12 tuổi chưa được nghiên cứu.

Bệnh nhân từ 12-17 tuổi
Dược động học của dexlansoprazole đã được nghiên cứu ở 36 bệnh nhân từ 12-17 tuổi bị bệnh trào ngược dạ dày-thực quản có triệu chứng trong một thử nghiệm đa trung tâm. Các bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên để dùng DEXILANT 30 hoặc 60 mg, 1 lần/ngày trong 7 ngày. C_{max} và AUC trung bình của dexlansoprazole ở các bệnh nhân từ 12-17 tuổi theo thứ tự là 105 và 88%, so với ở người lớn với liều 30 mg, và theo thứ tự là 81 và 78%, với liều 60 mg (xem Bảng 6 và 7).

Bảng 7. Các thông số dược động học trung bình (hệ số biến thiên (CV%)) ở các bệnh nhân từ 12-17 tuổi bị bệnh trào ngược dạ dày-thực quản có triệu chứng vào ngày thứ 7 sau khi dùng DEXILANT 1 lần/ngày trong 7 ngày			
Liều dùng	C_{max} (ng/ml)	AUCtau (ng giờ/ml)	CL/F (lít/giờ)
30 mg (N=17)	691 (53)	2886 (47)	12,8 (48)
60 mg (N=18)	1136 (51)	5120 (58)	15,3 (49)

Tuổi: Nhóm bệnh nhân cao tuổi
Thời gian bán thải pha cuối của dexlansoprazole tăng lên có ý nghĩa ở các đối tượng cao tuổi so với các đối tượng trẻ hơn theo thứ tự là 2,2 giờ và 1,5 giờ). Dexlansoprazole cho thấy nồng độ toàn thân (AUC) cao hơn ở các đối tượng cao tuổi (cao hơn 34%) so với các đối tượng trẻ hơn [xem Sử dụng ở các nhóm bệnh nhân đặc biệt (3.7.4)].

Giới tính
Trong một nghiên cứu ở 12 đối tượng nam và 12 đối tượng nữ khỏe mạnh uống một liều DEXILANT 60 mg, phụ nữ có nồng độ toàn thân (AUC) cao hơn (cao hơn 43%) so với nam giới. Sự khác biệt về nồng độ giữa nam và nữ không thể hiện một mối quan tâm đáng kể về độ an toàn.

Suy thận
Dexlansoprazole được chuyển hóa mạnh ở gan thành các chất chuyển hóa không có hoạt tính và không có thuốc ban đầu được thu hồi trong nước tiểu sau một liều uống dexlansoprazole. Do đó dược động học của dexlansoprazole không được dự kiến sẽ thay đổi ở bệnh nhân suy thận và không có nghiên cứu nào được tiến hành ở các đối tượng suy thận. Ngoài ra, dược động học của lansoprazole không khác biệt trên lâm sàng ở bệnh nhân suy thận nhẹ, trung bình hoặc nặng so với các đối tượng khỏe mạnh có chức năng thận bình thường.

Suy gan
Trong một nghiên cứu ở 12 bệnh nhân suy gan trung bình (Child-Pugh loại B) uống một liều đơn 60 mg DEXILANT, nồng độ toàn thân (AUC) của dexlansoprazole dạng gắn kết và không gắn kết với protein cao hơn khoảng 2 lần so với các đối tượng có chức năng gan bình thường. Sự khác biệt về nồng độ này không phải do sự khác biệt về gắn kết với protein. Không có nghiên cứu được thực hiện ở bệnh nhân suy gan nặng (Child-Pugh loại C) [xem Liều lượng và cách dùng (3.2.2), Sử dụng ở các nhóm bệnh nhân đặc biệt (3.7.5)].

Tương tác thuốc-thuốc

Ảnh hưởng của dexlansoprazole đến các thuốc khác

Tương tác với cytochrome P 450
Dexlansoprazole được chuyển hóa một phần bởi CYP2C19 và CYP3A4 [xem Dược lý lâm sàng (5.3)].
Các nghiên cứu in vitro cho thấy dexlansoprazole không có khả năng ức chế các isoform CYP 1A1, 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2D6, 2E1 hoặc 3A4. Như vậy,

https://trungtamthuoc.com/

dạ dày. Dexlansoprazole là dạng phân lập (R-enantiomer) của lansoprazole (một hỗn hợp racemic của R-enantiomer và S-enantiomer). Công thức thực nghiệm của nó là: $C_{16}H_{14}F_3N_3O_2S$, trọng lượng phân tử 369.36. Dexlansoprazole có cấu trúc hóa học như sau:

Dexlansoprazole là bột tết tinh màu trắng đến gần như trắng, tan và phân hủy ở 140°C. Dexlansoprazole tan tự do trong dimethylformamide, methanol, dichloromethane, ethanol và ethyl acetate; tan trong acetonitrile; tan ít trong ether; rất ít tan trong nước và thực tế không tan trong hexane.
Dexlansoprazole ổn định khi tiếp xúc với ánh sáng. Dexlansoprazole ổn định hơn trong điều kiện trung tính và kiềm so với điều kiện acid.
Dexlansoprazole được cung cấp để dùng đường uống dưới dạng công thức kép phóng thích biến đổi trong viên nang. Các viên nang chứa dexlansoprazole trong một hỗn hợp của hai loại hạt bao tan trong ruột với tốc độ hòa tan phụ thuộc pH khác nhau (xem Dược lý lâm sàng [8.3]).
Viên nang phóng thích biến đổi DEXILANT hiện có 2 hàm lượng: 30 và 60 mg mỗi viên. Mỗi viên nang chứa các hạt bao tan trong ruột gồm dexlansoprazole (hoạt chất) và các thành phần không hoạt tính sau đây: hạt đường hình cầu (sphere), magnesi carbonat, sucrose, low-substituted hydroxypropyl cellulose, titan dioxid, hydroxypropyl cellulose, hypromellose 2910, talc, methacrylic acid copolymer, polyethylene glycol 8000, triethyl citrate, polysorbat 80 và silicon dioxid dạng keo. Thành phần của vỏ nang bao gồm các thành phần không hoạt tính sau đây: hypromellose, carrageenan và kali chlorid. Phần vỏ nang màu xanh chứa xanh FD&C số 2 aluminum lake; phần màu xám chứa oxid sắt; cả hai phần chứa titan dioxid.

4. DƯỢC LÝ LÂM SÀNG

4.1. Cơ chế tác dụng

Dexlansoprazole thuộc nhóm các hợp chất không tết, dẫn chất benzimidazol, ức chế sự tết acid dạ dày bằng cách ức chế đặc hiệu (H^+,K^+)-ATPase tại bề mặt tết của tế bào thành dạ dày. Vì enzym này được xem như bơm acid (bơm proton) bên trong tế bào thành dạ dày, dexlansoprazole đã được mô tả đặc điểm là một chất ức chế bơm proton dạ dày, tác động chặn bước cuối cùng trong sự sản xuất acid.

4.2. Dược lực học

Hoạt tính chống tết
Tác dụng của DEXILANT 60 mg (n = 20) hoặc lansoprazole 30 mg (n = 22), 1 lần/ngày trong 5 ngày trên pH trong dạ dày 24 giờ đã được đánh giá ở các đối tượng khỏe mạnh trong một nghiên cứu bắt chéo, đa liều. Các kết quả được tóm tắt trong Bảng 5.

Bảng 5. Tác dụng trên pH trong dạ dày 24 giờ vào ngày thứ 5 sau khi dùng DEXILANT hoặc Lansoprazole

DEXILANT 60 mg	Lansoprazole 30 mg
pH trong dạ dày trung bình	
4,55	4,13
% thời gian pH trong dạ dày > 4 (giờ)	
71 (17 giờ)	60 (14 giờ)

Tác dụng trên gastrin huyết thanh
Tác dụng của dexlansoprazole trên nồng độ gastrin huyết thanh đã được đánh giá ở khoảng 3480 bệnh nhân trong các thử nghiệm lâm sàng lên đến 8 tuần và ở 1023 bệnh nhân lên đến 6-12 tháng. Nồng độ gastrin trung bình tức thời tăng so với ban đầu trong khi điều trị bằng các DEXILANT 30 và 60 mg. Ở những bệnh nhân được điều trị hơn 6 tháng, nồng độ gastrin huyết thanh trung bình tăng lên trong khoảng 3 tháng đầu điều trị và ổn định trong thời gian điều trị còn lại. Nồng độ gastrin huyết thanh trung bình trở lại mức trước khi điều trị trong vòng 1 tháng sau khi ngừng điều trị.
Gastrin tăng gây tăng sản tế bào giống tế bào ưa crom của niêm mạc (enterochromaffin, ECL) và tăng nồng độ CgA huyết thanh. Nồng độ CgA tăng có thể gây ra kết quả dương tính giả trong xét nghiệm chẩn đoán khối u thần kinh nội tiết (xem Cảnh báo và thận trọng [5.4.6]).

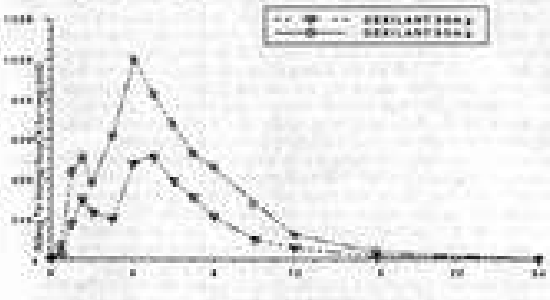
Tác dụng trên tế bào giống tế bào ưa crom của niêm (ECL)
Không có bằng chứng về tăng sản tế bào giống tế bào ưa crom của niêm (ECL) trong mẫu sinh thiết dạ dày thu được từ 693 bệnh nhân điều trị bằng DEXILANT 30, 60 hoặc 90 mg cho đến 12 tháng.
Ở chuột uống được cho dùng liều lansoprazole nặng ngày lên đến 150 mg/kg/ngày trong suốt thời gian dùng, đã quan sát thấy tăng gastrin máu có liên quan theo tỉ lệ sống sinh tế bào giống tế bào ưa crom của niêm và hình thành khối u carcinoid. Đặc biệt là ở chuột cái (xem Độc chất học phi lâm sàng [5.1]).

Điện sinh lý tim
Ở liều cao gấp 3 lần liều khuyến cáo tối đa, dexlansoprazole không kéo dài khoảng QT ở bất kỳ mức độ có ý nghĩa lâm sàng nào.

4.3. Dược động học

Công thức phóng thích biến đổi kép của DEXILANT dẫn đến đường biểu diễn nồng độ dexlansoprazole trong huyết tương theo thời gian có hai đỉnh riêng biệt: đỉnh đầu tiên xảy ra 1-2 giờ sau khi dùng thuốc, sau đó là đỉnh thứ hai trong vòng 4-5 giờ (xem Hình 1). Dexlansoprazole được thải trừ với thời gian bán thải khoảng 1-2 giờ ở các đối tượng khỏe mạnh và ở bệnh nhân bị bệnh trào ngược dạ dày-thực quản (GERD) có triệu chứng. Không xảy ra sự tích lũy dexlansoprazole sau khi dùng nhiều liều DEXILANT 30 hoặc 60 mg, 1 lần/ngày mặc dù các giá trị AUC (diện tích dưới đường cong) và C_{max} (nồng độ cao nhất trong huyết tương) của dexlansoprazole hơi cao hơn (dưới 10%) vào ngày thứ 5 so với ngày thứ 1.

Hình 1: Đường biểu diễn nồng độ dexlansoprazole trung bình trong huyết tương theo thời gian sau khi dùng đường uống DEXILANT 30 mg hoặc 60 mg, 1 lần/ngày trong 5 ngày ở các đối tượng khỏe mạnh



Hấp thu
Dexlansoprazole được hấp thu nhanh chóng, với nồng độ đỉnh trong huyết tương thường đạt được trong vòng 1,5 giờ sau khi dùng liều đơn hoặc liều lặp lại. Sinh khả dụng tuyệt đối của dexlansoprazole là khoảng 80% sau khi dùng liều đơn hoặc liều lặp lại. Thức ăn làm giảm sinh khả dụng và C_{max} của dexlansoprazole khoảng 50% và 33%, tương ứng, và kéo dài thời gian để đạt nồng độ đỉnh trong huyết tương khoảng 1,5 giờ. Tuy nhiên, thức ăn không ảnh hưởng đến AUC của dexlansoprazole (xem Hướng dẫn sử dụng [2.1]).

Phân bố
Thể tích phân bố biểu kiến của dexlansoprazole là khoảng 0,25 L/kg. Tỷ lệ gắn kết với protein huyết tương của dexlansoprazole là khoảng 97%.

Chuyển hóa
Dexlansoprazole được chuyển hóa mạnh ở gan thành các chất chuyển hóa không có hoạt tính và không có thuốc ban đầu được thu hồi trong nước tiểu sau một liều uống dexlansoprazole. Do đó được động học của dexlansoprazole không được dự kiến sẽ thay đổi ở bệnh nhân suy thận và không có nghiên cứu nào được tiến hành ở các đối tượng suy thận. Ngoài ra, dược động học của lansoprazole không khác biệt rõ rệt ở bệnh nhân suy thận nhẹ, trung bình hoặc nặng so với các đối tượng khỏe mạnh có chức năng thận bình thường.

Suy gan
Trong một nghiên cứu ở 12 bệnh nhân suy gan trung bình (Child-Pugh loại B) uống một liều đơn 60 mg DEXILANT, nồng độ toàn thân (AUC) của dexlansoprazole dạng gắn kết và không gắn kết với protein cao hơn khoảng 2 lần so với các đối tượng có chức năng gan bình thường. Sự khác biệt về nồng độ này không phải do sự khác biệt về gắn kết với protein. Không có nghiên cứu được thực hiện ở bệnh nhân suy gan nặng (Child-Pugh loại C) (xem Liều lượng và cách dùng [2.2.2]). Sử dụng ở các nhóm bệnh nhân đặc biệt [2.7.5]).

Tương tác thuốc-thuốc
Ảnh hưởng của dexlansoprazole đến các thuốc khác

Tương tác với cytochrome P-450
Dexlansoprazole được chuyển hóa một phần bởi CYP2C19 và CYP3A4 (xem Dược lý lâm sàng [5.3]).
Các nghiên cứu in vitro cho thấy dexlansoprazole không có khả năng ức chế các isoform CYP 1A1, 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2D6, 2E1 hoặc 3A4. Như vậy, không có tương tác có ý nghĩa lâm sàng nào với các thuốc chuyển hóa bởi các enzym CYP được dự kiến. Hơn nữa, các nghiên cứu in vivo cho thấy DEXILANT không ảnh hưởng đến dược động học của phenytoin (cơ chất của CYP2C9) hoặc theophyllin (cơ chất của CYP1A2) được dùng đồng thời. Các kiểu gen (genotype) CYP1A2 của các các đối tượng trong nghiên cứu về tương tác thuốc-thuốc với theophyllin chưa được xác định. Mặc dù nghiên cứu in vitro cho thấy DEXILANT có khả năng ức chế CYP2C19 in vivo, một nghiên cứu về tương tác thuốc-thuốc in vivo chỉ ra rằng ở người chuyển hóa bình thường và người chuyển hóa trung gian của CYP2C19 đã cho thấy DEXILANT không ảnh hưởng đến dược động học của diazepam (cơ chất của CYP2C19).

Clopidogrel
Clopidogrel được chuyển hóa thành chất chuyển hóa có hoạt tính một phần bởi CYP2C19. Một nghiên cứu đã được tiến hành ở các đối tượng khỏe mạnh là những người chuyển hóa bình thường của CYP2C19, dùng clopidogrel 75 mg, 1 lần/ngày đơn độc hoặc đồng thời với DEXILANT 60 mg (n = 40) trong 9 ngày. AUC trung bình của chất chuyển hóa có hoạt tính của clopidogrel giảm khoảng 9% (tỷ lệ AUC trung bình là 91% với khoảng tin cậy 90% 80 đến 97%) khi DEXILANT được dùng đồng thời so với dùng clopidogrel đơn độc. Các thông số dược động học dùng được đánh giá về mối liên hệ về thời gian tối đa để ức chế sự kết tập tiểu cầu (được cảm ứng bởi 5 mcM ADP) có liên quan đến sự thay đổi về nồng độ của chất chuyển hóa có hoạt tính của clopidogrel. Ảnh hưởng của nồng độ đến chất chuyển hóa có hoạt tính của clopidogrel về đến sự ức chế tiểu cầu do clopidogrel được cho là không quan trọng trên lâm sàng.

Ảnh hưởng của các thuốc khác đến dexlansoprazole
Bởi vì dexlansoprazole được chuyển hóa bởi CYP2C19 và CYP3A4, các chất gây cảm ứng và ức chế các enzym này có thể làm thay đổi nồng độ của dexlansoprazole.

https://trungtamthuoc.com/

4.4. Dược di truyền học

Ảnh hưởng của tính đa hình của CYP2C19 đến nồng độ toàn thân của dexlansoprazole

Nồng độ toàn thân của dexlansoprazole thường cao hơn ở người chuyển hóa trung gian và người chuyển hóa kém. Ở các đối tượng nam giới người Nhật đã nhận được một liều đơn DEXILANT 30 hoặc 60 mg (N = 2 đến 6 đối tượng/nhóm), các giá trị C_{max} và AUC trung bình của dexlansoprazole cao hơn gấp 2 lần ở người chuyển hóa trung gian so với người chuyển hóa bình thường; ở người chuyển hóa kém, C_{max} trung bình cao hơn đến 4 lần và AUC trung bình cao hơn đến 12 lần so với người chuyển hóa bình thường. Mặc dù nghiên cứu này không được tiến hành ở người da trắng và người Mỹ gốc Phi, dự kiến nồng độ dexlansoprazole trong các chủng tộc này cũng sẽ bị ảnh hưởng bởi kiểu hình CYP2C19.

5 ĐỘC CHẤT HỌC PHI LÂM SÀNG

5.1. Khả năng gây ung thư, gây đột biến, suy giảm khả năng sinh sản

Khả năng gây ung thư của dexlansoprazole đã được đánh giá bằng cách sử dụng các nghiên cứu về lansoprazole. Trong 2 nghiên cứu 24 tháng về khả năng gây ung thư, chuột Sprague-Dawley đã được điều trị bằng đường uống với lansoprazole với liều từ 5-150 mg/kg/ngày, gấp khoảng một đến 40 lần nồng độ trên cơ sở diện tích bề mặt cơ thể (50 kg/m²) của một người cao trung bình (1,46 m² diện tích bề mặt cơ thể (BSA)) dùng liều lansoprazole khuyến cáo cho người 30 mg/ngày. Lansoprazole gây ra sự tăng sản tế bào giống tế bào ưa crom của ruột (ECL) ở dạ dày liên quan đến liều dùng và carcinoid tế bào ECL ở cả chuột đực và chuột cái [xem Dược lý lâm sàng (5.2)].

Ở chuột cống, lansoprazole cũng làm tăng tỷ lệ chuyển sản ruột của biểu mô dạ dày ở cả hai giống. Ở chuột cống đực, lansoprazole đã làm tăng u tuyến tế bào kẽ tinh hoàn liên quan đến liều dùng. Tỷ lệ những u tuyến này ở chuột cống dùng liều từ 15-150 mg/kg/ngày (gấp bốn đến 40 lần liều lansoprazole khuyến cáo cho người dựa trên diện tích bề mặt cơ thể) vượt quá tỷ lệ nền thấp (khoảng = 1,4-10%) đối với chủng chuột cống này.

Trong một nghiên cứu 24 tháng về khả năng gây ung thư, chuột nhắt CD-1 được điều trị bằng đường uống với liều lansoprazole từ 15-600 mg/kg/ngày, gấp hai đến 80 lần liều lansoprazole khuyến cáo cho người dựa trên diện tích bề mặt cơ thể. Lansoprazole gây ra sự tăng sản tế bào giống tế bào ưa crom của ruột (ECL) ở dạ dày. Nó cũng tạo ra một tỷ lệ tăng khối u gan (u tuyến tế bào gan cộng với ung thư biểu mô tế bào gan). Tỷ lệ khối u ở chuột nhắt đực được điều trị bằng lansoprazole 300 và 600 mg/kg/ngày (gấp 40-80 lần liều lansoprazole khuyến cáo cho người dựa trên diện tích bề mặt cơ thể) và chuột nhắt cái được điều trị bằng lansoprazole 150-600 mg/kg/ngày (gấp 20-80 lần liều lansoprazole khuyến cáo cho người dựa trên diện tích bề mặt cơ thể) vượt quá phạm vi tỷ lệ nền ở các nhóm đối chứng lịch sử đối với chủng chuột nhắt này. Điều trị bằng lansoprazole đã tạo ra u tuyến của lưới tinh hoàn ở chuột nhắt đực dùng liều 75-600 mg/kg/ngày (gấp 10-80 lần liều lansoprazole khuyến cáo cho người dựa trên diện tích bề mặt cơ thể).

Một nghiên cứu 26 tuần về khả năng gây ung thư của chuột nhắt biến đổi gen p53 (+/-) về lansoprazole đã không cho kết quả dương tính.

Lansoprazole đã có kết quả dương tính trong thử nghiệm Ames và thử nghiệm sai lạc nhiễm sắc thể của tế bào lympho người in vitro. Lansoprazole không gây độc gen trong thử nghiệm tổng hợp DNA không có kế hoạch (UDS) của tế bào gan chuột cống ex vivo, thử nghiệm nhân nhỏ ở chuột nhắt in vivo hoặc thử nghiệm sai lệch nhiễm sắc thể của tế bào tủy xương ở chuột cống.

Dexlansoprazole đã có kết quả dương tính trong thử nghiệm Ames và trong thử nghiệm sai lệch nhiễm sắc thể in vitro bằng cách sử dụng tế bào phổi của chuột hamster Trung quốc. Dexlansoprazole có kết quả âm tính trong thử nghiệm nhân nhỏ ở chuột nhắt in vivo.

Ảnh hưởng tiềm tàng của dexlansoprazole đến khả năng sinh sản và hiệu suất sinh sản đã được đánh giá bằng cách sử dụng các nghiên cứu về lansoprazole. Lansoprazole ở liều uống lên đến 150 mg/kg/ngày (gấp 40 lần liều lansoprazole khuyến cáo cho người dựa trên diện tích bề mặt cơ thể) đã được tìm thấy không có ảnh hưởng đến khả năng sinh sản và hiệu suất sinh sản của chuột cống đực và cái.

6 CÁC NGHIÊN CỨU LÂM SÀNG

6.1. Chữa lành viêm thực quản ăn mòn ở người lớn

Hai nghiên cứu 8 tuần, đa trung tâm, mù đôi, đối chứng với hoạt chất, ngẫu nhiên, đã được tiến hành ở những bệnh nhân bị viêm thực quản ăn mòn (EE) được xác định bằng nội soi. Mức độ nặng của bệnh được phân loại dựa trên hệ thống phân độ theo phân loại Los Angeles (Độ A-D). Các bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên vào một trong ba nhóm điều trị sau: DEXILANT 60 mg/hằng ngày, DEXILANT 90 mg/hằng ngày hoặc lansoprazole 30 mg/ngày.

Những bệnh nhân có H. pylori dương tính hoặc những người có thực quản Barrett và/hoặc những thay đổi loạn sản xác định lúc ban đầu được loại trừ khỏi các nghiên cứu này. Tổng cộng có 4092 bệnh nhân được đưa vào nghiên cứu và trong đó tuổi từ 18-90 tuổi (trung vị là 48 tuổi) với 54% là nam giới. Chủng tộc được phân bố như sau: 87% là người da trắng, 5% là người da đen và 8% thuộc các chủng tộc khác. Dựa trên phân loại Los Angeles, 71% bệnh nhân bị viêm thực quản ăn mòn nhẹ (độ A và B) và 29% bệnh nhân bị viêm thực quản ăn mòn trung bình đến nặng (độ C và D) trước khi điều trị.

Các nghiên cứu được thiết kế để kiểm tra về sự không thua kém. Nếu sự không thua kém đã được chứng minh, lúc đó sẽ kiểm tra về sự tốt hơn. Mặc dù sự không thua kém đã được chứng minh trong cả hai nghiên cứu, kết quả về sự tốt hơn trong một nghiên cứu đã không lặp lại ở nghiên cứu kia.

Tỷ lệ bệnh nhân có viêm thực quản ăn mòn đã được chữa lành ở tuần thứ 4 hoặc tuần thứ 8 được trình bày dưới đây trong Bảng 8.

Bảng 8. Tỷ lệ chữa lành viêm thực quản ăn mòn* ở người lớn: Tất cả các cấp độ

Nghiên cứu	Số bệnh nhân (N)†	Nhóm điều trị (hằng ngày)	Tuần thứ 4 % được chữa lành	Tuần thứ 8‡ % được chữa lành	(Khoảng tin cậy (CI) 95%) đối với sự khác biệt về điều trị (DEXILANT-Lansoprazole) vào tuần thứ 8
1	657	DEXILANT 60 mg	70	87	(-1,5; 6,1)§
	648	Lansoprazole 30 mg	65	85	
2	639	DEXILANT 60 mg	66	85	(2,2; 10,5)§
	656	Lansoprazole 30 mg	65	79	

CI = Khoảng tin cậy (Confidence Interval)

* Dựa trên ước tính tỷ lệ thô, những bệnh nhân không có viêm thực quản ăn mòn (EE) đã chữa lành được chứng minh bằng nội soi và ngừng điều trị sớm được xem là không chữa lành.

† Bệnh nhân có ít nhất một lần nội soi sau lúc ban đầu.

‡ Tiêu chí hiệu quả chính.

§ Chứng minh sự không thua kém lansoprazole.

Dùng DEXILANT 90 mg hằng ngày đã được nghiên cứu và không đem lại lợi ích lâm sàng thêm hơn DEXILANT 60 mg hằng ngày.

6.2. Duy trì sự chữa lành viêm thực quản ăn mòn và giảm ợ nóng ở người lớn

Một nghiên cứu đa trung tâm, mù đôi, đối chứng với giả dược, ngẫu nhiên đã được tiến hành ở những bệnh nhân đã hoàn thành thành công một nghiên cứu về viêm thực quản ăn mòn và cho thấy viêm thực quản ăn mòn đã được chữa lành, được xác nhận bằng nội soi. Việc duy trì sự chữa lành và thuyên giảm triệu chứng trong thời gian 6 tháng được đánh giá với DEXILANT 30 hoặc 60 mg, 1 lần/ngày so với giả dược. Tổng cộng có 445 bệnh nhân được đưa vào

*Tiêu chí hiệu quả phụ

‡ Có ý nghĩa thống kê so với giả dược

6.3. Điều trị bệnh trào ngược dạ dày-thực quản không ăn mòn có triệu chứng ở người lớn

Một nghiên cứu 4 tuần, đa trung tâm, mù đôi, đối chứng với giả dược, ngẫu nhiên đã được tiến hành ở những bệnh nhân có chẩn đoán bị bệnh trào ngược dạ dày-thực quản không ăn mòn có triệu chứng, chủ yếu được thực hiện do biểu hiện của các triệu chứng. Những bệnh nhân này được xác định ợ nóng là triệu chứng chính của họ, có tiền sử ợ nóng trong 6 tháng hoặc lâu hơn, có ợ nóng ít nhất 4 ngày trong 7 ngày ngay trước khi chọn ngẫu nhiên và không có ăn mòn thực quản như được xác định bằng nội soi. Tuy nhiên, những bệnh nhân có các triệu chứng không liên quan đến acid có thể không bị loại trừ, sử dụng những tiêu chuẩn thu nhận này. Các bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên vào một trong các nhóm điều trị sau: DEXILANT 30 mg/ngày, 60 mg/ngày hoặc giả dược. Tổng cộng có 947 bệnh nhân được đưa vào nghiên cứu và trong độ tuổi từ 18-86 tuổi (trung vị là 48 tuổi) với 71% là nữ giới. Chủng tộc được phân bố như sau: 82% là người da trắng, 14% là người da đen và 4% thuộc các chủng tộc khác. DEXILANT 30 mg đem lại một tỷ lệ phần trăm số ngày cao hơn có ý nghĩa thống kê về thời gian 24 giờ không có ợ nóng so với giả dược theo đánh giá của nhật ký hàng ngày sau 4 tuần (xem Bảng 11). DEXILANT 60 mg đã được nghiên cứu và không đem lại lợi ích lâm sàng thêm hơn DEXILANT 30 mg.

Bảng 11. Tỷ lệ phần trăm trung vị về thời gian 24 giờ không ợ nóng trong thời gian điều trị 4 tuần ở nghiên cứu về bệnh trào ngược dạ dày-thực quản không ăn mòn có triệu chứng ở người lớn

N	Nhóm điều trị (hằng ngày)	Thời gian 24 giờ không ợ nóng (%)
312	DEXILANT 30 mg	54,9*
310	Giả dược	18,5

* Có ý nghĩa thống kê so với giả dược

Một tỷ lệ phần trăm cao hơn về số bệnh nhân dùng DEXILANT 30 mg có thời gian 24 giờ không ợ nóng so với giả dược xảy ra sớm vào 3 ngày đầu điều trị và điều này đã được duy trì trong suốt thời gian điều trị (tỷ lệ phần trăm bệnh nhân vào ngày thứ 3: DEXILANT 38% so với giả dược 15%; vào ngày thứ 28: DEXILANT 63% so với giả dược 40%).

6.4. Bệnh trào ngược dạ dày-thực quản ở trẻ em

Việc sử dụng DEXILANT ở bệnh nhân từ 12-17 tuổi được hỗ trợ bởi bằng chứng từ các nghiên cứu đầy đủ và được kiểm soát tốt về viên nang DEXILANT ở người lớn với dữ liệu về độ an toàn, hiệu quả và dược động học bổ sung ở bệnh nhân trẻ em.

Chữa lành viêm thực quản ăn mòn (EE), duy trì sự chữa lành viêm thực quản ăn mòn và giảm ợ nóng

Trong một thử nghiệm 36 tuần, đa trung tâm, 62 bệnh nhân từ 12-17 tuổi có tiền sử bệnh trào ngược dạ dày-thực quản đã được ghi nhận trong ít nhất 3 tháng và viêm thực quản ăn mòn đã được chứng minh bằng nội soi đã được đưa vào nghiên cứu để đánh giá sự chữa lành viêm thực quản ăn mòn, duy trì sự chữa lành viêm thực quản ăn mòn và giảm ợ nóng, sau đó là 12 tuần tiếp theo không điều trị. Tuổi trung vị là 15 tuổi, với nam giới chiếm 61% số bệnh nhân. Dựa trên thang điểm phân độ theo phân loại Los Angeles, 97% bệnh nhân bị viêm thực quản ăn mòn nhẹ (độ A và B) và 3% bệnh nhân bị viêm thực quản ăn mòn trung bình đến nặng (độ C và D) trước khi điều trị.

Trong tám tuần đầu tiên, 62 bệnh nhân được điều trị bằng DEXILANT 60 mg, 1 lần/ngày để đánh giá sự chữa lành viêm thực quản ăn mòn. Trong số 62 bệnh nhân, 58 bệnh nhân đã hoàn thành thử nghiệm tám tuần và 51 bệnh nhân (88%) đã đạt được sự chữa lành viêm thực quản ăn mòn như được xác nhận bằng nội soi, sau tám tuần điều trị (xem Bảng 12).

Bảng 12. Chữa lành viêm thực quản ăn mòn ở tuần thứ 8 trên bệnh nhân trẻ em từ 12-17 tuổi

	DEXILANT 60 mg
Tỷ lệ bệnh nhân đã được chữa lành được chọn ngẫu nhiên n (%) Khoảng tin cậy 95%	51/62 (82%) (70, 91)†
Tỷ lệ bệnh nhân đã được chữa lành có thể đánh giá * n (%) Khoảng tin cậy 95%	51/58 (88%) (77, 95)†

* Chỉ bao gồm những bệnh nhân đã được nội soi sau lúc ban đầu.

† Được báo cáo là giới hạn tin cậy chính xác.

Sau 8 tuần điều trị đầu tiên, tất cả 51 bệnh nhân có viêm thực quản ăn mòn được chữa lành được chọn ngẫu nhiên để dùng DEXILANT 30 mg hoặc giả dược, 1 lần/ngày thêm 16 tuần để đánh giá việc duy trì sự chữa lành và hồi phục triệu chứng. Việc duy trì sự chữa lành được đánh giá bằng nội soi ở tuần thứ 24. Trong số 51 bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên, 13 bệnh nhân đã ngừng điều trị sớm. Trong số này, five bệnh nhân đã không được nội soi sau lúc ban đầu. 18/22 bệnh nhân (82%) điều trị bằng DEXILANT 30 mg có thể đánh giá đã duy trì sự chữa lành trong suốt thời gian điều trị 16 tuần như đã được xác nhận bằng nội soi, so với 14 trong số 24 bệnh nhân (58%) ở nhóm dùng giả dược (xem Bảng 13).

Bảng 13. Duy trì sự chữa lành viêm thực quản ăn mòn ở tuần thứ 24* trên bệnh nhân trẻ em từ 12-17 Tuổi

	DEXILANT 30 mg	Giả dược
Tỷ lệ bệnh nhân đã duy trì sự chữa lành viêm thực quản ăn mòn được chọn ngẫu nhiên (EE) n (%) Khoảng tin cậy 95%	18/25 (72%) (51, 88)‡	14/26 (54%) (33, 73)‡
Tỷ lệ bệnh nhân đã duy trì sự chữa lành viêm thực quản ăn mòn (EE) có thể đánh giá † n (%) Khoảng tin cậy 95%	18/22 (82%) (60, 95)‡	14/24 (58%) (37, 78)‡

* Sau 8 tuần điều trị khởi đầu và 16 tuần điều trị duy trì.

† Bao gồm những bệnh nhân có ít nhất 1 lần nội soi sau lúc ban đầu.

‡ Được báo cáo là giới hạn tin cậy chính xác.

Giảm ợ nóng đã được đánh giá ở những bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên trong giai đoạn điều trị duy trì 16 tuần. Tỷ lệ phần trăm trung vị về thời gian 24 giờ không ợ nóng là 87% đối với những bệnh nhân dùng DEXILANT 30 mg so với 68% đối với những bệnh nhân dùng giả dược.

Trong số 32 bệnh nhân đã duy trì sự chữa lành viêm thực quản ăn mòn sau khi kết thúc giai đoạn điều trị duy trì 16 tuần, 21 bệnh nhân (10 người được điều trị bằng DEXILANT và 11 người được điều trị bằng giả dược trong pha mù đôi) được theo dõi thêm 12 tuần không điều trị. 24 trong số 27 bệnh nhân đã hoàn thành giai đoạn theo dõi 12 tuần. Một bệnh nhân cần phải điều trị bằng liệu pháp ức chế acid.

Điều trị bệnh trào ngược dạ dày-thực quản không ăn mòn có triệu chứng

Trong một thử nghiệm ở một nhóm, nhãn mở, đa trung tâm, 104 bệnh nhân trẻ em từ 12 đến 17 tuổi bị bệnh trào ngược dạ dày-thực quản không ăn mòn có

https://trungtamthuoc.com/

lansoprazole đã tạo ra u tuyến của tuyến tính hoàn ở chuột nhắt được dùng liều 75-600 mg/kg/ngày (gấp 12-80 lần liều lansoprazole khuyến cáo cho người dựa trên diện tích bề mặt cơ thể).
Một nghiên cứu 26 tuần về khả năng gây ung thư của chuột nhắt biến đổi gen p53 (+/-) với lansoprazole đã không cho kết quả dương tính.
Lansoprazole đã có kết quả dương tính trong thử nghiệm Ames và thử nghiệm sai lạc nhiễm sắc thể của tế bào lymphoo người in vitro. Lansoprazole không gây đứt gen trong thử nghiệm tổng hợp DNA không có kế hoạch (UDS) của tế bào gan chuột cống ex vivo, thử nghiệm nhân nhỏ ở chuột nhắt in vivo hoặc thử nghiệm sai lệch nhiễm sắc thể của tế bào tủy xương ở chuột cống.
Dexlansoprazole đã có kết quả dương tính trong thử nghiệm Ames và trong thử nghiệm sai lệch nhiễm sắc thể in vitro bằng cách sử dụng tế bào phổi của chuột hamster Trung quốc. Dexlansoprazole có kết quả âm tính trong thử nghiệm nhân nhỏ ở chuột nhắt in vivo.
Ảnh hưởng tiềm tàng của dexlansoprazole đến khả năng sinh sản và hiệu suất sinh sản đã được đánh giá bằng cách sử dụng các nghiên cứu về lansoprazole. Lansoprazole ở liều uống lên đến 150 mg/kg/ngày (gấp 40 lần liều lansoprazole khuyến cáo cho người dựa trên diện tích bề mặt cơ thể) đã được tìm thấy không có ảnh hưởng đến khả năng sinh sản và hiệu suất sinh sản của chuột cống đực và cái.

5 CÁC NGHIÊN CỨU LÂM SÀNG

5.1. Chữa lành viêm thực quản ăn mòn ở người lớn

Hai nghiên cứu 8 tuần, đa trung tâm, mù đôi, đối chứng với hoạt chất, ngẫu nhiên, đã được tiến hành ở những bệnh nhân bị viêm thực quản ăn mòn (EE) được xác định bằng nội soi[1]. Mức độ nặng của bệnh được phân loại dựa trên hệ thống phân độ theo phân loại Los Angeles (độ A-D). Các bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên vào một trong ba nhóm điều trị sau: DEXILANT 60 mg/ngày ngày, DEXILANT 90 mg/ngày ngày hoặc lansoprazole 30 mg/ngày.
Những bệnh nhân có rối loạn chức năng tâm thần hoặc những người có thực quản Barrett và/hoặc những thay đổi loạn sản xác định lúc ban đầu được loại trừ khỏi các nghiên cứu này. Tổng cộng có 4092 bệnh nhân được đưa vào nghiên cứu và trong đó tuổi từ 18-90 tuổi (trung vị là 48 tuổi) với 54% là nam giới. Chủng tộc được phân bố như sau: 87% là người da trắng, 5% là người da đen và 8% thuộc các chủng tộc khác. Dựa trên phân loại Los Angeles, 71% bệnh nhân bị viêm thực quản ăn mòn nhẹ (độ A và B) và 29% bệnh nhân bị viêm thực quản ăn mòn trung bình đến nặng (độ C và D) trước khi điều trị.
Các nghiên cứu được thiết kế để kiểm tra về sự không thua kém. Nếu sự không thua kém đã được chứng minh, lúc đó sẽ kiểm tra về sự tốt hơn. Mặc dù sự không thua kém đã được chứng minh trong cả hai nghiên cứu, kết quả về sự tốt hơn trong một nghiên cứu đã không lặp lại ở nghiên cứu kia.
Tỷ lệ bệnh nhân có viêm thực quản ăn mòn đã được chữa lành ở tuần thứ 4 hoặc tuần thứ 8 được trình bày dưới đây trong Bảng 8.

Bảng 8: Tỷ lệ chữa lành viêm thực quản ăn mòn[a] ở người lớn: Tất cả các cấp độ

Nghiên cứu	Số bệnh nhân (N)[b]	Nhóm điều trị (hàng ngày)	Tuần thứ 4 % được chữa lành	Tuần thứ 8[c] % được chữa lành	(Khoảng tin cậy (CI) 95%) đối với sự khác biệt về điều trị (DEXILANT – Lansoprazole) vào tuần thứ 8
1	557	DEXILANT 60 mg	70	87	(1.5, 8.1)[d]
	548	Lansoprazole 30 mg	65	80	
2	639	DEXILANT 60 mg	66	80	(2.2, 10.3)[d]
	656	Lansoprazole 30 mg	65	79	

CI = Khoảng tin cậy (Confidence Interval)
[a] Dựa trên ước tính tỷ lệ thô, những bệnh nhân không có viêm thực quản ăn mòn (EE) đã chữa lành được chứng minh bằng nội soi và ngừng điều trị sớm được xem là không chữa lành.
[b] Bệnh nhân có ít nhất một lần nội soi sau lúc ban đầu.
[c] Tiêu chí hiệu quả chính.
[d] Chứng minh sự không thua kém lansoprazole.
Dùng DEXILANT 60 mg hàng ngày đã được nghiên cứu và không đem lại lợi ích tiềm năng thêm hơn DEXILANT 60 mg hàng ngày.

5.2. Duy trì sự chữa lành viêm thực quản ăn mòn và giảm ợ nóng ở người lớn

Một nghiên cứu đa trung tâm, mù đôi, đối chứng với giả dược, ngẫu nhiên đã được tiến hành ở những bệnh nhân đã hoàn thành thành công một nghiên cứu về viêm thực quản ăn mòn và cho thấy viêm thực quản ăn mòn đã được chữa lành, được xác nhận bằng nội soi). Việc duy trì sự chữa lành và thuyên giảm triệu chứng trong thời gian 6 tháng được đánh giá với DEXILANT 30 hoặc 60 mg, 1 lần/ngày so với giả dược. Tổng cộng có 443 bệnh nhân được đưa vào nghiên cứu và trong đó tuổi từ 18-85 tuổi (trung vị là 49 tuổi), với 52% là nữ giới. Chủng tộc được phân bố như sau: 90% là người da trắng, 5% là người da đen và 5% thuộc các chủng tộc khác.
66% bệnh nhân được điều trị bằng DEXILANT 30 mg vẫn còn lành trong thời gian 6 tháng như được xác nhận bằng nội soi (xem Bảng 9).

Bảng 9: Tỷ lệ duy trì[a] sự chữa lành viêm thực quản ăn mòn tại thời điểm tháng thứ 6 ở người lớn

Số bệnh nhân (N)[b]	Nhóm điều trị (hàng ngày)	Tỷ lệ duy trì (%)
126	DEXILANT 30 mg	66.4[c]
119	Giả dược	14.3

[a] Dựa trên ước tính tỷ lệ thô, những bệnh nhân không có tái phát được chứng minh bằng nội soi và ngừng điều trị sớm được xem là tái phát.
[b] Bệnh nhân có ít nhất một lần nội soi sau lúc ban đầu.
[c] Có ý nghĩa thống kê so với giả dược

Dùng DEXILANT 60 mg hàng ngày đã được nghiên cứu và không đem lại lợi ích tiềm năng thêm hơn viên nang DEXILANT 30 mg/ngày.
Ảnh hưởng của DEXILANT 30 mg đến việc duy trì giảm ợ nóng cũng đã được đánh giá. Khi được đưa vào nghiên cứu duy trì, đa số mức độ nặng về ợ nóng ban đầu của bệnh nhân được đánh giá là không có. DEXILANT 30 mg đã cho thấy một tỷ lệ phần trăm cao hơn có ý nghĩa thống kê về thời gian 24 giờ không ợ nóng so với giả dược trong thời gian điều trị trong 6 tháng (xem Bảng 10). Đa số bệnh nhân được điều trị bằng giả dược ngừng điều trị do tái phát viêm thực quản ăn mòn từ Tháng thứ 2 đến Tháng thứ 6.

Bảng 10: Tỷ lệ phần trăm trung vị về thời gian 24 giờ không ợ nóng trong nghiên cứu duy trì sự chữa lành viêm thực quản ăn mòn ở người lớn

	Điều trị tổng thể[a]		Tháng thứ 1		Tháng thứ 6	
Nhóm điều trị (hàng ngày)	N	Thời gian 24 giờ không ợ nóng (%)	N	Thời gian 24 giờ không ợ nóng (%)	N	Thời gian 24 giờ không ợ nóng (%)
DEXILANT 30 mg	132	96.1[c]	126	96.7	82	98.3
Giả dược	141	28.6	117	26.6	23	73.3

5.4. Bệnh trào ngược dạ dày-thực quản ở trẻ em

Việc sử dụng DEXILANT ở bệnh nhân từ 12-17 tuổi được hỗ trợ bởi bằng chứng từ các nghiên cứu đầy đủ và được kiểm soát tốt về viên nang DEXILANT ở người lớn với dữ liệu về độ an toàn, hiệu quả và dược động học bổ sung ở bệnh nhân trẻ em.

Chữa lành viêm thực quản ăn mòn (EE), duy trì sự chữa lành viêm thực quản ăn mòn và giảm ợ nóng

Trong một thử nghiệm 36 tuần, đa trung tâm, 82 bệnh nhân từ 12-17 tuổi có tiền sử bệnh trào ngược dạ dày-thực quản đã được ghi nhận trong 6 tháng và viêm thực quản ăn mòn đã được chứng minh bằng nội soi đã được đưa vào nghiên cứu để đánh giá sự chữa lành viêm thực quản ăn mòn, duy trì sự chữa lành viêm thực quản ăn mòn và giảm ợ nóng, sau 8 tới 12 tuần tiếp theo không điều trị. Tuổi trung vị là 15 tuổi, với nam giới chiếm 61% số bệnh nhân. Dựa trên thang điểm phân độ theo phân loại Los Angeles, 97% bệnh nhân bị viêm thực quản ăn mòn nhẹ (độ A và B) và 3% bệnh nhân bị viêm thực quản ăn mòn trung bình đến nặng (độ C và D) trước khi điều trị.
Trong tám tuần đầu tiên, 82 bệnh nhân được điều trị bằng DEXILANT 60 mg, 1 lần/ngày để đánh giá sự chữa lành viêm thực quản ăn mòn. Trong số 82 bệnh nhân, 58 bệnh nhân đã hoàn thành thử nghiệm tám tuần và 51 bệnh nhân (88%) đã đạt được sự chữa lành viêm thực quản ăn mòn như được xác nhận bằng nội soi, sau tám tuần điều trị (xem Bảng 12).

Bảng 12: Chữa lành viêm thực quản ăn mòn ở tuần thứ 8 trên bệnh nhân trẻ em từ 12-17 tuổi

	DEXILANT 60 mg
Tỷ lệ bệnh nhân đã được chữa lành được chọn ngẫu nhiên n (%) Khoảng tin cậy 95%	51/62 (82%) (70, 91)[1]
Tỷ lệ bệnh nhân đã được chữa lành có thể đánh giá[2] n (%) Khoảng tin cậy 95%	51/58 (88%) (77, 95)[1]

[1] Chỉ bao gồm những bệnh nhân đã được nội soi sau lúc ban đầu.
[2] Được báo cáo là giới hạn tin cậy chính xác.
Sau 8 tuần điều trị đầu tiên, tất cả 51 bệnh nhân có viêm thực quản ăn mòn được chữa lành được chọn ngẫu nhiên để dùng DEXILANT 30 mg hoặc giả dược, 1 lần/ngày thêm 16 tuần để đánh giá việc duy trì sự chữa lành và hồi phục triệu chứng. Việc duy trì sự chữa lành được đánh giá bằng nội soi ở tuần thứ 24. Trong số 51 bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên, 13 bệnh nhân đã ngừng điều trị sớm. Trong số này, five bệnh nhân đã không được nội soi sau lúc ban đầu. 18/22 bệnh nhân (82%) điều trị bằng DEXILANT 30 mg có thể đánh giá đã duy trì sự chữa lành trong suốt thời gian điều trị 16 tuần như đã được xác nhận bằng nội soi, so với 14 trong số 24 bệnh nhân (58%) ở nhóm dùng giả dược (xem Bảng 13).

Bảng 13: Duy trì sự chữa lành viêm thực quản ăn mòn ở tuần thứ 24[a] trên bệnh nhân trẻ em từ 12-17 Tuổi

	DEXILANT 30 mg	Giả dược
Tỷ lệ bệnh nhân đã duy trì sự chữa lành viêm thực quản ăn mòn được chọn ngẫu nhiên (EE) n (%) Khoảng tin cậy 95%	18/25 (72%) (51, 88)[1]	14/26 (54%) (33, 73)[1]
Tỷ lệ bệnh nhân đã duy trì sự chữa lành viêm thực quản ăn mòn (EE) có thể đánh giá[2] n (%) Khoảng tin cậy 95%	18/22 (82%) (60, 95)[1]	14/24 (58%) (37, 78)[1]

[a] Sau 8 tuần điều trị khởi đầu và 16 tuần điều trị duy trì.
[1] Bao gồm những bệnh nhân có ít nhất 1 lần nội soi sau lúc ban đầu.
[2] Được báo cáo là giới hạn tin cậy chính xác.
Giảm ợ nóng đã được đánh giá ở những bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên trong giai đoạn điều trị duy trì 16 tuần. Tỷ lệ phần trăm trung vị về thời gian 24 giờ không ợ nóng là 87% đối với những bệnh nhân dùng DEXILANT 30 mg so với 66% đối với những bệnh nhân dùng giả dược.
Trong số 32 bệnh nhân đã duy trì sự chữa lành viêm thực quản ăn mòn sau khi kết thúc giai đoạn điều trị duy trì 16 tuần, 27 bệnh nhân (16 người được điều trị bằng DEXILANT và 11 người được điều trị bằng giả dược) trong giai mù đôi được theo dõi thêm 12 tuần không điều trị. 24 trong số 27 bệnh nhân đã hoàn thành giai đoạn theo dõi 12 tuần. Một bệnh nhân cần phải điều trị bằng liệu pháp ức chế acid.

Điều trị bệnh trào ngược dạ dày-thực quản không ăn mòn có triệu chứng

Trong một thử nghiệm ở một nhóm, nhãn mở, đa trung tâm, 104 bệnh nhân trẻ em từ 12 đến 17 tuổi bị bệnh trào ngược dạ dày-thực quản không ăn mòn có triệu chứng được điều trị bằng DEXILANT 30 mg, 1 lần/ngày trong tối đa 8 tuần để đánh giá độ an toàn và hiệu quả. Các bệnh nhân có tiền sử về triệu chứng bệnh trào ngược dạ dày-thực quản đã được ghi nhận ít nhất 3 tháng trước khi sàng lọc, ợ nóng được báo cáo ít nhất ba trong bảy ngày trong khi sàng lọc và không có lần nào thực quản như đã được xác định bằng nội soi. Tuổi trung vị là 15 tuổi, trong đó nữ giới chiếm 70% số bệnh nhân.
Trong thời gian điều trị bốn tuần, tỷ lệ phần trăm trung vị về thời gian 24 giờ không ợ nóng là 47%.

7 CÁC ĐẶC TÍNH CỦA THUỐC

7.1 Thận trọng đặc biệt khi bảo quản

Bảo quản dưới 25°C

7.2 Hạn dùng

36 tháng kể từ ngày sản xuất

7.3 Tiêu chuẩn chất lượng

Tiêu chuẩn cơ sở

7.4 Tính chất và dung lượng của bao bì đóng gói

Quy cách đóng gói: Vỉ nhôm. 1 vỉ xé chứa 7 viên nang.
Hộp 2 vỉ xé x 7 viên nang
Hộp 4 vỉ xé x 7 viên nang

7.5 Dạng cung cấp/bào quản và xử lý

Viên nang DEXILANT chống thích biến đổi 30 mg: đục, màu xanh xám, có khắc chữ "TAP" và số "30" trên viên nang.
Viên nang DEXILANT chống thích biến đổi 60 mg: đục, màu xanh, có khắc chữ "TAP" và số "60" trên viên nang

8 CƠ SỞ SẢN XUẤT/ĐÓNG GÓI

Sản xuất bởi: Takeda Pharmaceutical Company Limited
17-85, Jusohonmachi 2-chome, Yodogawa-ku, Osaka 532-8686, Nhật Bản

Đóng gói bởi: Delpharm Novara S.p.A.
Via Crosa 86, 28065, Cerano (NO), Ý

820065-01