

Rx - Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

DULCERO



1. Tên thuốc: Dulcero

*Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng
Nếu cần thêm thông tin, xin hỏi ý kiến của thầy thuốc
Không dùng khi thuốc đã hết hạn sử dụng, biến màu*

2. Thành phần công thức thuốc:

Một lọ thuốc bột đông khô pha tiêm chứa:

Esomeprazol (dưới dạng bột đông khô Esomeprazol natri).....40mg.

3. Dạng bào chế:

Thuốc bột đông khô pha tiêm.

Bột đông khô màu trắng đến trắng ngà được đựng trong lọ thủy tinh trong suốt, không màu, nắp lọ được hàn kín.

4. Chỉ định:

Esomeprazol 40 mg được chỉ định tiêm tĩnh mạch và tiêm truyền tĩnh mạch ở người lớn trong các trường hợp:

- ❖ Ưc chế tiết acid dạ dày khi sử dụng đường uống không thích hợp:
 - Bệnh trào ngược dạ dày - thực quản (GERD) ở bệnh nhân viêm thực quản và/hoặc có triệu chứng trào ngược nặng.
 - Làm lành vết loét dạ dày liên quan đến sử dụng thuốc chống viêm không steroid (NSAID)
 - Ngăn ngừa loét dạ dày - tá tràng do dùng thuốc chống viêm không steroid (NSAID) ở bệnh nhân có nguy cơ.
- ❖ Ngăn ngừa tái xuất huyết sau nội soi trong trường hợp loét dạ dày, tá tràng có xuất huyết cấp tính.

Esomeprazol 40 mg được chỉ định tiêm tĩnh mạch và tiêm truyền tĩnh mạch ở trẻ em và thanh thiếu niên từ 1-18 tuổi:

- ❖ Ưc chế tiết acid dạ dày khi sử dụng đường uống không thích hợp:
 - Bệnh trào ngược dạ dày - thực quản (GERD) ở bệnh nhân có ăn mòn thực quản do viêm thực quản trào ngược và/hoặc triệu chứng trào ngược nặng.

5. Liều dùng, cách dùng:

Liều dùng

Người lớn:

Ưc chế tiết acid dạ dày khi sử dụng đường uống không thích hợp:

- Bệnh nhân không thể dùng đường uống có thể dùng đường tiêm với liều 20-40 mg/lần/ngày. Bệnh nhân viêm thực quản trào ngược nên dùng liều 40 mg/lần/ngày. Bệnh nhân điều trị triệu chứng của bệnh lý trào ngược nên dùng liều 20 mg/lần/ngày.
- Làm lành vết loét dạ dày liên quan đến sử dụng thuốc chống viêm không steroid (NSAID): liều thường dùng 20 mg/lần/ngày.
- Ngăn ngừa loét dạ dày - tá tràng do dùng thuốc chống viêm không steroid (NSAID) ở bệnh nhân có nguy cơ: nên dùng liều 20 mg/lần/ngày.

Thời gian điều trị qua đường tiêm tĩnh mạch, tiêm truyền tĩnh mạch thường ngắn và nên chuyển qua dùng đường uống ngay khi có thể.

Ngăn ngừa tái xuất huyết trong trường hợp loét dạ dày, tá tràng:

- Sau nội soi trong trường hợp loét dạ dày, tá tràng có xuất huyết cấp tính: liều khuyến cáo 80 mg nên được truyền tĩnh mạch chậm hơn 30 phút, sau đó truyền liên tục liều 8 mg/giờ trong 3 ngày (72 giờ).

Sau khi kết thúc phác đồ đường tiêm nên tiếp tục sử dụng phác đồ ức chế tiết acid đường uống.

Cách dùng

Đường tiêm tĩnh mạch

Dung dịch hoàn nguyên tiêm tĩnh mạch được chuẩn bị bằng cách thêm 5 ml dung dịch NaCl 0,9% dùng trong tĩnh mạch vào lọ chứa 40 mg esomeprazol, lắc đến khi thuốc bột tiêm tan hoàn toàn, dung dịch phải trong.

Liều 40 mg: 5 ml dung dịch hoàn nguyên (8 mg/ml) nên được tiêm tĩnh mạch chậm ít nhất 3 phút.

Liều 20 mg: 2,5 ml hoặc nửa phần dung dịch dung dịch hoàn nguyên nên được tiêm tĩnh mạch chậm ít nhất 3 phút.

Bất kỳ phần dung dịch nào không dùng đến phải được loại bỏ.

Đường tiêm truyền tĩnh mạch

Dung dịch hoàn nguyên tiêm truyền tĩnh mạch được chuẩn bị bằng cách hòa tan lượng bột thuốc trong một lọ chứa 40 mg esomeprazol với 100 ml NaCl 0,9% dùng đường tĩnh mạch, dung dịch hoàn nguyên tiêm truyền tĩnh mạch phải trong.

Liều 40 mg: Dung dịch hoàn nguyên nên được tiêm truyền tĩnh mạch trong khoảng thời gian từ 10 đến 30 phút.

Liều 20 mg: Nửa phần dung dịch hoàn nguyên nên được tiêm truyền tĩnh mạch trong thời gian từ 10 đến 30 phút. Bất kỳ phần dung dịch nào không dùng đến phải được loại bỏ.

Tiêm truyền tĩnh mạch lượng lớn liều 80 mg: dung dịch hoàn nguyên nên được tiêm truyền liên tục hơn 30 phút.

Tiêm truyền liều 8 mg/giờ: dung dịch hoàn nguyên nên được tiêm truyền liên tục trong 71,5 giờ (tính toán tốc độ truyền sao cho liều là 8 mg/giờ).

Bệnh nhân đặc biệt:

Bệnh nhân suy thận:

Không cần thiết hiệu chỉnh liều. Do dữ liệu lâm sàng còn hạn chế nên cần thận trọng khi sử dụng thuốc trên bệnh nhân suy thận nặng.

Bệnh nhân suy gan:

GERD: không cần thiết hiệu chỉnh liều trên các bệnh nhân suy giảm chức năng gan mức độ nhẹ đến trung bình. Với các bệnh nhân suy giảm chức năng gan nghiêm trọng, liều tối đa không vượt quá 20 mg esomeprazol mỗi ngày.

Loét tiêu hóa xuất huyết: không cần thiết hiệu chỉnh liều trên các bệnh nhân suy giảm chức năng gan mức độ nhẹ đến trung bình. Với các bệnh nhân suy giảm chức năng gan nghiêm trọng, liều khởi đầu tiêm truyền tĩnh mạch lượng lớn 80 mg esomeprazol sau đó tiêm truyền tĩnh mạch liên tục liều 4 mg/giờ trong 71,5 giờ.

Người già:

Không cần thiết hiệu chỉnh liều.

Trẻ em và thanh thiếu niên 1-18 tuổi:

Điều trị ức chế tiết acid khi đường uống không thích hợp:

Bệnh nhân không thể sử dụng đường uống có thể điều trị đường tiêm 1 lần/ngày như là một phần trong toàn bộ liệu trình điều trị GERD.

Thời gian điều trị đường tĩnh mạch thường ngắn và nên chuyển qua dùng đường uống ngay khi có thể.

Liều tiêm, tiêm truyền tĩnh mạch được khuyến cáo như sau:

Tuổi	Điều trị viêm thực quản trào ngược có ăn mòn thực quản	Điều trị triệu chứng của GERD
1-11 tuổi	Cân nặng < 20 kg: 10 mg 1 lần/ngày Cân nặng ≥ 20 kg: 10 hoặc 20 mg 1 lần/ngày	10 mg 1 lần/ngày
12-18 tuổi	40 mg 1 lần/ngày	20 mg 1 lần/ngày

Thuốc được tiêm tĩnh mạch, tiêm truyền tĩnh mạch.

Tiêm tĩnh mạch:

Liều 40 mg: 5 ml dung dịch hoàn nguyên (8 mg/ml) nên được tiêm tĩnh mạch trong ít nhất 3 phút.

Liều 20 mg: 2,5 ml hoặc nửa phần dung dịch dung dịch hoàn nguyên (8 mg/ml) nên được tiêm tĩnh mạch chậm ít nhất 3 phút.

Liều 10 mg: 1,25 ml dung dịch dung dịch hoàn nguyên (8 mg/ml) nên được tiêm tĩnh mạch chậm ít nhất 3 phút. Bất kỳ phần dung dịch nào không dùng đến phải được loại bỏ.

Tiêm truyền tĩnh mạch:

Liều 40 mg: Dung dịch hoàn nguyên nên được tiêm truyền tĩnh mạch trong khoảng thời gian từ 10 đến 30 phút.

Liều 20 mg: Nửa phần dung dịch hoàn nguyên nên được tiêm truyền tĩnh mạch trong thời gian từ 10 đến 30 phút. Bất kỳ phần dung dịch nào không dùng đến phải được loại bỏ.

Liều 10 mg: Một phần tư dung dịch hoàn nguyên nên được tiêm truyền tĩnh mạch trong thời gian từ 10 đến 30 phút. Bất kỳ phần dung dịch nào không dùng đến phải được loại bỏ.

Lưu ý khi sử dụng dung dịch sau pha:

- Dung dịch sau khi pha nên được kiểm tra bằng mắt thường về các phần tử lạ và sự biến màu trước khi dùng. Chỉ dùng khi dung dịch trong suốt và không màu hoặc màu vàng nhạt.
- Dung dịch sau khi pha nên được dùng trong vòng 12 giờ và được bảo quản ở nhiệt độ dưới 30°C.

6. Chống chỉ định:

Mẫn cảm với esomeprazol, các thuốc thuộc phân nhóm benzimidazol hoặc bất kỳ thành phần nào của thuốc.

Không sử dụng đồng thời esomeprazol với nelfinavir.

7. Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc:

Trước khi dùng esomeprazol người bệnh phải được loại trừ khả năng có khối u ác tính vì thuốc có thể che lấp các triệu chứng cảnh báo (giảm cân không rõ nguyên nhân, nôn nhiều, khó nuốt, xuất huyết tiêu hóa trên) và làm chậm việc chẩn đoán ung thư.

Nhiễm khuẩn tiêu hóa:

Điều trị bằng các thuốc ức chế bơm proton có thể làm tăng nhẹ nguy cơ nhiễm khuẩn đường tiêu hóa do Salmonella và Campylobacter.

Hấp thu vitamin B12:

Esomeprazol cũng như tất cả các thuốc ức tiết acid khác có thể làm giảm hấp thu vitamin B12 (cyanocobalamin). Vì vậy cần cân nhắc trên những bệnh nhân có các yếu tố làm giảm hấp thu vitamin B12 khi điều trị dài hạn.

Kết hợp với các thuốc khác:

Không khuyến cáo dùng đồng thời esomeprazol với atazanavir. Nếu việc kết hợp atazanavir với thuốc ức chế bơm proton được đánh giá là không thể tránh khỏi, thì nên theo dõi lâm sàng chặt chẽ kết hợp với việc tăng liều atazanavir lên 400 mg với 100 mg ritonavir và không được vượt quá 20 mg esomeprazol.

Esomeprazol là một chất ức chế CYP2C19. Khi bắt đầu hoặc kết thúc điều trị bằng esomeprazol, nên xem xét khả năng tương tác với các thuốc được chuyển hóa qua CYP2C19. Một tương tác được quan sát thấy giữa clopidogrel và esomeprazol. Sự liên quan về mặt lâm sàng của tương tác này là không chắc chắn. Để phòng ngừa, không khuyến khích sử dụng đồng thời esomeprazol và clopidogrel.

Nguy cơ gãy xương:

Khi sử dụng các thuốc ức chế bơm proton liều cao hoặc kéo dài (>1 năm) có thể làm tăng nhẹ nguy cơ gãy xương hông, cổ tay, cột sống chủ yếu ở người cao tuổi hoặc có các yếu tố nguy cơ khác. Các nghiên cứu quan sát cho thấy thuốc ức chế bơm proton có thể làm tăng nguy cơ gãy xương lên 10-40% (một phần của sự tăng lên này có thể do các yếu tố nguy cơ khác). Những bệnh nhân có nguy cơ loãng xương nên được chăm sóc theo các hướng dẫn lâm sàng hiện tại và chế độ ăn cần bổ sung đủ calci và vitamin D.

Giảm maginesi huyết:

Giảm maginesi huyết nghiêm trọng đã được báo cáo ở các bệnh nhân sử dụng thuốc ức chế bơm proton ít nhất 3 tháng, phần lớn các trường hợp là khoảng 1 năm. Các triệu chứng nghiêm trọng của hạ maginesi huyết như: chóng mặt, co giật, mê sảng, loạn nhịp thất có thể xảy ra nhưng đa số âm thầm và thường bị bỏ qua. Hầu hết bệnh nhân bị ảnh hưởng sẽ hồi phục sau khi bổ sung maginesi và ngừng sử dụng PPIs. Các bệnh nhân phải điều trị kéo dài hoặc sử dụng đồng thời PPIs và digoxin hoặc các thuốc làm giảm maginesi huyết khác (thuốc lợi tiểu,...) nên được xem xét đánh giá nồng độ maginesi huyết trước khi bắt đầu điều trị với PPIs và kiểm tra định kỳ trong quá trình điều trị.

Lupus ban đỏ bán cấp (SCLE):

Thuốc ức chế bơm proton có liên quan đến các trường hợp SCLE nhưng hiếm gặp. Nếu tổn thương xảy ra, đặc biệt là những vùng da tiếp xúc với ánh nắng mặt trời và kèm theo đau khớp bệnh nhân cần đi khám kịp thời và xét xét việc dùng esomeprazol.

Gây trở ngại đến các xét nghiệm:

Mức Chromogranin A (CgA) tăng có thể gây trở ngại cho việc phát hiện các khối u thần kinh nội tiết. Để tránh sự cản trở này, nên ngừng điều trị esomeprazol ít nhất 5 ngày trước khi đo CgA. Nếu nồng độ CgA và gastrin vẫn chưa trở lại ngưỡng tham chiếu sau lần đo ban đầu, các phép đo nên được lặp lại 14 ngày sau khi ngừng điều trị bằng thuốc ức chế bơm proton.

8. Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai và cho con bú:

Phụ nữ mang thai:

Chưa có nghiên cứu đầy đủ khi dùng esomeprazol ở phụ nữ mang thai. Các nghiên cứu dùng esomeprazol trên động vật không cho thấy tác dụng gây hại trực tiếp hoặc gián tiếp đối với sự phát triển của thai nhi cũng như khả năng sinh sản. Dữ liệu nghiên cứu trên phụ nữ mang thai (300-1000 thai phụ) cho thấy esomeprazol không gây dị tật, độc tính trên thai nhi và trẻ sơ sinh. Tuy nhiên, cần thận trọng khi kê đơn esomeprazol cho phụ nữ mang thai.

Phụ nữ cho con bú:

Hiện chưa biết esomeprazol có bài tiết qua sữa mẹ không. Chưa có đủ thông tin về ảnh hưởng của esomeprazol đối với trẻ sơ sinh và trẻ nhỏ. Vì vậy không nên dùng esomeprazol trong suốt thời kỳ cho con bú.

9. Ảnh hưởng của thuốc lên khả năng lái xe, vận hành máy móc:

Một số biểu hiện không phổ biến như chóng mặt, mờ mắt đã được báo cáo sau khi sử dụng esomeprazol. Vì vậy, nếu người bệnh có những biểu hiện trên sau khi sử dụng thuốc thì không nên lái xe, vận hành máy móc.

10. Tương tác, tương kỵ của thuốc:

Tương tác:

Chất ức chế protease: Omeprazol đã được báo cáo có tương tác với các thuốc ức chế protease. Cơ chế của những tương tác này vẫn chưa được biết. Có thể do trong quá trình điều trị với omeprazol, pH dạ dày tăng dẫn đến thay đổi hấp thu các chất ức chế protease. Cơ chế tương tác khác có thể thông qua ức chế CYP2C19.

Atazanavir và nelfinavir: Nồng độ trong huyết thanh giảm đã được ghi nhận khi sử dụng đồng thời với omeprazol và việc sử dụng đồng thời này không được khuyến cáo. Sử dụng đồng thời omeprazol (40 mg một lần mỗi ngày) với atazanavir 300 mg hoặc nelfinavir 100 mg trên người tình nguyện khỏe mạnh dẫn đến giảm đáng kể phơi nhiễm atazanavir (giảm khoảng 75% AUC, Cmax và Cmin). Tăng liều atazanavir lên 400 mg không bù đắp được tác động của omeprazol lên mức phơi nhiễm atazanavir. Việc sử dụng đồng thời omeprazol (20 mg mỗi ngày) với atazanavir 400 mg/ritonavir 100 mg cho những người tình nguyện khỏe mạnh đã làm giảm khoảng 30% phơi nhiễm atazanavir so với phơi nhiễm được quan sát khi dùng atazanavir 300 mg hoặc ritonavir 100 mg mỗi ngày mà không dùng omeprazol 20 mg mỗi ngày. Sử dụng đồng thời omeprazol (40 mg mỗi ngày) làm giảm trung bình AUC, Cmax và Cmin của nelfinavir khoảng 36–39% và AUC, Cmax và Cmin của chất chuyển hóa có hoạt tính được lý M8 đã giảm 75–92%. Do các đặc tính dược lực học, đặc tính dược động học tương tự nhau của omeprazol và esomeprazol, không khuyến cáo dùng đồng thời esomeprazol với atazanavir và chống chỉ định dùng đồng thời esomeprazol và nelfinavir.

Saquinavir (dùng đồng thời với ritonavir): Nồng độ huyết thanh tăng (80–100%) đã được báo cáo khi sử dụng đồng thời với omeprazol (40 mg mỗi ngày). Điều trị bằng omeprazol 20 mg mỗi ngày không ảnh hưởng đến sự phơi nhiễm của darunavir (dùng đồng thời với ritonavir) và amprenavir (dùng đồng thời với ritonavir). Điều trị bằng esomeprazol 20 mg mỗi ngày không ảnh hưởng đến sự phơi nhiễm của amprenavir (có và không dùng đồng thời với ritonavir). Điều trị bằng omeprazol 40 mg mỗi ngày không ảnh hưởng đến sự phơi nhiễm của lopinavir (dùng đồng thời với ritonavir).

Qua các kết quả nghiên cứu và do tính chất dược động học, dược lực học của omeprazol, esomeprazol tương tự nhau nên việc sử dụng đồng thời esomeprazol và atazanavir không được khuyến cáo, chống chỉ định dùng đồng thời esomeprazol và nelfinavir.

Methotrexat: Khi sử dụng đồng thời với các thuốc ức chế bơm proton (PPIs), nồng độ methotrexat tăng đã được báo cáo ở một số bệnh nhân. Khi điều trị bằng methotrexat liều cao việc tạm dừng esomeprazol cần được xem xét.

Tacrolimus: Sử dụng đồng thời esomeprazol đã được báo cáo làm tăng nồng độ tacrolimus huyết thanh. Cần tăng cường theo dõi nồng độ tacrolimus cũng như chức năng thận (độ thanh thải creatinin). Điều chỉnh liều tacrolimus nếu cần.

Các thuốc có độ hấp thu phụ thuộc pH: Ức chế tiết acid dạ dày trong quá trình điều trị với esomeprazol và các thuốc ức chế bơm proton khác (PPIs) có thể làm tăng/giảm hấp thu các thuốc có độ hấp thu phụ thuộc pH. Sử dụng đồng thời có thể làm giảm sự hấp thu các thuốc: ketoconazol, itraconazol, erlotinib và tăng sự hấp thu digoxin trong quá trình điều trị với esomeprazol. Sử dụng đồng thời esomeprazol (20 mg/ngày) và digoxin ở những người khỏe mạnh làm tăng sinh khả dụng

của digoxin khoảng 10% (lên đến 30% ở hai trong số 10 người tham gia nghiên cứu). Độc tính của digoxin hiếm khi được ghi nhận. Tuy nhiên, cần thận trọng khi điều trị với esomeprazol liều cao ở người cao tuổi và nên tăng cường theo dõi nồng độ digoxin.

Các thuốc chuyển hóa qua CYP2C19: Esomeprazol ức chế CYP2C19 – enzym chính chuyển hóa esomeprazol. Vì vậy khi sử dụng đồng thời esomeprazol và các thuốc chuyển hóa qua CYP2C19 như: diazepam, citalopram, imipramine, clomipramine, phenytoin,...nồng độ các thuốc này trong huyết tương có thể tăng lên và cần phải giảm liều. Không có nghiên cứu tương tác in vivo nào được thực hiện với chế độ tiêm tĩnh mạch liều cao (80 mg + 8 mg/h). Tác dụng của esomeprazol lên các thuốc được chuyển hóa bởi CYP2C19 có thể rõ ràng hơn trong chế độ này, bệnh nhân cần được theo dõi chặt chẽ về các tác dụng không mong muốn trong thời gian điều trị tiêm tĩnh mạch 3 ngày.

Diazepam: Dùng đồng thời 30 mg esomeprazol đường uống và diazepam làm giảm 45% độ thanh thải của diazepam.

Phenytoin: Dùng đồng thời 40 mg esomeprazol đường uống và phenytoin làm tăng 13% nồng độ tối thiểu của phenytoin trong huyết tương ở bệnh nhân động kinh. Vì vậy cần theo dõi nồng độ của phenytoin trong huyết tương khi điều trị với esomeprazol.

Variconazole: Sử dụng esomeprazol (40 mg/lần/ngày) làm tăng Cmax và AUC của variconazole tương ứng là 15% và 41%.

Cilostazol: Omeprazol cũng như esomeprazol ức chế CYP2C19, điều trị với omeprazol liều 40 mg trên người khỏe mạnh trong một nghiên cứu cắt ngang làm tăng Cmax và AUC của cilostazol tương ứng 18% và 26% và tăng Cmax, AUC của một chất chuyển hóa hoạt động lần lượt là 29% và 69%.

Warfarin: Sử dụng esomeprazol 40 mg đường uống trên những bệnh nhân đang điều trị với warfarin trong một thử nghiệm lâm sàng cho thấy thời gian đông máu vẫn nằm trong giới hạn cho phép. Tuy nhiên, một số trường hợp tăng INR đã được báo cáo khi sử dụng đồng thời esomeprazol đường uống và warfarin trong quá trình thuốc lưu hành trên thị trường. Khuyến cáo theo dõi tình trạng bệnh nhân khi bắt đầu và kết thúc điều trị esomeprazol nếu sử dụng đồng thời với warfarin.

Cisapride: Trên những người tình nguyện viên khỏe mạnh, việc sử dụng đồng thời esomeprazol 40 mg và cisapride làm tăng 32% diện tích dưới đường cong (AUC) và 31% thời gian bán thải ($T_{1/2}$) của cisapride, tuy nhiên không tăng đáng kể nồng độ đỉnh (Cmax) của cisapride trong huyết tương. Khoảng QT kéo dài hơn một chút sau khi sử dụng cisapride đơn trị, không kéo dài thêm khi dùng cisapride kết hợp esomeprazol.

Clopidogrel: Kết quả từ các nghiên cứu trên người khỏe mạnh cho thấy có tương tác dược lực học/dược động học giữa clopidogrel (liều nạp 300 mg hoặc liều duy trì 75 mg/ngày) và esomeprazol (40 mg/lần/ngày) làm giảm nồng độ chất chuyển hóa có hoạt tính của clopidogrel trung bình 40% và làm giảm tối đa hiệu quả ức chế kết tập tiểu cầu (thông qua thụ thể ADP) trung bình 14%.

Khi clopidogrel được sử dụng cùng với (esomeprazol 20 mg và aspirin 81 mg) so với clopidogrel đơn trị trong một nghiên cứu trên người khỏe mạnh làm giảm gần 40% chất chuyển hóa có hoạt tính của clopidogrel. Tuy nhiên, hiệu quả ức chế kết tập tiểu cầu (thông qua thụ thể ADP) trên những người này giống với nhóm sử dụng clopidogrel đơn trị và nhóm sử dụng kết hợp clopidogrel với (esomeprazol 20 mg và aspirin 81 mg).

Dữ liệu không thống nhất về mối tương quan giữa tương tác dược lực học/dược động học của esomeprazol với các biến cố tim mạch nghiêm trọng đã được báo cáo từ các nghiên cứu quan sát và nghiên cứu lâm sàng. Việc sử dụng đồng thời clopidogrel và esomeprazol không được khuyến cáo.

Các thuốc đã được nghiên cứu không có tương tác liên quan đến lâm sàng:

Amoxicillin hoặc quinidin:

Esomeprazol đã được chứng minh không có ảnh hưởng liên quan đến lâm sàng lên đặc tính dược động học của amoxicillin hoặc quinidin.

Naproxen hoặc rofecoxib:

Các nghiên cứu đánh giá việc dùng đồng thời esomeprazol và naproxen hoặc rofecoxib không phát hiện bất kỳ tương tác dược động học liên quan đến lâm sàng nào trong các nghiên cứu ngắn hạn.

Các thuốc ức chế CYP2C19 và/hoặc CYP3A4: Esomeprazol được chuyển hóa qua CYP2C19, sử dụng đồng thời esomeprazol và một thuốc ức chế CYP3A4, clarithromycin (500 mg x 2 lần/ngày) dẫn đến tăng gấp đôi diện tích dưới đường cong (AUC) của esomeprazol. Voriconazole ức chế cả CYP2C19 và CYP3A4 làm tăng 280% AUC của omeprazol. Hiệu chỉnh liều esomeprazol không yêu cầu thường xuyên trong các trường hợp này. Tuy nhiên, cần xem xét hiệu chỉnh liều trên các bệnh nhân cao tuổi hoặc được chỉ định điều trị kéo dài.

Các thuốc cảm ứng CYP2C19 và/hoặc CYP3A4: các thuốc cảm ứng CYP2C19 hoặc CYP3A4 hoặc cả hai (rifampicin) có thể làm giảm nồng độ của esomeprazol trong huyết thanh do làm tăng chuyển hóa esomeprazol.

Bệnh nhân nhi:

Các nghiên cứu tương tác thuốc chỉ được tiến hành trên người trưởng thành.

Tương kỵ:

Do không có các nghiên cứu về tính tương kỵ của thuốc, không trộn lẫn thuốc này với các thuốc khác.

11. Tác dụng không mong muốn của thuốc:

Đau đầu, đau bụng, táo bón và buồn nôn là các phản ứng bất lợi phổ biến nhất đã được báo cáo trong các thử nghiệm lâm sàng. Không có các phản ứng bất lợi liên quan đến liều dùng được phát hiện.

Tần suất xuất hiện (rất thường gặp $\geq 1/10$; thường gặp $\geq 1/100$ tới $<1/10$; ít gặp $\geq 1/1.000$ tới $<1/100$; hiếm gặp $\geq 1/10.000$ tới $<1/1.000$; rất hiếm $<1/10.000$), chưa xác định: Không thể ước tính từ những dữ liệu có sẵn.

Cơ quan ảnh hưởng	Tần suất	Tác dụng không mong muốn
Rối loạn hệ thống tạo máu và bạch huyết	Hiếm gặp	Giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu
	Rất hiếm	Giảm bạch cầu hạt, giảm hồng cầu-bạch cầu-tiểu cầu
Rối loạn hệ thống miễn dịch	Hiếm gặp	Phản ứng quá mẫn như sốt, phù mạch, phản ứng phản vệ/sốc
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng	Ít gặp	Phù ngoại biên
	Hiếm gặp	Hạ natri huyết
	Chưa xác định	Hạ magesi huyết, hạ magesi huyết nặng có thể liên quan hạ calci huyết, hạ kali huyết
Rối loạn tâm thần	Ít gặp	Mất ngủ
	Hiếm gặp	Kích động, nhầm lẫn, trầm cảm
	Rất hiếm	Ảo giác
Rối loạn hệ thần kinh trung ương	Thường gặp	Đau đầu
	Ít gặp	Chóng mặt buồn ngủ
	Hiếm gặp	Rối loạn vị giác

Cơ quan ảnh hưởng	Tần suất	Tác dụng không mong muốn
Rối loạn thị giác	Ít gặp	Nhìn mờ
Rối loạn thính giác, tiền đình	Ít gặp	Chóng mặt
Rối loạn hô hấp	Hiếm gặp	Co thắt phế quản
Rối loạn tiêu hóa	Thường gặp	Đau bụng, đầy hơi, táo bón, tiêu chảy, buồn nôn, nôn, polyp tuyến tiền liệt lành tính
	Ít gặp	Khô miệng
	Hiếm gặp	Nhiệt miệng, nấm candida đường tiêu hóa
	Chưa xác định	Viêm đại tràng
Rối loạn gan mật	Ít gặp	Tăng enzym gan
	Hiếm gặp	Viêm gan có hoặc không có vàng da
	Rất hiếm	Suy gan, bệnh não gan trên các đối tượng có bệnh lý gan mật trước đó
Rối loạn da và mô dưới da	Thường gặp	Phản ứng tại chỗ tiêm
	Ít gặp	Viêm da, ngứa, phát ban, nổi mề đay
	Hiếm gặp	Rụng tóc, nhạy cảm với ánh sáng
	Rất hiếm	Kích ứng da, hội chứng Steven-Johnson, tiêu thượng bì do nhiễm độc (TEN)
	Chưa xác định	Lupus ban đỏ bán cấp
Rối loạn cơ xương khớp	Ít gặp	Gãy xương hông, cổ tay, cột sống
	Hiếm gặp	Đau khớp, đau cơ
	Rất hiếm	Yếu cơ
Rối loạn thận, tiết niệu	Rất hiếm	Viêm thận kẽ, một số bệnh nhân suy thận đồng thời
Rối loạn hệ thống sinh sản	Rất hiếm	Vú to ở đàn ông
Rối loạn tổng quát	Hiếm gặp	Mệt mỏi, tăng tiết mồ hôi

12. Quá liều và cách xử trí:

Báo cáo về quá liều esomeprazol còn rất hạn chế. Không có thuốc giải độc đặc hiệu cho esomeprazol. Esomeprazol liên kết mạnh với protein huyết tương, vì vậy thẩm tách máu không có tác dụng. Trong trường hợp quá liều, chủ yếu điều trị triệu chứng và hỗ trợ chung.

13. Đặc tính dược lực học :

Nhóm điều trị: Thuốc điều trị rối loạn liên quan đến acid, ức chế bơm proton.
Mã ATC: A02B C05.

Esomeprazol là dạng đồng phân S của omeprazol và làm giảm bài tiết acid dạ dày theo cơ chế tác dụng tại đích thông qua ức chế bơm proton ở tế bào viền của dạ dày. Cả đồng phân R và S của omeprazol đều có hoạt tính được lực học tương tự nhau.

Cơ chế hoạt động:

Esomeprazol là một bazơ yếu được tập trung và chuyển thành dạng có hoạt tính trong môi trường có tính acid mạnh tại tế bào viền của dạ dày, nơi esomeprazol ức chế enzym $H^+K^+-ATPase$ – bơm acid, ức chế dạ dày bài tiết acid cơ bản và cả khi bị kích thích.

Tác dụng dược lý:

Sau 5 ngày uống esomeprazol liều 20 mg và 40 mg, pH dạ dày lớn hơn 4 được duy trì tương ứng trong khoảng thời gian 13 giờ và 17 giờ, trên 24 giờ ở những bệnh nhân trào ngược dạ dày – thực quản có triệu chứng (GERD). Tác dụng là tương tự nhau khi esomeprazol được sử dụng theo đường uống hay đường tiêm, tiêm truyền tĩnh mạch.

Khi tiêm truyền tĩnh mạch esomeprazol liều 80 mg trong hơn 30 phút sau đó tiếp tục tiêm truyền tĩnh mạch liên tục với liều esomeprazol 8 mg/giờ trong 23,5 giờ pH dạ dày lớn hơn 4 và lớn hơn 6 được duy trì trong khoảng thời gian tương ứng là 21 giờ và 11-13 giờ, trên 24 giờ ở người khỏe mạnh.

Làm lành vết loét do viêm thực quản trào ngược điều trị với esomeprazol 40 mg đạt hiệu quả trên khoảng 78% bệnh nhân sau 4 tuần, 93% sau 8 tuần điều trị.

Một nghiên cứu lâm sàng ngẫu nhiên, mù đôi, có sử dụng giả dược bệnh nhân được nội soi xác định có loét xuất huyết tiêu hóa phân loại theo bảng đánh giá Forrest: Forrest Ia, Ib, IIa or IIb (9%, 43%, 38% and 10% tương ứng) ngẫu nhiên nhận được dung dịch tiêm truyền esomeprazol (n=375) và giả dược (n=389). Sau khi được cầm máu sau nội soi, các bệnh nhân nhận được esomeprazol 80 mg tiêm truyền tĩnh mạch hơn 30 phút, tiếp tục tiêm truyền tĩnh mạch 8 mg/giờ hoặc giả dược trong 72 giờ. Sau 72 giờ đầu tiên, tất cả bệnh nhân đều nhận được esomeprazol 40 mg đường uống trong 27 ngày để ức chế tiết acid. Tỷ lệ tái xuất huyết tiêu hóa trong vòng 3 ngày trên nhóm bệnh nhân được điều trị với esomeprazol là 5,9% so với 10,3% trên nhóm dùng giả dược. Sau 30 ngày điều trị, tỷ lệ tái xuất huyết tiêu hóa trên nhóm bệnh nhân được điều trị với esomeprazol là 7,7% so với 13,6% trên nhóm dùng giả dược.

Trong quá trình điều trị với các thuốc ức chế tiết acid, nồng độ gastrin huyết thanh tăng lên, nồng độ CgA cũng tăng do việc giảm tiết acid dạ dày. Mức tăng CgA có thể cản trở chẩn đoán khối u thần kinh nội tiết. Các bằng chứng đã được công bố khuyến cáo dùng sử dụng các thuốc ức chế bơm proton 5 ngày – 2 tuần trước khi xét nghiệm CgA.

Tăng số lượng tế bào ECL có thể liên quan đến tăng nồng độ gastrin huyết thanh đã được ghi nhận ở cả trẻ em và người lớn điều trị dài hạn với esomeprazol đường uống. Tuy nhiên những phát hiện này được coi là không có ý nghĩa lâm sàng.

Trong quá trình điều trị lâu dài với các thuốc ức chế tiết acid, u nang dạ dày xuất hiện với tần suất cao hơn. Những thay đổi này là kết quả của việc giảm tiết acid, tuy nhiên lành tính và có hồi phục.

Giảm acid dạ dày do bất kỳ biện pháp nào bao gồm việc sử dụng thuốc ức chế bơm proton làm tăng số lượng vi khuẩn thường có trong đường tiêu hóa. Điều trị bằng các thuốc ức chế bơm proton có thể làm tăng đáng kể nguy cơ nhiễm khuẩn đường tiêu hóa do *Salmonella*, *Campylobacter*, bệnh nhân nội trú có thể nhiễm *Clostridium difficile*.

Bệnh nhân nhi:

Trong một nghiên cứu đối chứng có sử dụng giả dược (98 bệnh nhân có độ tuổi 1-11 tháng) đã đánh giá hiệu quả, an toàn trên các bệnh nhân có triệu chứng của trào ngược dạ dày thực quản (GERD). Esomeprazol 1 mg/kg x 1 lần/ngày được sử dụng trong 2 tuần (2 giai đoạn nhận mớ), 80 bệnh nhân được sử dụng thêm 4 tuần (mù đôi, giai đoạn kết thúc điều trị). Không có sự khác biệt đáng kể giữa

esomeprazol và giả được ở thời điểm kết thúc điều trị chính đến khi không tiếp tục do các triệu chứng tiếp tục xấu đi.

Trong một nghiên cứu đối chứng (52 bệnh nhân dưới 1 tháng tuổi) hiệu quả, an toàn trên các bệnh nhân có triệu chứng của trào ngược dạ dày thực quản (GERD) đã được đánh giá. Esomeprazol 0,5 mg/kg x 1 lần/ngày được sử dụng tối thiểu trong 10 ngày. Không có sự khác biệt đáng kể giữa esomeprazol và giả được ở thời điểm kết thúc điều trị chính (dựa trên số lần xuất hiện các triệu chứng của GERD).

Kết quả từ các nghiên cứu nhi khoa cho thấy rằng 0,5 mg/kg và 1,0 mg/kg esomeprazol ở trẻ dưới 1 tháng tuổi và 1-11 tháng tuổi, tương ứng làm giảm tỷ lệ phần trăm thời gian mà pH trong thực quản <4.

Dữ liệu an toàn ở trẻ em tương tự người lớn.

Trong 1 nghiên cứu trên trẻ em (1-17 tuổi) bị GERD điều trị PPIs kéo dài, 61% trẻ em tăng sinh tế bào ELC nhưng không có ý nghĩa lâm sàng và không có tiến triển của viêm dạ dày, khối u thần kinh nội tiết.

14. Đặc tính dược động học:

Phân bố: Thể tích phân bố của esomeprazol ở trạng thái ổn định trên người khỏe mạnh khoảng 0,22 L/kg thể trọng cơ thể. Esomeprazol liên kết với protein huyết tương khoảng 97%.

Chuyển hóa: Esomeprazol được chuyển hóa hoàn toàn bởi hệ thống P450. Quá trình chuyển hóa chính của esomeprazol qua enzym CYP2C19 tạo thành các chất chuyển hóa hydroxy và desmethyl của esomeprazol. Phần còn lại được chuyển hóa qua CYP3A4, tạo thành esomeprazol sulfon – chất chuyển hóa chính trong huyết tương.

Thải trừ: Các thông số dưới đây phản ánh được động học ở những người có chức năng enzym CYP2C19 bình thường:

Độ thanh thải huyết tương tổng khoảng 17 l/giờ sau khi dùng liều duy nhất và khoảng 9 l/giờ sau khi dùng nhắc lại. Thời gian bán thải trong huyết tương khoảng 1,3 giờ sau khi dùng liều lặp lại 1 lần mỗi ngày.

Esomeprazol được thải trừ hoàn toàn khỏi huyết tương giữa các liều mà không có sự tích lũy sử dụng thuốc 1 lần/ngày.

Các chất chuyển hóa chính của esomeprazol không có tác dụng lên bài tiết acid ở dạ dày. Gần 80% liều dùng esomeprazol đường uống được thải trừ qua nước tiểu dưới dạng chất chuyển hóa, phần còn lại được thải trừ qua phân. Ít hơn 1% thuốc chưa chuyển hóa được phát hiện trong nước tiểu.

Tuyến tính/phi tuyến tính: Diện tích dưới đường cong (AUC) tăng lên khi sử dụng lặp lại esomeprazol. Sự tăng này phụ thuộc vào liều dùng, kết quả là mối quan hệ phi tuyến tính liều dùng – AUC sau khi dùng lặp lại esomeprazol. Sự phụ thuộc thời gian và liều dùng này có thể do giảm chuyển hóa bước 1 và hệ số thanh thải do esomeprazol hoặc chất chuyển hóa dạng sulfon của nó ức chế CYP2C19.

Sau khi tiêm tĩnh mạch liều lặp lại 40 mg, nồng độ đỉnh trong huyết tương xấp xỉ 13,6 micromol/l. Nồng độ đỉnh trong huyết tương sau khi dùng liều tương ứng theo đường uống là 4,6 micromol/l. Một sự tăng nhỏ (khoảng 30%) tổng phơi nhiễm có thể được quan sát sau khi sử dụng đường tĩnh mạch so với đường uống.

Có sự gia tăng tuyến tính liều dùng - tổng mức phơi nhiễm sau khi tiêm tĩnh mạch esomeprazol dưới dạng tiêm truyền tĩnh mạch trong 30 phút (40 mg, 80 mg hoặc 120 mg), sau đó là truyền liên tục (4 mg/giờ hoặc 8 mg/giờ) trong 23,5 giờ.

Các nhóm bệnh nhân đặc biệt:

Người chuyển hóa kém:

Khoảng $2,9 \pm 1,5\%$ dân số thiếu enzym CYP2C19 chức năng và được gọi là những người chuyển hóa kém. Ở những người này, sự chuyển hóa của esomeprazol có thể chủ yếu được xúc tác bởi CYP3A4. Sau khi dùng lặp lại một lần mỗi ngày 40 mg esomeprazol đường uống, tổng mức phơi nhiễm trung bình ở những người chuyển hóa kém cao hơn xấp xỉ 100% so với những người có enzym CYP2C19 chức năng (những người chuyển hóa bình thường). Nồng độ đỉnh trung bình trong huyết tương tăng khoảng 60%. Sự khác biệt tương tự đã được thấy đối với việc tiêm tĩnh mạch esomeprazol. Những phát hiện này không có ý nghĩa đối với vị trí dùng của esomeprazol.

Giới tính:

Sau một liều uống duy nhất 40 mg esomeprazol, tổng mức phơi nhiễm trung bình ở nữ cao hơn khoảng 30% so với nam. Không có sự khác biệt về giới tính sau khi dùng lặp lại một lần mỗi ngày. Sự khác biệt tương tự đã được quan sát thấy khi tiêm tĩnh mạch esomeprazol. Những phát hiện này không có ý nghĩa đối với vị trí sử dụng của esomeprazol.

Suy gan:

Sự chuyển hóa của esomeprazol ở bệnh nhân rối loạn chức năng gan nhẹ đến trung bình có thể bị suy giảm. Tỷ lệ chuyển hóa giảm ở những bệnh nhân bị rối loạn chức năng gan nghiêm trọng dẫn đến tổng mức phơi nhiễm esomeprazol tăng gấp đôi. Do đó, không nên vượt quá liều tối đa 20 mg ở bệnh nhân GERD bị rối loạn chức năng nghiêm trọng. Đối với bệnh nhân bị loét chảy máu và suy gan nặng, sau liều bolus ban đầu là 80 mg, một liều tiêm truyền tĩnh mạch liên tục tối đa 4 mg/h trong 71,5 giờ có thể đủ. Esomeprazol hoặc các chất chuyển hóa chính của nó không cho thấy bất kỳ xu hướng tích lũy nào khi dùng một lần mỗi ngày.

Suy thận:

Không có nghiên cứu nào được thực hiện trên bệnh nhân suy giảm chức năng thận. Vì thận chịu trách nhiệm bài tiết các chất chuyển hóa của esomeprazol nhưng không thải trừ hợp chất gốc, nên sự chuyển hóa của esomeprazol dự kiến sẽ không bị thay đổi ở những bệnh nhân bị suy giảm chức năng thận.

Người già:

Chuyển hóa esomeprazol không thay đổi đáng kể ở người già (71 – 80 tuổi).

Bệnh nhân nhi:

Trong một nghiên cứu ngẫu nhiên, nhãn mở, đa quốc gia, liều lặp lại, esomeprazol được tiêm một lần mỗi ngày trong 3 phút trong 4 ngày. Nghiên cứu trên tổng số 59 bệnh nhi từ 0 đến 18 tuổi, trong đó 50 bệnh nhân (7 trẻ ở nhóm 1 đến 5 tuổi) đã hoàn thành nghiên cứu và được đánh giá về được động học của esomeprazol.

Bảng dưới đây mô tả phơi nhiễm toàn thân với esomeprazol sau khi tiêm tĩnh mạch dưới dạng tiêm tĩnh mạch trong 3 phút ở bệnh nhân nhi và người lớn khỏe mạnh. Liều 20 mg cho người lớn được tiêm truyền tĩnh mạch trong 30 phút. $C_{ss, max}$ được đo 5 phút sau khi truyền ở tất cả các nhóm trẻ em và 7 phút sau khi truyền ở người lớn với liều 40 mg, và sau khi ngừng truyền ở người lớn với liều 20 mg.

Nhóm tuổi	Nhóm liều dùng	AUC ($\mu\text{mol}\cdot\text{h/l}$)	$C_{ss, max}$ ($\mu\text{mol/l}$)
0-1 tháng*	0,5 mg/kg (n=6)	7,5 (4,5-20,5)	3,7 (2,7-5,8)
1-11 tháng*	1,0 mg/kg (n=6)	10,5 (4,5-22,2)	8,7 (4,5-14,0)
1-5 tuổi	10 mg (n=7)	7,9 (2,9-16,6)	9,4 (4,4-17,2)
6-11 tuổi	10 mg (n=8)	6,9 (3,5-10,9)	5,6 (3,1-13,2)
	20 mg (n=8)	14,4 (7,2-42,3)	8,8 (3,4-29,4)
	20 mg (n=6)**	10,1 (7,2-13,7)	8,1 (3,4-29,4)

12-17 tuổi	20 mg (n=6)	8,1 (4,7-15,9)	7,1 (4,8-9,0)
	40 mg (n=8)	17,6 (13,1-19,8)	10,5 (7,8-14,2)
Người lớn	20 mg (n=22)	5,1 (1,5-11,8)	3,9 (1,5-6,7)
	40 mg (n=41)	12,6 (4,8-21,7)	8,5 (5,4-17,9)

* Bệnh nhân ở nhóm tuổi từ 0 đến 1 tháng được định nghĩa là bệnh nhân có tuổi hiệu chỉnh là ≥ 32 tuần tuổi và < 44 tuần tuổi hoàn chỉnh, trong đó tuổi hiệu chỉnh là tổng của tuổi thai và tuổi sau khi sinh trong các tuần hoàn chỉnh. Một bệnh nhân trong nhóm tuổi từ 1 đến 11 tháng có tuổi hiệu chỉnh là ≥ 44 tuần hoàn chỉnh.

** Hai bệnh nhân bị loại trừ, 1 người rất có thể là chuyển hóa kém CYP2C19 và 1 người đang điều trị đồng thời với chất ức chế CYP3A4

Dự đoán dựa trên mô hình chỉ ra rằng $C_{ss, max}$ sau khi dùng esomeprazol dưới dạng tiêm truyền tĩnh mạch 10 phút, 20 phút và 30 phút sẽ giảm trung bình tương ứng 37% tới 49%, 54% tới 66% và 61% tới 72% trên tất cả các nhóm tuổi và nhóm liều dùng so với khi liều dùng được sử dụng dưới dạng một mũi tiêm tĩnh mạch 3 phút.

15. Quy cách đóng gói:

Hộp 01 lọ thuốc bột đông khô pha tiêm kèm theo tờ hướng dẫn sử dụng thuốc.

16. Điều kiện bảo quản: Nơi khô, dưới 30°C, tránh ánh sáng.

17. Hạn dùng: 24 tháng kể từ ngày sản xuất.

18. Tiêu chuẩn chất lượng: Tiêu chuẩn cơ sở.

19. Tên, địa chỉ của cơ sở sản xuất:

Công ty cổ phần Dược phẩm Trung ương I - Pharbaco
160 Tôn Đức Thắng - Hàng Bột - Đống Đa - Hà Nội
Điện thoại: 024 - 38454561; 024 - 38454562 Fax: 024 - 38237460
Sản xuất tại: Thạch Lỗi - Thanh Xuân - Sóc Sơn - Hà Nội.