

Rx: Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

## HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG

1. Tên thuốc: ENNESVIR

2. Các dấu hiệu lưu ý và khuyến cáo khi dùng thuốc:

“Đề xa tầm tay trẻ em”

“Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng”

Thông báo ngay cho bác sỹ hoặc dược sỹ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc”.

3. Thành phần công thức thuốc

THÀNH PHẦN	HÀM LƯỢNG
Esomeprazole (Dưới dạng Esomeprazole pellets 8,5 %)	10 mg
Tá dược: PVP K30, Talc, Đường trắng, Gôm Xanthan	

4. Dạng bào chế: Thuốc cốm pha hỗn dịch.

Mô tả: Thuốc cốm bột màu đỏ, thuốc cốm phải khô, đồng đều về kích thước hạt, không có hiện tượng hút ẩm, không bị mềm và biến màu.

5. Chỉ định

– Trẻ em 1 -11 tuổi:

Bệnh trào ngược dạ dày thực quản (GERD)

+ Điều trị viêm thực quản do trào ngược ăn mòn đã được chứng minh bằng nội soi.

+ Điều trị triệu chứng bệnh trào ngược dạ dày thực quản (GERD)

– Trẻ em trên 4 tuổi:

Phối hợp với kháng sinh trong điều trị loét tá tràng do *Helicobacter pylori*.

– Người lớn và thanh thiếu niên từ 12 tuổi:

Bệnh trào ngược dạ dày thực quản (GERD)

+ Điều trị viêm thực quản do trào ngược ăn mòn.

+ Điều trị dài hạn bệnh nhân bị viêm thực quản đã lành để ngăn ngừa tái phát.

+ Điều trị triệu chứng bệnh trào ngược dạ dày thực quản (GERD)

Phối hợp với kháng sinh trong điều trị loét tá tràng do *Helicobacter pylori*.

– ENNESVIR có thể được sử dụng cho những bệnh nhân gặp khó khăn trong việc uống viên nén.

6. Cách dùng, liều dùng

Liều dùng:

– Trẻ em 1 -11 tuổi, cân nặng  $\geq 10$  kg:

Bệnh trào ngược dạ dày thực quản (GERD)

+ Điều trị viêm thực quản do trào ngược ăn mòn đã được chứng minh bằng nội soi.

- Cân nặng  $\geq 10$  kg  $\rightarrow$   $< 20$  kg: 10 mg  $\times$  1 lần/ngày trong 8 tuần.

- Cân nặng  $\geq 20$  kg: 10 mg hoặc 20 mg  $\times$  1 lần/ngày trong 8 tuần.

+ Điều trị triệu chứng bệnh trào ngược dạ dày thực quản (GERD)

- 10 mg  $\times$  1 lần/ngày trong tối đa 8 tuần.

Lưu ý: Liều trên 1 mg/kg/ngày chưa được nghiên cứu.

- **Trẻ em trên 4 tuổi:**

+ *Điều trị loét tá tràng do Helicobacter pylori.*

Khi lựa chọn liệu pháp kết hợp thích hợp, cần xem xét hướng dẫn chính thức của quốc gia, vùng và địa phương về sự đề kháng của vi khuẩn, thời gian điều trị (thông thường là 7 ngày nhưng đôi khi có thể lên tới 14 ngày), và cách dùng thuốc kháng khuẩn thích hợp. Quá trình điều trị cần được theo dõi bởi cán bộ y tế.

*Khuyến cáo:*

Cân nặng	Liều dùng
< 30 kg	Kết hợp với 2 kháng sinh: Dùng đồng thời ENNESVIR (10 mg), amoxicillin 25 mg/kg cân nặng và clarithromycin 7,5 mg/kg cân nặng 2 lần/ngày trong 1 tuần.
30 – 40 kg	Kết hợp với hai kháng sinh: Dùng đồng thời ENNESVIR (20 mg), amoxicillin 750 mg và clarithromycin 7,5 mg/kg cân nặng 2 lần/ngày trong 1 tuần.
> 40 kg	Kết hợp với hai kháng sinh: Dùng đồng thời ENNESVIR 20 mg, amoxicillin 1 g và clarithromycin 500 mg, 2 lần/ngày trong 1 tuần.

- **Trẻ dưới 1 tuổi:**

Kinh nghiệm điều trị với esomeprazole ở trẻ < 1 tuổi còn hạn chế do đó không khuyến cáo sử dụng thuốc cho nhóm tuổi này.

- **Người lớn và thanh thiếu niên từ 12 tuổi:**

Bệnh trào ngược dạ dày thực quản (GERD)

+ Điều trị viêm thực quản do trào ngược ăn mòn: 40 mg × 1 lần/ngày trong 4 tuần. Nên điều trị thêm 4 tuần nữa cho bệnh nhân viêm thực quản chưa được chữa lành hay vẫn còn triệu chứng dai dẳng.

+ Điều trị dài hạn bệnh nhân bị viêm thực quản đã lành để ngăn ngừa tái phát: 20 mg × 1 lần/ngày.

+ Điều trị triệu chứng bệnh trào ngược dạ dày thực quản (GERD): 20 mg × 1 lần/ngày ở bệnh nhân không bị viêm thực quản. Nếu không kiểm soát được triệu chứng sau 4 tuần, bệnh nhân nên được thăm dò cận lâm sàng kỹ hơn để xác định chẩn đoán. Khi đã hết triệu chứng, có thể duy trì sự kiểm soát triệu chứng với liều 20 mg × 1 lần/ngày. Ở những bệnh nhân trào ngược dạ dày thực quản (GERD) đang sử dụng NSAID có nguy cơ phát triển loét dạ dày tá tràng, không khuyến cáo kiểm soát các triệu chứng bằng chế độ điều trị khi cần thiết.

Phối hợp với kháng sinh trong điều trị loét tá tràng do *Helicobacter pylori*:

+ Chữa lành loét dạ dày do dùng thuốc NSAID: Liều thông thường 20 mg × 1 lần/ngày. Thời gian điều trị là 4 – 8 tuần.

+ Phòng ngừa loét dạ dày và loét dạ dày tá tràng do dùng thuốc NSAID ở bệnh nhân có nguy cơ: 20 mg × 1 lần/ngày.

+ Điều trị hội chứng Zollinger Ellison: Liều lượng đầu khuyến cáo là 40 mg × 2 lần/ngày. Sau đó điều chỉnh liều theo đáp ứng của từng bệnh nhân và tiếp tục điều trị khi không còn chỉ định về mặt lâm sàng. Các dữ liệu lâm sàng cho thấy phần lớn

bệnh nhân được kiểm soát với Esomeprazole liều từ 80 – 160 mg/ngày. Khi liều dùng hằng ngày lớn hơn 80 mg, nên chia liều dùng thành 2 lần/ngày.

**Đối tượng đặc biệt:**

– **Suy thận:**

Không cần điều chỉnh liều ở bệnh nhân suy giảm chức năng thận. Do kinh nghiệm ở bệnh nhân suy thận nặng còn hạn chế, những bệnh nhân này cần thận trọng khi điều trị.

– **Suy gan:**

Không cần điều chỉnh liều ở bệnh nhân suy gan nhẹ đến trung bình. Đối với bệnh nhân  $\geq 12$  tuổi bị suy gan nặng, không nên dùng quá liều tối đa 20 mg. Đối với trẻ em từ 1-11 tuổi bị suy gan nặng không nên dùng quá liều tối đa 10 mg.

– **Người cao tuổi:**

Không cần điều chỉnh liều ở người cao tuổi.

**Cách dùng:**

– Đối với liều 10 mg, đổ gói 10 mg vào ly có chứa 15 ml nước. Đối với liều 20 mg, đổ 2 gói 10 mg vào ly có chứa 30 ml nước (Không sử dụng nước có ga). Khuấy các thành phần cho đến khi hạt đã được phân tán và để trong vài phút để ổn định. Khuấy lại một lần nữa và uống trong vòng 30 phút. Các hạt không được nhai hoặc nghiền nát. Tráng sạch với 15 ml nước để thu được tất cả các hạt.

– Đối với bệnh nhân đặt ống thông mũi-dạ dày hoặc đặt ống thông dạ dày:

1. Đối với liều 10 mg, đổ gói 10 mg vào 15 ml nước (Không sử dụng nước có ga).

2. Đối với liều 20 mg, đổ 2 gói 10 mg vào 30 ml nước (Không sử dụng nước có ga).

3. Khuấy đều.

4. Để trong vài phút cho ổn định.

5. Khuấy lại.

6. Hút hỗn dịch vào một ống tiêm.

7. Tiêm qua ống ruột, cỡ 6 của Pháp hoặc lớn hơn, vào dạ dày trong vòng 30 phút sau khi pha.

8. Đổ đầy ống tiêm với 15 ml nước cho liều 10 mg và 30 ml cho liều 20 mg.

9. Lắc và xả hết chất còn sót lại từ ống ruột vào dạ dày.

**7. Chống chỉ định**

– Quá mẫn với Esomeprazole, phân nhóm benzimidazol hoặc bất kỳ thành phần nào của thuốc. Không nên sử dụng Esomeprazole đồng thời với nelfinavir.

**8. Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc**

– Khi có sự hiện diện của bất kỳ triệu chứng báo động nào (ví dụ giảm cân đáng kể không chú ý, nôn mửa tái phát, khó nuốt, nôn ra máu hoặc đi ngoài phân đen) và khi nghi ngờ hoặc xuất hiện loét dạ dày, nên loại trừ bệnh lý ác tính, vì điều trị bằng ENNESVIR có thể làm giảm các triệu chứng và làm chậm trễ việc chẩn đoán.

– Bệnh nhân điều trị dài hạn (đặc biệt là những bệnh nhân điều trị hơn một năm) nên được theo dõi thường xuyên. Điều trị dài hạn nên được chỉ định ở người lớn và thanh thiếu niên (12 tuổi trở lên).

- Bệnh nhân đang điều trị theo chế độ khi cần thiết nên được hướng dẫn liên hệ với bác sĩ nếu các triệu chứng thay đổi về đặc điểm. Điều trị theo chế độ khi cần thiết chưa được nghiên cứu ở trẻ em và do đó không được khuyến cáo ở nhóm bệnh nhân này.
- Khi kê đơn esomeprazole để diệt trừ *Helicobacter pylori*, các tương tác thuốc có thể xảy ra đối với tất cả các thành phần trong liệu pháp bộ ba nên được xem xét. Clarithromycin là một chất ức chế mạnh CYP3A4 và do đó chống chỉ định và tương tác đối với clarithromycin nên được xem xét khi điều trị bộ ba được sử dụng ở những bệnh nhân đồng thời dùng các thuốc khác được chuyển hóa qua CYP3A4, chẳng hạn như cisaprid.
- Điều trị bằng thuốc ức chế bơm proton có thể dẫn đến tăng nhẹ nguy cơ nhiễm trùng đường tiêu hóa như *Salmonella* và *Campylobacter*.
- Esomeprazole, như tất cả các loại thuốc ngăn chặn acid, có thể làm giảm hấp thu vitamin B12 (cyanocobalamin) do giảm hoặc achlorhydria. Điều này nên được cân nhắc ở những bệnh nhân thiếu vitamin B12 hoặc có nguy cơ giảm hấp thu vitamin B12 khi điều trị dài.
- Hạ kali máu nghiêm trọng đã được báo cáo ở những bệnh nhân được điều trị bằng thuốc ức chế bơm proton (PPI) như esomeprazole trong ít nhất ba tháng và trong hầu hết các trường hợp là một năm. Có thể xảy ra các biểu hiện nghiêm trọng của hạ canxi máu như mệt mỏi, khó chịu, mê sảng, co giật, chóng mặt và loạn nhịp thất nhưng chúng có thể bắt đầu ngấm ngấm và không được chú ý. Ở hầu hết các bệnh nhân bị ảnh hưởng, hạ kali máu được cải thiện sau khi thay thế magie và ngừng PPI.
- Đối với những bệnh nhân điều trị kéo dài hoặc những người dùng PPI với digoxin hoặc các thuốc có thể gây hạ canxi huyết (ví dụ như thuốc lợi tiểu), các chuyên gia y tế nên cân nhắc đo mức magie trước khi bắt đầu điều trị PPI và định kỳ trong quá trình điều trị.
- Thuốc ức chế bơm proton, đặc biệt nếu sử dụng với liều lượng cao và trong thời gian dài (> 1 năm), có thể làm tăng nhẹ nguy cơ gãy xương hông, cổ tay và cột sống, chủ yếu ở người cao tuổi hoặc có các yếu tố nguy cơ đã được công nhận khác. Các nghiên cứu quan sát cho thấy rằng thuốc ức chế bơm proton có thể làm tăng 10-40% nguy cơ gãy xương nói chung. Một số sự gia tăng này có thể là do các yếu tố nguy cơ khác. Bệnh nhân có nguy cơ loãng xương nên được chăm sóc theo các hướng dẫn lâm sàng hiện hành và họ phải được bổ sung đầy đủ vitamin D và canxi.
- Thuốc ức chế bơm proton có liên quan đến các trường hợp SCLE rất hiếm gặp. Nếu các tổn thương xảy ra, đặc biệt là ở những vùng da tiếp xúc với ánh nắng mặt trời và nếu kèm theo đau khớp, bệnh nhân nên đi khám kịp thời và chuyên gia y tế nên cân nhắc việc ngừng ENNESVIR. SCLE sau khi điều trị trước đó bằng thuốc ức chế bơm proton có thể làm tăng nguy cơ mắc bệnh SCLE với các thuốc ức chế bơm proton khác.
- Không khuyến cáo dùng đồng thời esomeprazole với atazanavir. Nếu việc kết hợp atazanavir với thuốc ức chế bơm proton được đánh giá là không thể tránh khỏi, khuyến cáo theo dõi lâm sàng chặt chẽ kết hợp với việc tăng liều atazanavir lên 400 mg với 100 mg ritonavir; Không được vượt quá 20 mg esomeprazole.

- Esomeprazole là một chất ức chế CYP2C19. Khi bắt đầu hoặc kết thúc điều trị bằng esomeprazole, 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 esomeprazole. Sự liên quan lâm sàng của tương tác này là không chắc chắn. Để phòng ngừa, không khuyến khích sử dụng đồng thời esomeprazole và clopidogrel.
- Khi kê đơn esomeprazole để điều trị theo chế độ khi cần thiết, nên xem xét các tác động đối với tương tác với các thuốc khác do nồng độ esomeprazole trong huyết tương dao động.
- Các phản ứng có hại nghiêm trọng trên da (SCAR) như ban đỏ đa dạng (EM), hội chứng Stevens-Johnson (SJS), hoại tử biểu bì nhiễm độc (TEN) và phản ứng thuốc với tăng bạch cầu ái toan và các triệu chứng toàn thân (DRESS), có thể đe dọa tính mạng, đã được báo cáo rất hiếm khi liên quan đến điều trị esomeprazole.
- Bệnh nhân nên được thông báo về các dấu hiệu và triệu chứng của phản ứng da nghiêm trọng EM / SJS / TEN / DRESS và nên đến gặp bác sĩ ngay lập tức khi quan sát thấy bất kỳ dấu hiệu hoặc triệu chứng chỉ định nào.
- Nên ngừng sử dụng esomeprazole ngay lập tức khi có các dấu hiệu và triệu chứng của phản ứng da nghiêm trọng và cần được chăm sóc y tế bổ sung / theo dõi chặt chẽ nếu cần.
- Sản phẩm thuốc này có chứa đường trắng. Bệnh nhân bị rối loạn di truyền hiếm gặp như không dung nạp fructose, kém hấp thu glucose-galactose hoặc thiếu hụt sucrase-isomaltase không nên dùng thuốc này.
- Mức Chromogranin A (CgA) tăng có thể gây trở ngại cho việc điều tra các khối u thần kinh nội tiết. Để tránh điều này, nên ngừng điều trị esomeprazole ít nhất 5 ngày trước khi đo CgA (xem phần 5.1). 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.

## **9. Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai và cho con bú**

### *Phụ nữ có thai*

Chưa có đủ dữ liệu lâm sàng về việc dùng ENNESVIR trên phụ nữ có thai. Khi dùng hỗn hợp đồng phân racemic của omeprazole, dữ liệu trên số lượng lớn phụ nữ có thai có dùng thuốc từ các nghiên cứu dịch tễ chứng tỏ thuốc không gây dị tật hoặc độc tính trên bào thai. Các nghiên cứu esomeprazole trên động vật không cho thấy thuốc có ảnh hưởng trực tiếp và gián tiếp đến sự phát triển của phôi/thai nhi. Các nghiên cứu trên động vật với hỗn hợp racemic cũng không cho thấy có ảnh hưởng trực tiếp hay gián tiếp đến tình trạng mang thai, sự sinh nở hoặc sự phát triển sau sinh. Nên thận trọng khi sử dụng cho phụ nữ có thai.

### *Phụ nữ cho con bú*

Người ta chưa biết Esomeprazole có tiết qua sữa mẹ hay không. Không có đủ thông tin về tác dụng của esomeprazole ở trẻ sơ sinh/trẻ nhỏ. Vì vậy không nên dùng ENNESVIR trong khi cho con bú.

### *Khả năng sinh sản*

Các nghiên cứu trên động vật với hỗn hợp racemic omeprazole, được dùng bằng đường uống không cho thấy tác dụng đối với khả năng sinh sản.

#### **10. Ảnh hưởng của thuốc lên khả năng lái xe và vận hành máy móc**

Esomeprazole có ảnh hưởng nhỏ đến khả năng lái xe và sử dụng máy móc. Các phản ứng có hại như chóng mặt (không phổ biến) và mờ mắt (hiếm gặp) đã được báo cáo. Nếu bị ảnh hưởng bệnh nhân không nên lái xe và vận hành máy móc.

#### **11. Tương tác, tương kỵ của thuốc**

##### Ảnh hưởng của esomeprazole đến dược động học của các sản phẩm thuốc khác

###### *Chất ức chế protease*

Omeprazole đã được báo cáo là tương tác với một số chất ức chế protease. Tầm quan trọng lâm sàng và cơ chế đằng sau những tương tác được báo cáo này không phải lúc nào cũng được biết. Tăng pH dạ dày trong khi điều trị bằng omeprazole có thể làm thay đổi sự hấp thu của các chất ức chế protease. Các cơ chế tương tác có thể có khác là thông qua sự ức chế CYP2C19.

Đối với atazanavir và nelfinavir, nồng độ thuốc trong huyết thanh đã giảm khi dùng cùng với omeprazole và không khuyến cáo dùng đồng thời. Sử dụng đồng thời omeprazole (40 mg × 1 lần / ngày) với atazanavir 300 mg / ritonavir 100 mg cho người tình nguyện khỏe mạnh dẫn đến giảm đáng kể phơi nhiễm atazanavir (giảm khoảng 75% AUC,  $C_{\text{tối đa}}$  và  $C_{\text{tối thiểu}}$ ). Tăng liều atazanavir lên 400 mg không bù đắp được tác động của omeprazole khi tiếp xúc với atazanavir. Việc sử dụng đồng thời omeprazole (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 mức phơi nhiễm được quan sát với atazanavir 300 mg / ritonavir 100 mg mỗi ngày mà không omeprazole 20 mg mỗi ngày. Sử dụng đồng thời omeprazole (40 mg mỗi ngày) làm giảm trung bình AUC,  $C_{\text{max}}$  và  $C_{\text{min}}$  của nelfinavir 36-39% và AUC trung bình,  $C_{\text{max}}$  và  $C_{\text{min}}$  đối với chất chuyển hóa có hoạt tính dược lý M8 giảm 75-92%. Do các tác dụng dược lực học và đặc tính dược động học tương tự nhau của omeprazole và esomeprazole, không khuyến cáo dùng đồng thời esomeprazole và atazanavir và chống chỉ định dùng đồng thời esomeprazole và nelfinavir.

Đối với saquinavir (với ritonavir đồng thời), nồng độ trong huyết thanh tăng (80-100%) đã được báo cáo khi điều trị đồng thời với omeprazole (40 mg mỗi ngày). Điều trị bằng omeprazole 20 mg mỗi ngày không ảnh hưởng đến sự phơi nhiễm của darunavir (với ritonavir đồng thời) và amprenavir (với ritonavir đồng thời). Điều trị bằng esomeprazole 20 mg mỗi ngày không ảnh hưởng đến sự phơi nhiễm của amprenavir (có và không dùng đồng thời với ritonavir). Điều trị bằng omeprazole 40 mg mỗi ngày không ảnh hưởng đến sự phơi nhiễm của lopinavir (với ritonavir đồng thời)

###### *Methotrexate*

Khi dùng cùng với PPI, nồng độ methotrexate đã được báo cáo là tăng ở một số bệnh nhân. Khi sử dụng methotrexate liều cao, có thể cần cân nhắc việc ngừng tạm thời esomeprazole.

###### *Tacrolimus*

Dùng đồng thời esomeprazole đã được báo cáo là làm tăng nồng độ tacrolimus trong huyết thanh. Cần tiến hành theo dõi nồng độ tacrolimus cũng như chức năng thận (độ thanh thải creatinin) và điều chỉnh liều lượng tacrolimus nếu cần.

*Các sản phẩm thuốc có độ hấp thụ phụ thuộc vào độ pH*

Ức chế acid dạ dày trong khi điều trị bằng esomeprazole và các PPI khác có thể làm giảm hoặc tăng sự hấp thu của các sản phẩm thuốc có độ hấp thụ phụ thuộc vào pH dạ dày. Cũng như các sản phẩm thuốc khác làm giảm acid trong dạ dày, sự hấp thu của các sản phẩm thuốc như ketoconazole, itraconazole và erlotinib có thể giảm và sự hấp thu của digoxin có thể tăng lên trong khi điều trị bằng esomeprazole. Điều trị đồng thời với omeprazole (20 mg mỗi ngày) và digoxin ở những người khỏe mạnh làm tăng sinh khả dụng của digoxin lên 10% (lên đến 30% ở hai trong số mười đối tượng). Độc tính của Digoxin hiếm khi được báo cáo. Tuy nhiên, cần thận trọng khi dùng esomeprazole ở liều cao ở bệnh nhân cao tuổi. Sau đó cần tăng cường giám sát thuốc điều trị digoxin.

*Các sản phẩm thuốc được chuyển hóa bởi CYP2C19*

Esomeprazole ức chế CYP2C19, enzyme chuyển hóa chính của esomeprazole. Do đó, khi esomeprazole được kết hợp với các sản phẩm thuốc được chuyển hóa bởi CYP2C19, chẳng hạn như diazepam, citalopram, imipramine, clomipramine, phenytoin, v.v., nồng độ trong huyết tương của các sản phẩm thuốc này có thể tăng lên và có thể cần giảm liều. Điều này cần được đặc biệt xem xét khi kê toa esomeprazole để điều trị theo yêu cầu.

*Diazepam*

Dùng đồng thời 30 mg esomeprazole làm giảm 45% độ thanh thải của diazepam cơ chất CYP2C19.

*Phenytoin*

Dùng đồng thời 40 mg esomeprazole làm tăng 13% nồng độ đáy của phenytoin trong huyết tương ở bệnh nhân động kinh. Khuyến cáo theo dõi nồng độ phenytoin trong huyết tương khi điều trị bằng esomeprazole được đưa vào hoặc ngừng điều trị.

*Voriconazole*

Omeprazole (40 mg × 1 lần / ngày) làm tăng voriconazole (một chất nền CYP2C19)  $C_{max}$  và  $AUC_{\tau}$  tương ứng lên 15% và 41%.

*Cilostazol*

Omeprazole cũng như esomeprazole hoạt động như chất ức chế CYP2C19. Omeprazole, được dùng với liều 40 mg cho đối tượng khỏe mạnh trong một nghiên cứu chéo, đã làm tăng  $C_{max}$  và AUC của cilostazol lần lượt là 18% và 26%, và một trong các chất chuyển hóa có hoạt tính của nó tương ứng là 29% và 69%.

*Cisapride*

Ở những người tình nguyện khỏe mạnh, dùng đồng thời 40 mg esomeprazole và cisapride làm tăng 32% diện tích dưới đường cong nồng độ thời gian trong huyết tương (AUC) và kéo dài thời gian bán thải 31% ( $t_{1/2}$ ) nhưng không tăng đáng kể ở nồng độ đỉnh cisaprid trong huyết tương. Khoảng QTc hơi kéo dài quan sát được sau khi chỉ dùng cisaprid, không kéo dài thêm khi cisaprid được kết hợp với esomeprazol.

*Warfarin*

Dùng đồng thời 40 mg esomeprazole cho bệnh nhân điều trị bằng warfarin trong một thử nghiệm lâm sàng cho thấy thời gian đông máu nằm trong phạm vi được chấp nhận. Tuy nhiên, sau khi tiếp thị, một số trường hợp cá biệt tăng INR có ý nghĩa lâm sàng đã được báo cáo trong khi điều trị đồng thời. Khuyến cáo theo dõi khi bắt đầu và kết thúc điều trị đồng thời với esomeprazole, trong khi điều trị với warfarin hoặc các dẫn xuất coumarine khác.

#### *Clopidogrel*

Kết quả từ các nghiên cứu ở các đối tượng khỏe mạnh đã cho thấy tương tác dược động học (PK) / dược lực học (PD) giữa clopidogrel (liều nạp 300 mg / liều duy trì 75 mg hàng ngày) và esomeprazole (40 mg podaily) dẫn đến giảm tiếp xúc với chất chuyển hóa có hoạt tính của clopidogrel trung bình là 40% và làm giảm sự ức chế tối đa của sự kết tập tiểu cầu (gây ra ADP) trung bình là 14%.

Khi dùng clopidogrel cùng với sự kết hợp liều cố định của esomeprazole 20 mg + ASA 81 mg so với chỉ dùng clopidogrel trong một nghiên cứu ở những người khỏe mạnh, thì chất chuyển hóa có hoạt tính của clopidogrel đã giảm gần 40%. Tuy nhiên, mức độ ức chế kết tập tiểu cầu (ADP gây ra) tối đa ở những đối tượng này là như nhau ở nhóm clopidogrel và clopidogrel + nhóm sản phẩm kết hợp (esomeprazole + ASA).

Dữ liệu không nhất quán về ý nghĩa lâm sàng của tương tác PK / PD của esomeprazole đối với các biến cố tim mạch chính đã được báo cáo từ cả nghiên cứu quan sát và lâm sàng. Để đề phòng, không khuyến khích sử dụng đồng thời clopidogrel.

*Các sản phẩm thuốc đã được điều tra không có tương tác liên quan đến lâm sàng Amoxicillin và quinidine*

Esomeprazole đã được chứng minh là không có tác dụng lâm sàng liên quan đến dược động học của amoxicillin hoặc quinidine.

#### *Naproxen hoặc rofecoxib*

Các nghiên cứu đánh giá việc dùng đồng thời esomeprazole và naproxen hoặc rofecoxib không xác định được bất kỳ tương tác dược động học nào có liên quan về mặt lâm sàng trong các nghiên cứu ngắn hạn.

#### Ảnh hưởng của các sản phẩm thuốc khác đối với dược động học của esomeprazole

##### *Các sản phẩm thuốc ức chế CYP2C19 và / hoặc CYP3A4*

Esomeprazole được chuyển hóa bởi CYP2C19 và CYP3A4. Sử dụng đồng thời esomeprazole và chất ức chế CYP3A4, clarithromycin (500 mg mỗi lần uống), làm tăng gấp đôi phơi nhiễm (AUC) với esomeprazole. Dùng đồng thời esomeprazole và một chất ức chế kết hợp CYP2C19 và CYP 3A4 có thể làm tăng hơn gấp đôi mức phơi nhiễm esomeprazole. Chất ức chế CYP2C19 và CYP3A4 voriconazole làm tăng AUCt của omeprazole lên 280%. Không phải thường xuyên điều chỉnh liều esomeprazole trong một trong hai trường hợp này. Tuy nhiên, cần cân nhắc điều chỉnh liều ở bệnh nhân suy gan nặng và nếu có chỉ định điều trị lâu dài. Điều trị dài hạn được chỉ định ở người lớn và thanh thiếu niên (12 tuổi trở lên).

##### *Các sản phẩm thuốc tạo ra CYP2C19 và / hoặc CYP3A4*

Các sản phẩm thuốc được biết là gây ra CYP2C19 hoặc CYP3A4 hoặc cả hai (chẳng hạn như rifampicin và St. John's wort) có thể dẫn đến giảm nồng độ esomeprazole trong huyết thanh bằng cách tăng chuyển hóa esomeprazole.

Trẻ em

Nghiên cứu tương tác chỉ được thực hiện ở người lớn.

**12. Tác dụng không mong muốn của thuốc**

Các phản ứng có hại của thuốc sau đây đã được xác định hoặc nghi ngờ trong chương trình thử nghiệm lâm sàng đối với esomeprazole và sau khi ra thị trường. Không có gì được tìm thấy liên quan đến liều lượng. Các phản ứng được phân loại theo tần suất: Rất phổ biến  $\geq 1/10$ ; Phổ biến  $\geq 1/100$  đến  $< 1/10$ ; Không phổ biến  $\geq 1/1000$  đến  $< 1/100$ ; Hiếm  $\geq 1/10000$  đến  $< 1/1000$ ; Rất hiếm  $< 1/10000$ ; Không được biết (không thể ước tính dữ liệu có sẵn).

- Rối loạn hệ thống bạch huyết và máu:
  - + Hiếm: Giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu.
  - + Rất hiếm: Mất bạch cầu hạt, giảm bạch cầu
- Rối loạn hệ thống miễn dịch
  - + Hiếm: Phản ứng quá mẫn như sốt, phù mạch và phản ứng/sốc phản vệ
- Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng
  - + Không phổ biến: Phù ngoại vi
  - + Hiếm: Hạ natri máu
  - + Không biết: Hạ kali máu, hạ calci máu máu nghiêm trọng có thể tương quan với hạ calci máu. Hạ kali máu cũng có thể kết hợp hạ kali máu.
- Rối loạn tâm thần
  - + Không phổ biến: Mất ngủ
  - + Hiếm: Kích động, nhầm lẫn, trầm cảm.
  - + Rất hiếm: Hung dữ, ảo giác
- Rối loạn hệ thần kinh
  - + Phổ biến: Đau đầu
  - + Không phổ biến: Chóng mặt, loạn cảm, buồn ngủ
- Rối loạn mắt
  - + Hiếm: Nhìn mờ
- Rối loạn tai và mê đạo
  - + Không phổ biến: Chóng mặt
- Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất
  - + Hiếm: Co thắt phế quản
- Rối loạn tiêu hóa
  - + Phổ biến: Đau bụng, táo bón, tiêu chảy, đầy hơi, buồn nôn/nôn, polyp tuyến cơ (lành tính)
  - + Không phổ biến: Khô miệng
  - + Hiếm: Viêm miệng, nhiễm nấm Candida đường tiêu hóa
  - + Không biết: Viêm đại tràng vi thể
- Rối loạn gan mật
  - + Không phổ biến: Tăng men gan
  - + Hiếm: Viêm gan có hoặc không kèm theo vàng da

- + Rất hiếm: Suy gan, bệnh não ở bệnh nhân có bệnh gan từ trước
- Rối loạn da và mô dưới da
  - + Không phổ biến: Viêm da, ngứa, phát ban, mề đay
  - + Hiếm: Rụng tóc, nhạy cảm với ánh sáng
  - + Rất hiếm: Hồng ban đa dạng, hội chứng Stevens-Johnson, hoại tử biểu bì nhiễm độc (TEN), phản ứng thuốc với tăng bạch cầu ái toan và các triệu chứng toàn thân (DRESS)
  - + Không biết: Bệnh lupus ban đỏ da bán cấp
- Rối loạn cơ xương và mô liên kết
  - + Không phổ biến: Gãy xương hông, cổ tay hoặc cột sống
  - + Hiếm: Đau khớp, đau cơ
  - + Rất hiếm: Yếu cơ
- Rối loạn thận và tiết niệu
  - + Rất hiếm: Viêm thận kẽ; ở một số bệnh nhân suy thận đã được báo cáo đồng thời
- Hệ thống hệ sinh sản và tuyến vú
  - + Rất hiếm: Gynaecomastia
- Rối loạn chung
  - + Hiếm: Khó chịu, tăng tiết mồ hôi

### 13. Quá liều và cách xử trí

Cho đến nay có rất ít kinh nghiệm về việc dùng quá liều có chủ đích. Các triệu chứng được mô tả có liên quan đến việc dùng liều 280 mg là các triệu chứng trên đường tiêu hóa và tình trạng mệt mỏi. Các liều đơn esomeprazole 80 mg vẫn an toàn khi dùng. Chưa có chất giải độc đặc hiệu. Esomeprazole gắn kết mạnh với protein huyết tương và vì vậy không dễ dàng bị thẩm tích. Trong trường hợp quá liều, nên điều trị triệu chứng và sử dụng các biện pháp hỗ trợ tổng quát.

### 14. Đặc tính dược lực học

Nhóm dược lý: Thuốc điều trị rối loạn liên quan đến acid, thuốc ức chế bơm proton

Mã ATC: A02B C05

Esomeprazole là đồng phân S của omeprazole và làm giảm tiết acid dạ dày bằng cơ chế tác động tại đích chuyên biệt. Nó là một chất ức chế cụ thể của bơm acid trong tế bào thành. Cả đồng phân R và S của omeprazole đều có hoạt tính dược lực học tương tự nhau.

#### Cơ chế hoạt động

Esomeprazole là một bazơ yếu và được tập trung và chuyển sang dạng hoạt động trong môi trường có tính acid cao của các ống bài tiết của tế bào thành, nơi nó ức chế enzym  $H^+ K^+ -ATPase$  - bơm acid và ức chế cả acid bazơ và acid kích thích. Tác dụng lên sự tiết acid dịch vị.

#### Tác dụng dược lực học

Sau khi uống với esomeprazole 20 mg và 40 mg, tác dụng bắt đầu xảy ra trong vòng một giờ. Sau khi dùng lặp lại với 20 mg esomeprazole một lần mỗi ngày trong năm ngày, sản lượng acid đỉnh trung bình sau khi kích thích pentagastrin giảm 90% khi đo 6 - 7 giờ sau khi dùng thuốc vào ngày thứ 5.

Sau 5 ngày dùng đường uống với 20 mg và 40 mg esomeprazole, pH trong dạ dày trên 4 được duy trì trong thời gian trung bình là 13 giờ và 17 giờ, tương ứng trong 24 giờ ở bệnh nhân trào ngược dạ dày thực quản có triệu chứng. Tỷ lệ bệnh nhân duy trì pH trong dạ dày trên 4 trong ít nhất 8, 12 và 16 giờ tương ứng đối với esomeprazole 20 mg là 76%, 54% và 24%. Tỷ lệ tương ứng đối với esomeprazole 40 mg là 97%, 92% và 56%.

Sử dụng AUC làm thông số đại diện cho nồng độ thuốc trong huyết tương, mối quan hệ giữa việc ức chế tiết acid với nồng độ và thời gian tiếp xúc đã được chứng minh.

Chữa lành viêm thực quản do trào ngược với esomeprazole 40 mg xảy ra ở khoảng 78% bệnh nhân sau 4 tuần và 93% sau 8 tuần.

Trong khi điều trị bằng các sản phẩm thuốc kháng tiết acid dịch vị, nồng độ gastrin huyết thanh tăng lên để đáp ứng với sự giảm tiết acid dịch vị. Ngoài ra CgA tăng do giảm acid dịch vị. Mức CgA tăng lên có thể gây trở ngại cho việc điều tra các khối u thần kinh nội tiết. Các bằng chứng đã được công bố cho thấy rằng nên ngừng sử dụng thuốc ức chế bơm proton từ 5 ngày đến 14 ngày trước khi tiến hành định lượng CgA. Điều này là để cho phép mức CgA có thể tăng cao sau điều trị PPI để trở về phạm vi tham chiếu.

Sự gia tăng số lượng tế bào ECL có thể liên quan đến việc tăng nồng độ gastrin huyết thanh, đã được quan sát thấy ở cả trẻ em và người lớn khi điều trị lâu dài với esomeprazole. Các phát hiện được coi là không có ý nghĩa lâm sàng.

Trong thời gian điều trị lâu dài với các sản phẩm thuốc kháng tiết acid dịch vị, u nang tuyến dạ dày đã được ghi nhận tăng nhẹ tần suất xuất hiện. Những thay đổi này do ức chế bào tiết acid dịch vị sinh lý là lành tính và có thể hồi phục được.

Giảm acid dạ dày do bất kỳ lý do nào bao gồm thuốc ức chế bơm proton, làm tăng số lượng vi khuẩn thường có trong dạ dày trong đường tiêu hóa. Điều trị bằng thuốc ức chế bơm proton có thể dẫn đến tăng nhẹ nguy cơ nhiễm trùng đường tiêu hóa như *Salmonella* và *Campylobacter* và ở những bệnh nhân nhập viện, có thể có cả *Clostridium difficile*.

#### Trẻ em

##### + Trào ngược dạ dày – thực quản (GERD) - 1 đến 11 tuổi

Trong một nghiên cứu đa trung tâm, nhóm song song, 109 bệnh nhi bị GERD được chứng minh qua nội soi (1 đến 11 tuổi) đã được điều trị bằng esomeprazole một lần mỗi ngày trong tối đa 8 tuần để đánh giá tính an toàn và khả năng dung nạp. Liều lượng theo trọng lượng bệnh nhân như sau:

Cân nặng <20 kg: dùng esomeprazole 5 mg hoặc 10 mg, 1 lần/ngày.

Cân nặng ≥20 kg: dùng esomeprazole 10 mg hoặc 20 mg, 1 lần/ngày.

Bệnh nhân được nội soi với đặc điểm là có hoặc không có viêm thực quản ăn mòn. Có 53 bệnh nhân bị viêm thực quản ăn mòn tại thời điểm ban đầu. Trong số 45 bệnh nhân được theo dõi nội soi, 42 bệnh nhân (93,3%) trong số này đã hết viêm thực quản ăn mòn (88,9%) hoặc cải thiện (4,4%) sau 8 tuần điều trị.

##### + Trào ngược dạ dày – thực quản (GERD) - 0-11 tháng tuổi

Trong một nghiên cứu có đối chứng với giả dược (98 bệnh nhân từ 1-11 tháng tuổi). Bệnh nhân được dùng Esomeprazole 1 mg/kg × 1 lần/ngày được dùng trong 2 tuần (giai đoạn nhãn mở) và 80 bệnh nhân tiếp tục dùng thêm 4 tuần (giai đoạn mù đôi, điều

trị-cắt cơn). Không có sự khác biệt đáng kể giữa esomeprazole và giả dược về thời điểm kết thúc chính để ngừng thuốc do triệu chứng xấu đi.

Trong một nghiên cứu đối chứng với giả dược (52 bệnh nhân dưới 1 tháng tuổi). Bệnh nhân được dùng Esomeprazole 0,5 mg/kg × 1 lần/ngày trong tối thiểu 10 ngày. Không có sự khác biệt đáng kể giữa esomeprazole và giả dược ở kết quả chính, thay đổi so với ban đầu về 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 esomeprazole ở trẻ <1 tháng tuổi và 1 đến 11 tháng tuổi, tương ứng làm giảm tỷ lệ phần trăm thời gian trung bình với pH trong thực quản <4.

Hồ sơ an toàn tương tự như ở người lớn.

Trong một nghiên cứu ở bệnh nhân GERD trẻ em (<1 đến 17 tuổi) được điều trị PPI dài hạn, 61% trẻ em bị tăng sản tế bào ECL mức độ nhẹ mà không có ý nghĩa lâm sàng và không có sự phát triển của viêm dạ dày teo hoặc khối u carcinoid.

## 15. Đặc tính dược động học

### Sự hấp thu:

Esomeprazole là acid không bền và được dùng bằng đường uống dưới dạng bao tan trong ruột. Chuyển đổi in vitro thành đồng phân R là không đáng kể. Sự hấp thu của Esomeprazol nhanh chóng với nồng độ đỉnh trong huyết tương xảy ra khoảng 1-2 giờ sau khi dùng liều. Sinh khả dụng tuyệt đối là 64% sau khi dùng liều duy nhất 40 mg và tăng lên 89 % sau khi dùng lặp lại một lần mỗi ngày. Đối với 20 mg esomeprazole các giá trị tương ứng tương ứng là 50% và 68%. Thức ăn làm chậm và giảm sự hấp thu của esomeprazole mặc dù điều này không ảnh hưởng đáng kể đến tác dụng của esomeprazole trên nồng độ acid trong dạ dày.

### Phân bố:

Thể tích phân bố biểu kiến ở trạng thái ổn định ở những người khỏe mạnh là khoảng 0,22 l/kg thể trọng. Esomeprazol liên kết với 97% với protein huyết tương.

### Chuyển hóa:

Esomeprazole được chuyển hóa hoàn toàn bởi hệ thống cytochrome P450 (CYP). Phần chính của quá trình chuyển hóa esomeprazole phụ thuộc vào CYP2C19 đa hình, chịu trách nhiệm hình thành các chất chuyển hóa hydroxy- và desmethyl của esomeprazole. Phần còn lại phụ thuộc vào một đồng dạng cụ thể khác, CYP3A4, chịu trách nhiệm hình thành esomeprazole sulphone, chất chuyển hóa chính trong huyết tương.

### Thải trừ:

Các thông số dưới đây phản ánh chủ yếu dược động học ở những người có enzym CYP2C19, những người chuyển hóa mạnh.

Độ thanh thải toàn phần trong huyết tương khoảng 17 l/h sau khi dùng liều duy nhất và khoảng 9 l/h sau khi dùng lặp lại. Thời gian bán thải trong huyết tương khoảng 1,3 giờ sau khi dùng lặp lại 1 lần/ngày. Esomeprazole được thải trừ hoàn toàn khỏi huyết tương giữa các liều mà không có xu hướng tích lũy khi dùng 1 lần/ngày.

Các chất chuyển hóa chính của esomeprazole không có tác dụng lên bài tiết acid dạ dày. Gần 80% liều uống esomeprazole được bài tiết dưới dạng chất chuyển hóa qua nước tiểu, phần còn lại qua phân. Ít hơn 1% lượng thuốc gốc được tìm thấy trong nước tiểu.

Người chuyển hóa kém:

Khoảng  $2,9 \pm 1,5\%$  dân số thiếu enzym CYP2C19, được gọi là những người chuyển hóa kém. Ở những người này, sự chuyển hóa của esomeprazole chủ yếu được xúc tác bởi CYP3A4. Sau khi dùng lặp lại 40 mg esomeprazole 1 lần/ngày, diện tích trung bình dưới đường cong nồng độ thời gian trong huyết tương cao hơn xấp xỉ 100% ở những người chuyển hóa kém so với những người có enzym CYP2C19 (những người chuyển hóa mạnh). Nồng độ đỉnh trung bình trong huyết tương tăng khoảng 60%. Những phát hiện này không có liên quan đến vị trí của esomeprazole.

Giới tính:

Sau khi dùng một liều duy nhất 40 mg esomeprazole, diện tích trung bình dưới đường cong nồng độ thời gian trong huyết tương ở nữ cao hơn khoảng 30% so với nam. Không có sự khác biệt về giới tính sau khi dùng lặp lại 1 lần/ngày. Những phát hiện này không có liên quan đến vị trí của esomeprazole.

Suy thận:

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

Người cao tuổi:

Sự chuyển hóa của esomeprazole thay đổi đáng kể ở người cao tuổi (71–80 tuổi).

Trẻ em:

*Thanh thiếu niên 12-18 tuổi:*

Sau khi dùng liều lặp lại 20 mg và 40 mg esomeprazole ở thanh thiếu niên từ 12-18 tuổi, tổng diện tích dưới đường cong nồng độ thời gian trong huyết tương (AUC) và thời gian đạt nồng độ thuốc tối đa trong huyết tương ( $t_{max}$ ) tương tự như ở người lớn.

*Trẻ em 1-11 tuổi:*

Sau khi sử dụng liều lặp lại 10 mg esomeprazole, tổng diện tích dưới đường cong nồng độ thời gian trong huyết tương (AUC) là tương tự trong phạm vi tuổi từ 1 đến 11 và mức độ phơi nhiễm tương tự như mức phơi nhiễm được thấy với liều 20 mg ở thanh thiếu niên và người lớn. Sau khi dùng liều lặp lại 20 mg esomeprazole, tổng diện tích dưới đường cong nồng độ thời gian trong huyết tương (AUC) cao hơn ở trẻ 6 đến 11 tuổi so với cùng liều ở thanh thiếu niên và người lớn.

**16. Quy cách đóng gói**

Hộp 28 gói x 3 g

**17. Điều kiện bảo quản, hạn dùng, tiêu chuẩn chất lượng của thuốc**

*Bảo quản:* Nơi khô mát, nhiệt độ dưới 30°C, tránh ánh sáng.

*Hạn dùng của thuốc:* 36 tháng kể từ ngày sản xuất.

*Tiêu chuẩn chất lượng:* TCCS.

**18. Tên, địa chỉ cơ sở sản xuất thuốc**



**CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC HÀ TĨNH**

Số 167 – Đường Hà Huy Tập – Phường Nam Hà - Thành phố Hà Tĩnh - Tỉnh Hà Tĩnh - Việt Nam.

ĐT: 02393 854617 - 02393 855906. Fax : 02393 856821