

omeprazol (40 mg, 1 lần/ngày) làm giảm trị số trung bình AUC, C_{max} và C_{min} của nelfinavir khoảng 36-39% và giảm khoảng 75-92% trị số trung bình AUC, C_{max} và C_{min} của chất chuyển hoá hoạt tính có tác dụng dược lý M8. Do tác động dược lực và các đặc tính dược động học tương tự của omeprazol và esomeprazol, không khuyến cáo dùng đồng thời esomeprazol với atazanavir và chống chỉ định dùng phối hợp esomeprazol với nelfinavir.

++ Đối với saquinavir (sử dụng đồng thời với ritonavir), tăng nồng độ thuốc trong huyết thanh (80-100%) đã được báo cáo trong quá trình điều trị đồng thời với omeprazol (40 mg, 1 lần/ngày). Điều trị với omeprazol 20 mg, 1 lần/ngày, không ảnh hưởng đến sự tiếp xúc của darunavir (khi dùng đồng thời với ritonavir) và amprenavir (khi dùng đồng thời với ritonavir). Điều trị bằng esomeprazol 20 mg, 1 lần/ngày, không ảnh hưởng đến sự tiếp xúc của amprenavir (sử dụng hay không sử dụng đồng thời với ritonavir). Điều trị với omeprazol 40 mg, 1 lần/ngày, không ảnh hưởng đến sự tiếp xúc của lopinavir (sử dụng đồng thời với ritonavir).

+ Methotrexat:

Khi dùng cùng với các PPI, tăng nồng độ methotrexat đã được báo cáo ở một số bệnh nhân. Trong điều trị methotrexat liều cao, có thể cần phải xem xét ngưng sử dụng tạm thời esomeprazol.

+ Tacrolimus:

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

+ Các thuốc có sự hấp thu phụ thuộc PH:

Sự ức chế acid dạ dày trong khi điều trị với esomeprazol và các PPI khác có thể làm giảm hoặc tăng sự hấp thu các thuốc có sự hấp thu phụ thuộc vào PH dạ dày. Cũng như các thuốc làm giảm độ PH dạ dày khác, sự hấp thu của các thuốc như ketoconazol, itraconazol và erlotinib có thể giảm và sự hấp thu của các thuốc như digoxin có thể tăng lên trong quá trình điều trị với esomeprazol. Dùng đồng thời omeprazol (20 mg/ngày) và digoxin ở các đối tượng khỏe mạnh làm tăng sinh khả dụng của digoxin khoảng 10% (lên đến 30% ở 2 trong số 10 đối tượng nghiên cứu). Hiếm có các báo cáo về độc tính của digoxin. Tuy nhiên, cần thận trọng khi dùng esomeprazol liều cao ở bệnh nhân cao tuổi. Cần tăng cường theo dõi việc điều trị bằng digoxin.

+ Các thuốc chuyển hóa bởi CYP2C19:

Esomeprazol ức chế CYP2C19, enzym chính chuyển hóa esomeprazol. Do đó, khi esomeprazol được kết hợp với các thuốc chuyển hóa bởi CYP2C19, như diazepam, citalopram, imipramin, clomipramin, phenytoin,... nồng độ trong huyết tương của các thuốc này có thể tăng lên và cần giảm liều dùng. Không có nghiên cứu tương tác thuốc *in vivo* nào được thực hiện với liều cao (80 mg + 8 mg/h) dùng đường tĩnh mạch. Ảnh hưởng của esomeprazol trên các thuốc chuyển hóa bởi CYP2C19 có thể được phát hiện rõ hơn trong phát độ này và bệnh nhân nên theo dõi chặt chẽ các tác dụng không mong muốn của thuốc trong suốt 3 ngày điều trị bằng đường tĩnh mạch.

+ Diazepam:

Dùng đồng thời esomeprazol 30 mg dạng uống làm giảm 45% độ thanh thải của diazepam (một cơ chất của CYP2C19).

+ Phenytoin:

Dùng đồng thời esomeprazol 40 mg dạng uống và phenytoin làm tăng 13% nồng độ đáy của phenytoin trong huyết tương ở bệnh nhân động kinh. Nên theo dõi nồng độ phenytoin trong huyết tương khi bắt đầu hay ngưng điều trị với esomeprazol.

+ Voriconazol:

Omeprazol (40 mg, 1 lần/ngày) làm tăng C_{max} và AUC của voriconazol (một cơ chất của CYP2C19) lên tương ứng là 15% và 41%.

+ Cilostazol:

Omeprazol cũng như esomeprazol hoạt động như các chất ức chế CYP2C19. Trong một nghiên cứu chéo, omeprazol dùng với liều 40 mg trên các đối tượng khỏe mạnh đã làm tăng 18% C_{max} và 26% AUC của cilostazol và làm tăng tương ứng 29% C_{max} và 69% AUC của một trong các chất chuyển hóa có hoạt tính.

+ Cisaprid:

Ở những người tình nguyện khỏe mạnh, khi dùng chung 40 mg esomeprazol dạng uống và cisaprid, diện tích dưới đường cong biểu diễn nồng độ cisaprid trong huyết tương theo thời gian (AUC) tăng lên 32% và thời gian bán thải của cisaprid (t_{1/2}) kéo dài thêm 31% nhưng nồng độ đỉnh cisaprid trong huyết tương tăng lên không đáng kể. Khoảng QTc hơi kéo dài sau khi dùng cisaprid riêng lẻ, không bị kéo dài hơn nữa khi dùng cisaprid phối hợp với esomeprazol.

+ Warfarin:

Khi dùng đồng thời 40 mg esomeprazol dạng uống ở bệnh nhân đang điều trị bằng warfarin trong một thử nghiệm lâm sàng đã cho thấy thời gian đông máu ở trong khoảng có thể chấp nhận được. Tuy nhiên, sau khi đưa thuốc ra thị trường đã ghi nhận có một số rất hiếm trường hợp tăng INR đáng kể trên lâm sàng khi điều trị đồng thời 2 thuốc trên. Nên theo dõi bệnh nhân khi bắt đầu và khi kết thúc điều trị với warfarin hoặc các dẫn xuất coumarin khác.

+ Clopidogrel:

++ Các kết quả từ các nghiên cứu trên 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/ngày) và esomeprazol (40 mg/ngày đường uống) dẫn đến giảm trung bình 40% sự tiếp xúc của các chất chuyển hóa có hoạt tính của clopidogrel và giảm trung bình 14% sự ức chế tối đa kết tập tiểu cầu (gây bởi ADP).

++ Trong một nghiên cứu trên các đối tượng khỏe mạnh, khi dùng đồng thời clopidogrel cùng với một phối hợp liều có định esomeprazol 20 mg + ASA 81 mg so sánh với clopidogrel đơn độc, sự tiếp xúc với chất chuyển hóa có hoạt tính của clopidogrel giảm gần 40%. Tuy nhiên, mức độ tối đa của sự ức chế kết tập tiểu cầu (gây ra bởi ADP) trên các đối tượng này là như nhau ở nhóm dùng clopidogrel đơn độc và nhóm dùng phối hợp clopidogrel và esomeprazol + ASA.

++ Dữ liệu chưa nhất quán về biểu hiện lâm sàng của tương tác PK/PD của esomeprazol trên các biến có tìm mạch chính đã được báo cáo từ các nghiên cứu quan sát và nghiên cứu lâm sàng. Nhằm mục đích thận trọng, việc dùng đồng thời với clopidogrel không được khuyến khích.

- Các thuốc không có tương tác liên quan lâm sàng:

+ Amoxicillin hoặc quinidin:

Esomeprazol đã được chứng minh là không có ảnh hưởng đáng kể về lâm sàng trên dược động học của amoxicillin hoặc quinidin.

+ Naproxen hoặc rofecoxib:

Các nghiên cứu đánh giá sử dụng phối hợp esomeprazol và naproxen hoặc rofecoxib không cho thấy bất kỳ tương tác dược động học có liên quan lâm sàng trong các nghiên cứu ngắn hạn.

- Ảnh hưởng của các thuốc khác trên dược động học của esomeprazol:

+ Các thuốc ức chế CYP2C19 và/hoặc CYP3A4:

Esomeprazol được chuyển hóa bởi CYP2C19 và CYP3A4. Khi dùng đồng thời esomeprazol dạng uống với một chất ức chế CYP3A4, clarithromycin (500 mg, 2 lần/ngày) làm tăng gấp đôi AUC của esomeprazol. Sử dụng đồng thời esomeprazol với một chất ức chế cả hai CYP2C19 và CYP 3A4 có thể làm tăng hơn 2 lần sự tiếp xúc với esomeprazol. Chất ức chế CYP2C19 và CYP3A4 voriconazol làm tăng AUC của esomeprazol lên 280%. Không cần điều chỉnh liều esomeprazol thường xuyên ở những trường hợp này. Tuy nhiên, cần cân nhắc điều chỉnh liều ở bệnh nhân bị suy gan nặng và nếu chỉ định điều trị dài hạn.

+ Các thuốc cảm ứng CYP2C19 và/hoặc CYP3A4:

Các thuốc cảm ứng CYP2C19 hoặc CYP3A4 hoặc cả hai (như rifampicin và cỏ St. John's) có thể gây giảm nồng độ esomeprazol huyết thanh do tăng chuyển hóa esomeprazol.

- Các thuốc gây hạ magesi huyết như thuốc lợi tiểu thiazid hoặc lợi tiểu quai: Có thể tăng nguy cơ hạ magesi huyết khi dùng cùng với esomeprazol. Kiểm tra nồng độ magesi trước khi bắt đầu dùng thuốc ức chế bơm proton và định kỳ sau đó.

- Trẻ em: Các nghiên cứu tương tác thuốc chỉ được thực hiện ở người lớn.

10. Tác dụng không mong muốn:

- Tổng hợp các hồ sơ an toàn:

Nhức đầu, đau bụng, tiêu chảy và buồn nôn là một trong số những tác dụng không mong muốn thường gặp nhất trong các thử nghiệm lâm sàng (và cũng trong thời gian thuốc lưu hành trên thị trường). Bên cạnh đó, hồ sơ an toàn này tương tự như đối với các công thức khác nhau, chỉ định điều trị, các nhóm tuổi và nhóm bệnh nhân. Không có các tác dụng không mong muốn liên quan đến liều dùng được xác định.

- Các tác dụng không mong muốn được sắp xếp theo tần suất xảy ra: Rất hay gặp (≥ 1/10); hay gặp (≥ 1/100 đến < 1/10); ít gặp (≥ 1/1.000 đến < 1/100); hiếm gặp (≥ 1/10.000 đến < 1/1.000); rất hiếm gặp (< 1/10.000); chưa rõ (không ước tính được từ dữ liệu có sẵn).

Hệ cơ quan	Tần suất	Tác dụng không mong muốn
Rối loạn máu và hệ bạch huyết	Hiếm gặp	Giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu.
	Rất hiếm gặp	Mất bạch cầu hạt, giảm toàn thể huyết cầu.
Rối loạn hệ miễn dịch	Hiếm gặp	Phản ứng quá mẫn như sốt, phù mạch và phản ứng/sốc dạng phản vệ.
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng	ít gặp	Phù ngoại biên.
	Hiếm gặp	Giảm natri máu.
	Chưa rõ	Giảm magesi máu; giảm magesi máu nghiêm trọng có thể liên quan đến giảm canxi máu. Giảm magesi máu cũng có thể dẫn đến giảm kali máu.
Rối loạn tâm thần	ít gặp	Mất ngủ.
	Hiếm gặp	Kích động, lú lẫn, trầm cảm.
	Rất hiếm gặp	Nóng nảy, ảo giác.
Rối loạn hệ thần kinh	Hay gặp	Nhức đầu.
	ít gặp	Choáng vàng, dị cảm, ngủ gà.
	Hiếm gặp	Rối loạn vị giác.
Rối loạn mắt	ít gặp	Nhìn mờ.
Rối loạn tai và tai trong	ít gặp	Chóng mặt.
Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất	Hiếm gặp	Có thể thủng phổi.
Rối loạn tiêu hóa	Hay gặp	Đau bụng, táo bón, tiêu chảy, đầy bụng, buồn nôn/nôn.
	ít gặp	Khô miệng.
	Hiếm gặp	Viêm miệng, nhiễm <i>Candida</i> đường tiêu hóa.
	Chưa rõ	Viêm đại tràng vi thể.
Rối loạn gan mật	ít gặp	Tăng enzym gan.
	Hiếm gặp	Viêm gan có hoặc không vàng da.
	Rất hiếm gặp	Suy gan, bệnh não ở bệnh nhân đã có bệnh gan.
	Chưa rõ	Viêm gan do thuốc.
Rối loạn da và mô dưới da	Hay gặp	Phản ứng tại chỗ tiêm/tiêm truyền *
	ít gặp	Viêm da, ngứa, nổi mẩn, mề đay.
	Hiếm gặp	Hội chứng Stevens-Johnson, hoại tử biểu bì da nhiễm độc (TEN).
	Rất hiếm gặp	Hồng ban đa dạng, hội chứng Stevens-Johnson, hoại tử biểu bì da nhiễm độc (TEN).
	Chưa rõ	Lupus ban đỏ bản cấp da.
Rối loạn cơ xương và mô liên kết	ít gặp	Gãy xương hông, xương cổ tay hoặc cột sống.
	Hiếm gặp	Đau khớp, đau cơ.
	Rất hiếm gặp	Yếu cơ.
Rối loạn thận và tiết niệu	Rất hiếm gặp	Viêm thận kẽ: đã có báo cáo về suy thận đi kèm trên một số bệnh nhân.
Rối loạn hệ sinh sản và tuyến vú	Rất hiếm gặp	Nữ hóa tuyến vú.
Rối loạn tổng quát và tại chỗ	Hiếm gặp	Khó chịu, tăng tiết mồ hôi.

*: Phản ứng tại chỗ tiêm/tiêm truyền chủ yếu được ghi nhận trong một nghiên cứu sử dụng liều cao trong 3 ngày (72 giờ).

Tồn thương thị giác không phục hồi được đã được báo cáo trong một số rất hiếm trường hợp bệnh nhân mắc bệnh trầm trọng đã dùng omeprazol (dạng racemat) đường tĩnh mạch. Tuy nhiên không có sự thiết lập được mối quan hệ nhân quả giữa việc dùng thuốc và tác dụng không mong muốn này.

Sử dụng cho trẻ em: Một nghiên cứu đa quốc gia, nhãn mờ, ngẫu nhiên được tiến hành nhằm đánh giá dược động học của liều tiêm tĩnh mạch lặp lại esomeprazol, 1 lần/ngày, trong 4 ngày ở bệnh nhân từ 0 đến 18 tuổi. Tổng số có 57 bệnh nhân (8 trẻ em trong nhóm tuổi từ 1 – 5 tuổi) đã được đánh giá tính an toàn. Kết quả về tính an toàn phù hợp với các dữ liệu an toàn đã biết của esomeprazol và không thấy có dấu hiệu an toàn mới nào.

11. Quá liều và cách xử trí:

Cho đến nay có rất ít kinh nghiệm về việc dùng quá liều do cố ý. Các triệu chứng được mô tả có liên quan đến liều uống 280 mg là các triệu chứng tiêu hóa và suy nhược. Các liều đơn esomeprazol dạng uống 80 mg và dạng dùng tĩnh mạch 308 mg esomeprazol trong suốt 24 giờ không gây tác dụng không mong muốn. Chưa có thuốc giải độc đặc hiệu. Esomeprazol gắn kết mạnh với protein huyết tương và do đó không dễ dàng thẩm phân được. Trong trường hợp quá liều nên điều trị triệu chứng và sử dụng các biện pháp hỗ trợ tổng quát.

12. Các dấu hiệu cần lưu ý và khuyến cáo:

Tương kỵ: Không nên sử dụng Esogas với các thuốc khác ngoại trừ các dung dịch pha loãng đề cập ở mục 6. *Liều lượng và cách dùng.*

13. Điều kiện bảo quản, hạn dùng của thuốc

13.1 Điều kiện bảo quản: Nơi khô, nhiệt độ không quá 30°C, tránh ánh sáng.

13.2 Hạn dùng:

- Lọ bột đồng khô pha tiêm: 36 tháng kể từ ngày sản xuất.

- Ống dung môi pha tiêm: 48 tháng kể từ ngày sản xuất.

Hạn dùng sau khi pha chế:

- Dung dịch tiêm tĩnh mạch: tối đa 12 giờ ở nhiệt độ phòng (≤ 30°C).

- Dung dịch tiêm truyền tĩnh mạch: bảo quản ở nhiệt độ phòng (≤ 30°C) tối đa 6 giờ với dung dịch pha loãng là dextrose 5% và tối đa 12 giờ với dung dịch pha loãng là Ringer Lactat hoặc NaCl 0,9%.

14. Tên, địa chỉ cơ sở sản xuất

CÔNG TY CP DƯỢC – TBTY BÍNH ĐỊNH (BIDIPHAR)
498 Nguyễn Thái Học, P. Quang Trung, Tp. Quy Nhơn, tỉnh Bình Định, Việt Nam
ĐT: 0256.3846500 - 3846040 * Fax: 0256.3846846

15. Ngày xem xét sửa đổi, cập nhật lại nội dung hướng dẫn sử dụng: 27/03/2018