

Rx

FRAZONE-40

(Viên nang cứng esomeprazol)

Các dấu hiệu lưu ý và khuyến cáo:

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.

Để xa tầm tay trẻ em.

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

Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

1. Thành phần công thức thuốc

Mỗi viên nang cứng chứa:

Thành phần hoạt chất: Esomeprazol magnesi trihydrat (dưới dạng vi hạt bao tan ở ruột) tương đương với esomeprazol 40 mg.

Thành phần tá dược: vỏ nang cỡ "2" vàng/vàng.

Thành phần của vi hạt: Light magnesium carbonate; starch; sugar (pharmaceutical grade); mannitol; sugar spheres (30#40); disodium hydrogen phosphate; hydroxy propyl methyl cellulose (HPMC-E5); methacrylic acid copolymer (L-30D); sodium hydroxide; diethyl phthalate; talc; titanium dioxide; tween 80.

Thành phần của vỏ nang: Titanium dioxide; sunset yellow FCF; quinolin yellow; gelatin; natri lauryl sulfat; methyl paraben; propyl paraben.

2. Dạng bào chế: viên nang cứng chứa vi hạt bao tan ở ruột.

Viên nang cứng cỡ số "2", có nắp và thân màu vàng chứa các vi hạt bao tan ở ruột màu trắng.

3. Chỉ định

Esomeprazol được chỉ định ở người lớn và thanh thiếu niên từ 12 tuổi.

Người lớn

Bệnh lý trào ngược dạ dày thực quản (GERD)

- Điều trị viêm thực quản trào ngược ăn mòn
- Điều trị dài hạn cho những bệnh nhân viêm thực quản đã lành để tránh tái phát
- Điều trị triệu chứng bệnh trào ngược dạ dày thực quản (GERD)

Kết hợp với một thuốc kháng sinh thích hợp trong loại trừ Helicobacter pylori và

- Chữa lành loét tá tràng liên quan đến *Helicobacter pylori* và
- Ngăn ngừa tái phát loét dạ dày ở những bệnh nhân bị loét liên quan đến *Helicobacter pylori*.

Bệnh nhân cần tiếp tục điều trị bằng NSAID

- Chữa lành loét dạ dày do điều trị bằng NSAID
- Ngăn ngừa loét dạ dày và tá tràng liên quan đến điều trị bằng NSAID ở những bệnh nhân có nguy cơ

Điều trị kéo dài sau khi tiêm tĩnh mạch để ngăn ngừa tái chảy máu do loét dạ dày

Điều trị hội chứng Zollinger Ellison

Thanh thiếu niên từ 12 tuổi trở lên

Bệnh lý trào ngược dạ dày thực quản (GERD)

- Điều trị viêm thực quản trào ngược ăn mòn
- Điều trị dài hạn cho những bệnh nhân viêm thực quản đã lành để tránh tái phát
- Điều trị triệu chứng bệnh trào ngược dạ dày thực quản (GERD)

Kết hợp với một kháng sinh trong điều trị loét tá tràng do Helicobacter pylori

4. Liều dùng – Cách dùng

Liều dùng

Người lớn

Bệnh lý trào ngược dạ dày thực quản (GERD)

Điều trị viêm thực quản trào ngược ăn mòn

40 mg 1 lần/ngày trong 4 tuần.

Khuyến cáo tiếp tục điều trị thêm 4 tuần ở những bệnh nhân viêm thực quản chưa được chữa lành hoặc những bệnh nhân có các triệu chứng dai dẳng.

Điều trị dài hạn cho những bệnh nhân viêm thực quản đã lành để tránh 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 những bệnh nhân không bị viêm thực quản. Nếu chưa kiểm soát được triệu chứng sau 4 tuần, bệnh nhân nên được đánh giá lại. Khi các triệu chứng đã được giải quyết, có thể kiểm soát triệu chứng sau đó khi sử dụng liều 20 mg 1 lần/ngày. Phác đồ điều trị theo yêu cầu có thể sử dụng 20 mg 1 lần/ngày khi cần thiết. Ở những bệnh nhân được điều trị với NSAID có nguy cơ phát triển loét dạ dày và tá tràng, không khuyến cáo sử dụng phác đồ theo yêu cầu để kiểm soát triệu chứng sau đó.

Kết hợp với một thuốc kháng sinh thích hợp trong loại trừ Helicobacter pylori và

- Chữa lành loét tá tràng liên quan đến Helicobacter pylori và
- Ngăn ngừa tái phát loét dạ dày ở những bệnh nhân bị loét liên quan đến Helicobacter pylori

20 mg esomeprazol với 1 g amoxicillin và 500 mg clarithromycin, 2 lần/ngày trong 7 ngày.

Bệnh nhân cần tiếp tục điều trị với NSAID

- Chữa lành loét dạ dày do điều trị với NSAID: liều thông thường là 20 mg 1 lần/ngày. Thời gian điều trị là 4 – 8 tuần.
- Ngăn ngừa loét dạ dày và tá tràng liên quan đến điều trị với NSAID ở những bệnh nhân có nguy cơ: 20 mg 1 lần/ngày.

Điều trị kéo dài sau khi tiêm tĩnh mạch để ngăn ngừa tái chảy máu do loét dạ dày

40 mg 1 lần/ngày trong 4 tuần sau khi tiêm tĩnh mạch để ngăn ngừa tái chảy máu do loét dạ dày.

Điều trị hội chứng Zollinger Ellison

Liều khởi đầu được khuyến cáo là 40 mg esomeprazol 2 lần/ngày. Sau đó nên được điều chỉnh ở từng bệnh nhân và tiếp tục điều trị miễn là còn được chỉ định trên lâm sàng. Dựa vào các dữ liệu lâm sàng có sẵn, đa số bệnh nhân có thể được kiểm soát ở các liều từ 80 đến 160 mg esomeprazol mỗi ngày. Với những liều trên 80 mg, nên chia liều và sử dụng 2 lần/ngày.

Nhóm dân số đặc biệt

Suy giảm chức năng thận

Không cần điều chỉnh liều ở những bệnh nhân bị suy giảm chức năng thận. Do kinh nghiệm



hạn chế ở những bệnh nhân bị suy thận nghiêm trọng, những bệnh nhân này nên được điều trị thận trọng.

Suy giảm chức năng gan

Không cần điều chỉnh liều ở những bệnh nhân suy gan nhẹ đến vừa. Đối với những bệnh nhân suy gan nghiêm trọng, không nên vượt quá liều tối đa 20 mg esomeprazol.

Người cao tuổi

Không cần điều chỉnh liều ở người cao tuổi.

Trẻ em

Thanh thiếu niên từ 12 tuổi trở lên

Bệnh trào ngược dạ dày thực quản (GERD)

- Điều trị viêm thực quản trào ngược ăn mòn

40 mg 1 lần/ngày trong 4 tuần. Khuyến cáo tiếp tục điều trị thêm 4 tuần ở những bệnh nhân viêm thực quản chưa được chữa lành hoặc những bệnh nhân có các triệu chứng dai dẳng.

- Điều trị dài hạn cho những bệnh nhân viêm thực quản đã lành để tránh tái phát

20 mg 1 lần/ngày.

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

20 mg 1 lần/ngày ở những bệnh nhân không bị viêm thực quản. Nếu chưa kiểm soát được triệu chứng sau 4 tuần, bệnh nhân nên được đánh giá lại. Một khi các triệu chứng đã được giải quyết, có thể kiểm soát triệu chứng sau đó khi sử dụng liều 20 mg 1 lần/ngày.

Điều trị loét tá tràng do *Helicobacter pylori*

Khi lựa chọn điều trị kết hợp thích hợp, nên xem xét hướng dẫn chính thức của quốc gia, khu vực và địa phương về sự đề kháng vi khuẩn, thời gian điều trị (thường là 7 ngày nhưng đôi khi lên đến 14 ngày) và sử dụng các thuốc kháng sinh thích hợp. Điều trị nên được theo dõi bởi bác sỹ chuyên khoa.

Khuyến cáo liều lượng:

Cân nặng	Liều lượng
30 – 40 kg	Kết hợp 2 kháng sinh: esomeprazol 20 mg, amoxicillin 750 mg và clarithromycin 7,5 mg/kg dùng 2 lần/ngày trong 1 tuần.
> 40 kg	Kết hợp 2 kháng sinh: esomeprazol 20 mg, amoxicillin 1 g và clarithromycin 500 mg dùng 2 lần/ngày trong 1 tuần.

Trẻ em dưới 12 tuổi

Các dạng bào chế khác của thuốc này có thể thích hợp hơn cho trẻ em dưới 12 tuổi.

Cách dùng

Sử dụng đường uống. Nên nuốt nguyên viên với nước. Không nên nhai hoặc nghiền viên. Đối với những bệnh nhân khó nuốt, có thể mở viên nang và trộn các hạt pellet trong nửa cốc nước không có carbohydrat. Không nên sử dụng các chất lỏng khác do lớp bao tan trong ruột có thể bị hoà tan. Uống ngay hoặc trong vòng 30 phút. Tráng với 1 nửa cốc nước và uống. Không được nhai hoặc nghiền các hạt pellet.

5. Chống chỉ định

Quá mẫn với hoạt chất, các chất thuộc phân nhóm benzimidazol hoặc với bất kỳ tá dược nào. Không nên sử dụng esomeprazol đồng thời với nelfinavir.

6. Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc

Trong trường hợp có bất kỳ triệu chứng cảnh báo nào (như giảm cân đáng kể không chủ ý, tái



phát nôn, khó nuốt, nôn ra máu hoặc phân đen) và khi nghi ngờ hoặc hiện diện loét tá tràng, phải loại trừ khả năng ung thư dạ dày do điều trị với esomeprazol có thể che lấp triệu chứng và làm chậm chẩn đoán.

Sử dụng dài hạn

Bệnh nhân điều trị dài hạn (đặc biệt ở những người được điều trị hơn 1 năm) nên được theo dõi thường quy.

Điều trị theo yêu cầu

Những bệnh nhân điều trị theo yêu cầu nên được hướng dẫn liên hệ với bác sĩ nếu các triệu chứng biểu hiện thay đổi.

Loại trừ *Helicobacter pylori*

Khi kê đơn esomeprazol để loại trừ *Helicobacter pylori* các tương tác thuốc có thể có cho các thành phần trong phác đồ 3 thuốc nên được xem xét. Clarithromycin là một chất ức chế mạnh CYP3A4 và do đó chống chỉ định và các tương tác của clarithromycin nên được xem xét trong phác đồ 3 thuốc khi sử dụng ở những bệnh nhân đang dùng các thuốc được chuyển hoá thông qua CYP3A4 như cisaprid.

Nhiễm khuẩn đường tiêu hoá

Điều trị với các thuốc ức chế bơm proton có thể dẫn đến tăng nhẹ nguy cơ nhiễm khuẩn đường tiêu hoá như *Salmonella* và *Campylobacter*.

Hấp thu vitamin B12

Như các thuốc kháng acid khác, esomeprazol có thể làm giảm sự hấp thu vitamin B12 (cyanocobalamin) do giảm tiết acid dạ dày. Điều này nên được xem xét ở những bệnh nhân giảm tích trữ trong cơ thể hoặc có yếu tố nguy cơ giảm sự hấp thu vitamin B12 khi điều trị dài hạn.

Giảm maginesi máu

Giảm maginesi máu nghiêm trọng đã được báo cáo ở những bệnh nhân được điều trị với các thuốc ức chế bơm proton (PPIs) như esomeprazol trong ít nhất 3 tháng, và hầu hết các trường hợp là trong 1 năm. Các biểu hiện nghiêm trọng của giảm maginesi máu như mệt mỏi, cơn tetany, mê sảng, co giật, chóng mặt và rối loạn nhịp thất có thể xảy ra nhưng có thể bắt đầu thầm lặng và bị bỏ qua. Hầu hết các bệnh nhân đã cải thiện sau khi bổ sung maginesi và ngừng PPI.

Đối với những bệnh nhân dự kiến điều trị kéo dài hoặc những bệnh nhân sử dụng PPIs cùng với digoxin hoặc các thuốc có thể làm giảm maginesi máu (như các thuốc lợi tiểu), bác sĩ nên xem xét đánh giá nồng độ maginesi trước khi bắt đầu điều trị PPI và định kỳ trong khi điều trị.

Nguy cơ gãy xương

Các thuốc ức chế bơm proton, đặc biệt nếu sử dụng ở liều cao trong thời gian dài (> 1 năm), có thể tăng nhẹ nguy cơ gãy xương hông, cổ tay và cột sống, chủ yếu ở người cao tuổi hoặc khi nhận thấy có các yếu tố nguy cơ khác. Các nghiên cứu quan sát cho thấy các thuốc ức chế bơm proton có thể làm tăng nguy cơ chung về gãy xương khoảng 10-40%. Một số trường hợp có thể là do các yếu tố nguy cơ khác. Bệnh nhân có nguy cơ loãng xương nên được chăm sóc y tế theo các hướng dẫn lâm sàng hiện tại và nên sử dụng đủ vitamin D và calci.

Lupus ban đỏ da bán cấp (SCLE)

Các thuốc ức chế bơm proton có liên quan đến các trường hợp hiếm về SCLE. Nếu tổn thương xảy ra, đặc biệt ở những khu vực da tiếp xúc với ánh nắng, và nếu có đau khớp, bệnh



nhân nên được chăm sóc y tế ngay và bác sỹ nên xem xét ngừng esomeprazol. SCLE sau lần điều trị trước đây với thuốc ức chế bơm proton có thể tăng nguy cơ SCLE với các thuốc ức chế bơm proton khác.

Kết hợp với các thuốc khác

Sử dụng đồng thời esomeprazol với atazanavir không được khuyến cáo. Nếu kết hợp atazanavir với 1 thuốc ức chế bơm proton là không thể tránh, khuyến cáo theo dõi lâm sàng chặt chẽ khi kết hợp với atazanavir liều tăng đến 400 mg / ritonavir 100 mg; esomeprazol không nên vượt quá liều 20 mg.

Esomeprazol là một chất ức chế CYP2C9. Khi bắt đầu hoặc kết thúc điều trị với esomeprazol, nguy cơ tương tác với các thuốc được chuyển hoá qua CYP2C19 nên được xem xét. Một tương tác được ghi nhận giữa clopidogrel và omeprazol. Liên quan trên lâm sàng của tương tác này là chưa chắc chắn. Để phòng ngừa, không nên sử dụng đồng thời esomeprazol và clopidogrel.

Khi kê đơn esomeprazol cho điều trị theo yêu cầu, nên xem xét đến sự tương tác với các thuốc khác, do nồng độ esomeprazol trong huyết tương dao động.

Ảnh hưởng đến các xét nghiệm

Tăng nồng độ chromogranin A (CgA) có thể ảnh hưởng đến xét nghiệm khối u thần kinh. Để tránh ảnh hưởng này, nên ngừng điều trị với esomeprazol trong ít nhất 5 ngày trước khi đánh giá CgA. Nếu nồng độ CgA và gastrin vẫn chưa trở lại ngưỡng tham chiếu sau lần đo đầu tiên, nên lặp lại các phép đo 14 ngày sau khi ngừng điều trị bằng thuốc ức chế bơm proton.

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

Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai

Đối với esomeprazol, dữ liệu lâm sàng về phơi nhiễm trong khi mang thai là chưa đủ. Với hỗn hợp đồng phân, omeprazol, dữ liệu từ một số lượng lớn phơi nhiễm trong thai kỳ từ các nghiên cứu dịch tễ học cho thấy không có dị tật hoặc độc tính thai nhi. Các nghiên cứu trên động vật với esomeprazol không cho thấy ảnh hưởng có hại trực tiếp hoặc gián tiếp đối với sự phát triển phôi/bào thai. Các nghiên cứu trên động vật với hỗn hợp đồng phân không cho thấy các ảnh hưởng có hại trực tiếp hoặc gián tiếp đến thai kỳ, sinh sản hoặc sự phát triển sau sinh.

Nên thận trọng khi kê đơn cho phụ nữ mang thai.

Một dữ liệu vừa phải ở phụ nữ mang thai (khoảng 300 - 1.000 người) cho thấy esomeprazol không gây dị tật bẩm sinh hoặc độc tính bào thai/sơ sinh.

Các nghiên cứu trên động vật chưa cho thấy ảnh hưởng có hại trực tiếp hoặc gián tiếp đối với độc tính sinh sản.

Sử dụng thuốc cho phụ nữ cho con bú

Chưa biết esomeprazol có tiết vào sữa mẹ hay không. Chưa có đủ thông tin về các ảnh hưởng của esomeprazol đối với trẻ sơ sinh/trẻ nhỏ. Không nên sử dụng esomeprazol khi đang cho con bú.

Khả năng sinh sản

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

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

Esomeprazol ảnh hưởng nhẹ đến khả năng lái xe và vận hành máy móc. Các tác dụng không



mong muốn như chóng mặt (ít gặp) và nhìn mờ (hiếm gặp) đã được báo cáo. Không nên lái xe hoặc vận hành máy móc nếu bị ảnh hưởng.

9. Tương tác, tương kỵ của thuốc

Tương tác

Ảnh hưởng của esomeprazol lên dược động học của các thuốc khác.

Các chất ức chế protease

Omeprazol đã được báo cáo tương tác với một số chất ức chế protease. Mức độ quan trọng trên lâm sàng và cơ chế phía sau những tương tác được báo cáo này chưa được biết. Tăng pH dạ dày khi điều trị bằng omeprazol 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, giảm nồng độ huyết thanh đã được báo cáo khi sử dụng cùng với omeprazol do đó không khuyến cáo sử dụng đồng thời. Sử dụng đồng thời omeprazol (40 mg 1 lần/ngày) với atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg ở những người tình nguyện khỏe mạnh dẫn đến giảm đáng kể nồng độ của atazanavir trong máu (giảm khoảng 75% AUC, Cmax và Cmin). Tăng liều atazanavir đến 400 mg không bù lại được tác động của omeprazol lên nồng độ của atazanavir trong máu. Sử dụng đồng thời omeprazol (20 mg mỗi ngày) với atazanavir 400 mg/ritonavir 100 mg ở những người tình nguyện khỏe mạnh dẫn đến giảm khoảng 30% nồng độ của atazanavir trong máu khi so sánh với nồng độ của atazanavir trong máu quan sát được khi atazanavir 400 mg/ritonavir 100 mg sử dụng mỗi ngày mà không có omeprazol 20 mg. Sử dụng đồng thời omeprazol (40 mg mỗi ngày) làm giảm AUC, Cmax và Cmin trung bình của nelfinavir khoảng 36-39% và AUC, Cmax và Cmin trung bình của chất chuyển hoá có tác dụng dược lý giảm khoảng 75-92%. Do các ảnh hưởng dược lực học và đặc tính dược động học tương tự của omeprazol và esomeprazol, không khuyến cáo sử dụng đồng thời esomeprazol và atazanavir và chống chỉ định sử dụng đồng thời esomeprazol và nelfinavir.

Đối với saquinavir (sử dụng 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 có ảnh hưởng đến nồng độ của darunavir trong máu (sử dụng đồng thời với ritonavir) và amprenavir (sử dụng đồng thời với ritonavir). Điều trị với esomeprazol 20 mg mỗi ngày không ảnh hưởng đến nồng độ của amprenavir trong máu (sử dụng cùng hoặc không cùng ritonavir). Điều trị với omeprazol 40 mg mỗi ngày không ảnh hưởng đến nồng độ của lopinavir trong máu (sử dụng đồng thời với ritonavir).

Methotrexat

Khi sử dụng cùng với các PPI, nồng độ methotrexat đã được báo cáo là tăng ở một số bệnh nhân. Nên xem xét ngừng tạm thời esomeprazol khi sử dụng methotrexat liều cao.

Tacrolimus

Sử dụng đồng thời với esomeprazol đã được báo cáo làm tăng nồng độ huyết thanh của tacrolimus. Nên theo dõi chặt chẽ nồng độ tacrolimus cũng như chức năng thận, và điều chỉnh liều tacrolimus nếu cần.

Các thuốc có sự hấp thu phụ thuộc vào pH

Giảm acid dạ dày khi điều trị với esomeprazol và các PPI khác có thể làm tăng hoặc giảm sự hấp thu của các thuốc có sự hấp thu phụ thuộc vào pH dạ dày. Cũng như các thuốc khác làm giảm acid trong dạ dày, sự hấp thu của các thuốc như ketoconazol, itraconazol và erlotinib có



thể giảm và sự hấp thu của digoxin có thể tăng khi điều trị bằng esomeprazol. Điều trị đồng thời với omeprazol (20 mg mỗi ngày) và digoxin ở những đối tượng khoẻ mạnh làm tăng sinh khả dụng của digoxin khoảng 10% (lên đến 30% ở 2 trong số 10 đối tượng). Độc tính của digoxin hiếm khi được báo cáo. Tuy nhiên, cần thận trọng khi esomeprazol được sử dụng với liều cao ở những bệnh nhân cao tuổi. Nên tăng cường theo dõi điều trị của digoxin.

Các thuốc được chuyển hoá bởi CYP2C19

Esomeprazol ức chế CYP2C19, enzym chính chuyển hoá esomeprazol. Do đó, khi esomeprazol kết hợp với các thuốc được chuyển hoá bởi CYP2C19 như warfarin, diazepam, citalopram, imipramin, clomipramin, phenytoin,... nồng độ huyết tương của các thuốc này có thể tăng và nên giảm liều nếu cần. Cần đặc biệt xem xét điều này khi kê đơn esomeprazol cho các điều trị theo yêu cầu.

Diazepam

Sử dụng đồng thời 30 mg esomeprazol dẫn đến giảm 45% sự thải trừ của chất nền CYP2C19 diazepam.

Phenytoin

Sử dụng đồng thời 40 mg esomeprazol dẫn đến tăng 13% nồng độ đáy của phenytoin ở những bệnh nhân động kinh. Khuyến cáo theo dõi nồng độ huyết tương của phenytoin khi bắt đầu hoặc kết thúc điều trị với esomeprazol.

Voriconazol

Omeprazol (40 mg 1 lần/ngày) làm tăng C_{max} và AUC_t của voriconazol (một chất nền CYP2C19) tương ứng 15% và 41%.

Cilostazol

Omeprazol cũng như esomeprazol tác động như là một chất ức chế CYP2C19. Omeprazol, sử dụng liều 40 mg ở những đối tượng khoẻ mạnh trong một nghiên cứu chéo, làm tăng C_{max} và AUC của cilostazol tương ứng 18% và 26%, và một trong các chất chuyển hoá có hoạt tính của cilostazol là tương ứng 29% và 69%.

Cisaprid

Ở những người tình nguyện khoẻ mạnh, sử dụng đồng thời 40 mg esomeprazol dẫn đến tăng 32% diện tích dưới đường cong nồng độ – thời gian (AUC) và kéo dài 31% thời gian bán thải (t_{1/2}) nhưng không tăng đáng kể nồng độ đỉnh của cisaprid trong huyết tương. Kéo dài khoảng QTc nhẹ đã được quan sát thấy sau khi sử dụng cisaprid đơn độc, nhưng không kéo dài hơn nữa khi cisaprid được sử dụng cùng với esomeprazol.

Warfarin

Sử dụng đồng thời esomeprazol 40 mg cho những bệnh nhân được điều trị bằng warfarin trong một thử nghiệm lâm sàng cho thấy thời gian đông máu vẫn trong khoảng chấp nhận. Tuy nhiên, sau khi lưu hành thuốc trên thị trường, một vài trường hợp riêng biệt tăng INR có ý nghĩa lâm sàng đã được báo cáo khi điều trị đồng thời. Khuyến cáo theo dõi khi bắt đầu và kết thúc điều trị với esomeprazol trong giai đoạn điều trị với warfarin hoặc các dẫn xuất coumarin khác.

Clopidogel

Kết quả từ các nghiên cứu ở những đối tượng khoẻ mạnh đã cho thấy tương tác dược động học (PK)/dược lực học (PD) giữa clopidogel (300 mg liều tấn công/75 mg liều duy trì mỗi ngày) và esomeprazol (40 mg đường uống mỗi ngày) dẫn đến giảm nồng độ của chất chuyển



hoá có hoạt tính của clopidogrel trong máu trung bình khoảng 40% và giảm sự ức chế kết tập tiểu cầu (do ADP gây nên) trung bình 14%.

Khi clopidogrel được sử dụng chung với kết hợp liều cố định của esomeprazol 20 mg + ASA 81 mg so với clopidogrel đơn độc trong một nghiên cứu ở những đối tượng khoẻ mạnh có sự giảm nồng độ trong máu gần 40% của chất chuyển hoá có hoạt tính của clopidogrel. Tuy nhiên, nồng độ ức chế kết tập tiểu cầu (do ADP gây nên) tối đa ở những đối tượng này là giống giữa nhóm sử dụng clopidogrel và nhóm sử dụng clopidogrel cùng với sản phẩm kết hợp (esomeprazol + ASA).

Dữ liệu không đồng nhất về ý nghĩa lâm sàng của tương tác PK/PD này của esomeprazol về các biến cố tim mạch chính đã được báo cáo từ cả các nghiên cứu lâm sàng và trên thực tế. Không khuyến khích sử dụng đồng thời với clopidogrel.

Các thuốc được đánh giá mà chưa có các tương tác liên quan trên lâm sàng

Amoxicillin và quinidin

Esomeprazol cho thấy không có ảnh hưởng liên quan trên lâm sàng về dược động học của amoxicillin, quinidin.

Naproxen hoặc rofecoxib

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

Ảnh hưởng của các thuốc khác lên dược động học của esomeprazol

Các thuốc ức chế CYP2C19 và/hoặc CYP3A4

Esomeprazol được chuyển hoá bởi CYP2C19 và CYP3A4. Sử dụng đồng thời esomeprazol và một thuốc ức chế CYP3A4, clarithromycin (500 mg 2 lần/ngày), dẫn đến tăng gấp đôi nồng độ (AUC) của esomeprazol trong máu. Sử dụng đồng thời esomeprazol và một thuốc ức chế và CYP2C19 và CYP3A4 có thể dẫn đến tăng hơn gấp đôi nồng độ của esomeprazol trong máu. Voriconazol ức chế cả CYP2C19 và CYP3A4 làm tăng AUC của omeprazol đến 280%. Điều chỉnh liều của esomeprazol thường không cần trong các trường hợp này. Tuy nhiên, nên cân nhắc điều chỉnh liều ở những bệnh nhân suy gan nghiêm trọng và khi chỉ định điều trị dài hạn.

Các thuốc cảm ứng CYP2C19 và/hoặc CYP3A4

Các thuốc đã biết cảm ứng CYP2C19 hoặc CYP3A4 hoặc cả hai (như rifampicin và St. John's wort) có thể dẫn đến giảm nồng độ huyết thanh của esomeprazol do tăng chuyển hoá esomeprazol.

Trẻ em

Các nghiên cứu tương tác chỉ được thực hiện ở 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.

10. Tác dụng không mong muốn của thuốc

Tóm tắt thông tin an toàn

Đau đầu, đau bụng, tiêu chảy và buồn nôn là các tác dụng không mong muốn được báo cáo thường gặp nhất trong các thử nghiệm lâm sàng (và cũng từ việc sử dụng sau khi thuốc được lưu hành). Ngoài ra, thông tin an toàn là tương tự cho các công thức, chỉ định điều trị, nhóm



tuổi và dân số bệnh khác nhau. Chưa xác định được tác dụng không mong muốn liên quan đến liều.

Bảng liệt kê các tác dụng không mong muốn

Các tác dụng không mong muốn sau đã được xác định hoặc nghi ngờ trong các thử nghiệm lâm sàng đối với esomeprazol và sau khi lưu hành. Không có tác dụng không mong muốn nào là phụ thuộc liều.

Các tác dụng không mong muốn được phân loại theo tần suất

Rất thường gặp ($> 1/10$)

Thường gặp ($\geq 1/100$ đến $< 1/10$)

Ít gặp ($\geq 1/1.000$ đến $< 1/100$)

Hiếm gặp ($\geq 1/10.000$ đến $< 1/1.000$)

Rất hiếm gặp ($< 1/10.000$)

Chưa biết (không thể ước tính được từ các 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 ba dòng tế bào máu
Rối loạn hệ miễn dịch	Hiếm gặp	Các phản ứng quá mẫn như sốt, phù mạch và phản ứng/sốc phản vệ
Rối loạn chuyển hoá và dinh dưỡng	Ít gặp	Phù ngoại biên
	Hiếm gặp	Hạ natri máu
	Chưa biết	Hạ magesi máu; hạ magesi máu nghiêm trọng có thể tương quan với hạ calci máu. Hạ magesi máu có thể liên quan đến hạ kali máu.
Rối loạn tâm thần	Ít gặp	Mất ngủ
	Hiếm gặp	Kích động, nhầm lẫn, trầm cảm
	Rất hiếm gặp	Hung hăng, ảo giác
Rối loạn hệ thần kinh	Thường gặp	Đau đầu
	Ít gặp	Chóng mặt, dị cảm, buồn ngủ
	Hiếm gặp	Rối loạn vị giác
Rối loạn mắt	Hiếm gặp	Nhìn mờ
Rối loạn tai và mê đạo	Ít gặp	Chóng mặt
Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất	Hiếm gặp	Có thắt phế quản
Rối loạn dạ dày-ruột	Thường gặp	Đau bụng, táo bón, tiêu chảy, đầy hơi, buồn nôn/nôn, polyp tuyến cơ bản (lành tính)
	Ít gặp	Khô miệng
	Hiếm gặp	Viêm miệng, nấm <i>Candida</i> đường tiêu hóa
	Chưa biết	Viêm đại tràng vi thể
Rối loạn gan mật	Ít gặp	Tăng enzym gan
	Hiếm gặp	Viêm gan có hoặc không có vàng da

	Rất hiếm gặp	Suy gan, bệnh não ở bệnh nhân có bệnh gan đã có từ trước
Rối loạn da và mô dưới da	Ít gặp	Viêm da, ngứa, phát ban, nổi mề đay
	Hiếm gặp	Rụng tóc, nhạy cảm sáng
	Rất hiếm gặp	Hồng ban đa dạng, hội chứng Stevens-Johnson, hoại tử thượng bì nhiễm độc (TEN)
	Chưa biết	Lupus ban đỏ da bán cấp
Rối loạn cơ xương và mô dưới da	Ít gặp	Gãy xương hông, 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; ở một số bệnh nhân suy thận đã được báo cáo đồng thời.
Rối loạn hệ sinh sản và tuyến vú	Rất hiếm gặp	Vú to ở nam giới
Rối loạn toàn thân và tại chỗ	Hiếm gặp	Khó chịu, tăng tiết mồ hôi

Báo cáo các phản ứng không mong muốn nghi ngờ

Báo cáo các phản ứng không mong muốn nghi ngờ sau khi cho phép lưu hành thuốc là rất quan trọng. Nó cho phép tiếp tục theo dõi cân bằng lợi ích / rủi ro của thuốc.

11. Quá liều và cách xử trí

Có rất ít kinh nghiệm về quá liều do cố ý. Các triệu chứng được mô tả liên quan đến liều 280 mg là các triệu chứng dạ dày ruột và mệt mỏi. Liều đơn 80 mg esomeprazol không có ảnh hưởng. Không có thuốc giải độc đặc hiệu được biết. Esomeprazol liên kết mạnh với protein huyết tương và do đó không dễ bị thẩm tách. Trong bất kỳ trường hợp quá liều nào, nên tối ưu hoá điều trị triệu chứng và điều trị hỗ trợ.

12. Đặc tính dược lực học

Nhóm dược lý: Thuốc điều trị rối loạn do acid, ức chế bơm proton.

Mã ATC: A02BC05

Esomeprazol là đồng phân S của omeprazol và làm giảm tiết acid dạ dày thông qua một cơ chế có đích tác động cụ thể. Là một chất ức chế đặc hiệu bơm acid trong các thành tế bào. Cả đồng phân R và S của omeprazol có cùng hoạt tính dược lực học.

Cơ chế tác dụng

Esomeprazol là một base yếu và được tập trung và chuyển thành dạng có hoạt tính trong môi trường acid cao trong kênh tiết của tế bào thành, nơi thuốc ức chế enzym $H^+/K^+-ATPase$ (bơm acid) và ức chế cả sự tiết acid cơ bản và kích thích.

Esomeprazol là một thuốc ức chế bơm proton ngăn chặn sự tiết acid dạ dày do sự ức chế đặc hiệu $H^+/K^+-ATPase$ trong tế bào thành của dạ dày. Đồng phân S và R của esomeprazol được proton hoá và chuyển đổi trong ngăn acid của tế bào thành thành dạng chất ức chế hoạt động, sulphenamid đối quang. Do tác động đặc hiệu lên bơm proton, esomeprazol khoá giai đoạn cuối cùng của sự tạo acid, do đó làm giảm acid dạ dày. Tác dụng này phụ thuộc vào liều hàng ngày từ 20 đến 40 mg và dẫn đến ức chế tiết acid dạ dày.

Các ảnh hưởng dược lực học

Sau liều uống esomeprazol 20 mg đến 40 mg sự khởi phát tác dụng xảy ra trong vòng 1 giờ.



Sau khi sử dụng lặp lại 20 mg esomeprazol 1 lần/ngày trong 5 ngày, lượng acid đỉnh trung bình sau khi kích thích pentagastrin bị giảm 90% khi đánh giá 6-7 giờ sau liều ở ngày thứ 5.

Sau 5 ngày sử dụng liều uống 20 mg và 40 mg esomeprazol, pH trong dạ dày là trên 4 được duy trì trong khoảng thời gian trung bình tương ứng 13 giờ và 17 giờ trong hơn 24 giờ ở những bệnh nhân có triệu chứng trào ngược thực quản dạ dày (GERD). Tỷ lệ bệnh nhân duy trì pH trong dạ dày trên 4 trong ít nhất 8, 12 và 16 giờ tương ứng cho esomeprazol 20 mg là 76%, 54% và 24 %. Tỷ lệ tương ứng của esomeprazol 40 mg là 97%, 92% và 56%.

Sử dụng AUC như một thông số thay thế cho nồng độ huyết tương đã cho thấy mối liên hệ giữa ức chế tiết acid và nồng độ trong máu.

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

Điều trị một tuần với esomeprazol 20 mg x 1 lần / ngày và kháng sinh thích hợp, kết quả diệt trừ *H. pylori* thành công ở khoảng 90% bệnh nhân.

Sau khi điều trị dứt điểm trong một tuần, không cần tiếp tục đơn trị liệu với thuốc kháng tiết để chữa lành vết loét hiệu quả và giải quyết triệu chứng ở loét tá tràng không biến chứng.

Trong một nghiên cứu lâm sàng ngẫu nhiên, mù đôi, có đối chứng giả được, những bệnh nhân bị chảy máu do loét dạ dày tá tràng được xác nhận qua nội soi có đặc điểm là Forrest Ia, Ib, IIa hoặc IIb (tương ứng 9%, 43%, 38% và 10%) được chọn ngẫu nhiên để tiêm truyền dung dịch esomeprazol (n = 375) hoặc giả được (n = 389). Sau khi nội soi cầm máu, bệnh nhân được truyền tĩnh mạch 80 mg esomeprazol trong 30 phút, sau đó liên tục truyền 8 mg mỗi giờ trong 71,5 giờ hoặc giả được trong 72 giờ. Sau khoảng 72 giờ đầu, tất cả bệnh nhân đều được uống esomeprazol 40 mg trong 27 ngày để ức chế acid. Tỷ lệ chảy máu lại trong vòng 3 ngày là 5,9% ở nhóm điều trị esomeprazol so với 10,3% ở nhóm dùng giả được. Ở 30 ngày sau điều trị, tỷ lệ chảy máu lại ở nhóm được điều trị bằng esomeprazol so với nhóm được điều trị bằng giả được là 7,7% so với 13,6%.

Trong thời gian điều trị với các thuốc kháng tiết, gastrin huyết thanh tăng tương ứng với sự giảm tiết acid. CgA cũng tăng do giảm acid dạ dày. Nồng độ CgA tăng có thể ảnh hưởng đến các xét nghiệm khối u thần kinh nội tiết.

Các bằng chứng sẵn có đã được công bố cho thấy thuốc ức chế bơm proton nên ngưng từ 5 ngày đến 2 tuần trước khi đánh giá CgA. Việc này cho phép nồng độ CgA trở về khoảng tham chiếu sau sự tăng giả do điều trị bằng PPI.

Số lượng tế bào ECL tăng có thể liên quan đến nồng độ gastrin trong huyết thanh tăng, đã được quan sát thấy ở một số bệnh nhân điều trị dài hạn với esomeprazol.

Trong thời gian điều trị dài hạn bằng thuốc kháng tiết, u nang tuyến dạ dày đã được báo cáo là xảy ra với tần suất hơi tăng. Những thay đổi này là hệ quả sinh lý của việc ức chế tiết acid rõ rệt, lạnh tính và có thể hồi phục được.

Giảm acid dạ dày bằng bất kỳ cách nào bao gồm cả PPI, làm tăng số lượng vi khuẩn thường hiện diện trong đường tiêu hoá. Điều trị bằng các PPI có thể dẫn đến tăng nhẹ nguy cơ nhiễm khuẩn đường tiêu hoá như *Salmonella* và *Campylobacter* và ở những bệnh nhân nhập viện, cũng có thể là *Clostridium difficile*.

Trẻ em

Trong một nghiên cứu điều trị dài hạn PPI ở bệnh nhân GERD trẻ em (<1 đến 17 tuổi), 61%



trẻ em bị tăng sản tế bào ECL ở mức độ nhẹ mà không có ý nghĩa lâm sàng và không có sự phát triển của viêm teo dạ dày hoặc khối u carcinoid.

13. Đặc tính dược động học

Hấp thu

Esomeprazol là acid không bền và được uống dưới dạng hạt bao tan trong ruột. Chuyển hoá *in vitro* thành đồng phân R là không đáng kể. Esomeprazol hấp thu nhanh, với nồng độ đỉnh huyết tương đạt được khoảng 1-2 giờ sau khi sử dụng. Sinh khả dụng tuyệt đối là 64% sau liều đơn 40 mg và tăng đến 89% sau khi sử dụng lặp lại 1 lần/ngày. Đối với liều esomeprazol 20 mg giá trị tương ứng là 50% và 68%.

Thức ăn làm chậm và làm giảm sự hấp thu của esomeprazol mặc dù không ảnh hưởng đáng kể lên hiệu quả của esomeprazol đối với acid dạ dày.

Phân bố

Thể tích phân bố ở giai đoạn ổn định ở những đối tượng khoẻ mạnh là khoảng 0,22 L/kg khối lượng cơ thể. Esomeprazol gắn kết với protein huyết tương 97%.

Chuyển hoá

Esomeprazol được chuyển hoá hoàn toàn bởi hệ thống cytochrom P450 (CYP). Con đường chuyển hoá chính của esomeprazol phụ thuộc vào sự đa hình của CYP2C19, chịu trách nhiệm cho sự hình thành các chất chuyển hoá hydroxy- và desmethyl của esomeprazol. Con đường còn lại phụ thuộc vào một đồng dạng khác, CYP3A4, chịu trách nhiệm hình thành esomeprazol sulphon, chất chuyển hoá chính trong huyết tương.

Thải trừ

Các thông số bên dưới phản ánh chủ yếu dược động học ở những đối tượng có enzym CYP2C19 chức năng, những đối tượng chuyển hoá mạnh.

Tổng sự đào thải huyết tương là khoảng 17 L/giờ sau một liều đơn và khoảng 9 L/giờ sau khi sử dụng lặp lại. Thời gian bán thải huyết tương là khoảng 1,3 giờ sau khi lặp lại liều 1 lần/ngày. Esomeprazol được đào thải hoàn toàn khỏi huyết tương giữa các liều mà không có xu hướng tích lũy khi sử dụng 1 lần/ngày.

Các chất chuyển hoá chính của esomeprazol không ảnh hưởng đến sự tiết acid dạ dày. Đến 80% liều esomeprazol uống được đào thải dưới dạng các chất chuyển hoá trong nước tiểu, phần còn lại trong phân. Ít hơn 1% hoạt chất không chuyển hoá được tìm thấy trong nước tiểu.

Tuyến tính / không tuyến tính

Đã nghiên cứu dược động học của esomeprazol với liều lượng lên đến 40 mg x 1 lần / ngày. Diện tích dưới đường cong nồng độ-thời gian trong huyết tương tăng lên khi dùng lặp lại esomeprazol. Sự gia tăng này phụ thuộc vào liều lượng và dẫn đến tăng AUC nhiều hơn tỷ lệ với liều lượng. Sự phụ thuộc vào thời gian và liều lượng này là do esomeprazol và/hoặc chất chuyển hóa sulphon của nó giảm chuyển hóa lần đầu và độ thanh thải toàn thân có thể gây ra bởi sự ức chế enzym CYP2C19.

Nhóm dân số đặc biệt

Những người chuyển hoá kém

Khoảng $2,9 \pm 1,5\%$ dân số thiếu enzym chức năng CYP2C19 và được gọi là những người chuyển hoá kém. Trong nhóm người này sự chuyển hoá của esomeprazol chủ yếu được xúc tác bởi CYP3A4. Sau khi sử dụng lặp lại 1 lần/ngày liều 40 mg esomeprazol, diện tích trung



bình dưới đường cong nồng độ - thời gian cao hơn khoảng 100% ở những người chuyển hoá kém so với những đối tượng có enzym chức năng CYP2C19 (những người chuyển hoá mạnh). Nồng độ đỉnh trung bình trong huyết tương cao hơn 60%.

Những điều này không ảnh hưởng đến liều lượng esomeprazol được chỉ định.

Giới tính

Sau một liều đơn 40 mg esomeprazol, diện tích dưới đường cong nồng độ - thời gian ở nữ giới cao hơn khoảng 30% so với nam giới. Không có sự khác biệt về giới tính sau khi sử dụng liều lặp lại mỗi ngày. Những điều này không ảnh hưởng đến liều lượng esomeprazol được chỉ định.

Suy gan

Chuyển hoá của esomeprazol ở những bệnh nhân suy giảm chức năng gan nhẹ đến vừa có thể bị giảm. Tỷ lệ chuyển hoá giảm ở những bệnh suy giảm chức năng gan nghiêm trọng dẫn đến tăng gấp đôi diện tích dưới đường cong nồng độ - thời gian của esomeprazol. Do đó, không nên vượt quá liều tối đa 20 mg ở những bệnh nhân suy giảm chức năng gan nghiêm trọng. Esomeprazol và các chất chuyển hoá chính không cho thấy xu hướng tích lũy với liều 1 lần/ngày.

Suy thận

Chưa có nghiên cứu được thực hiện ở những bệnh nhân giảm chức năng thận. Do thận chịu trách nhiệm đào thải các chất chuyển hoá của esomeprazol nhưng không chịu trách nhiệm đào thải dạng chưa chuyển hoá, sự chuyển hoá của esomeprazol được cho là không thay đổi ở những bệnh nhân suy thận.

Người cao tuổi

Sự chuyển hoá của esomeprazol không thay đổi đáng kể ở những 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 esomeprazol, diện tích dưới đường cong (AUC) và thời gian đạt nồng độ tối đa của thuốc trong huyết tương (Tmax) ở trẻ từ 12 đến 18 tuổi tương tự như ở người lớn đối với cả hai liều esomeprazol.

14. Quy cách đóng gói: Hộp 3 vỉ x 10 viên.

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

Điều kiện bảo quản: Bảo quản dưới 30°C. Tránh ánh sáng.

Hạn dùng: 24 tháng kể từ ngày sản xuất.

Tiêu chuẩn: USP.

16. Tên, địa chỉ cơ sở sản xuất thuốc

XL LABORATORIES PRIVATE LIMITED

E- 1223, Phase I Extn. (Ghatal), RIICO Industrial Area, Bhiwadi, Rajasthan, 301019, Ấn Độ.