

Tờ hướng dẫn sử dụng

Rx



GASMEZOL

Esomeprazol 40 mg

Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

Để xa tầm tay trẻ em

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC: mỗi viên chứa:

Thành phần hoạt chất:

Esomeprazol (dưới dạng hạt Esomeprazol magnesi bao tan trong ruột 22,5% w/w)	40 mg
---	-------

Thành phần tá dược (của hạt Esomeprazol magnesi bao tan trong ruột):

Manitol, Magnesi carbonat, Dinatri hydrophosphat, Tinh bột, Đường trắng, Đường trắng hạt tròn, HPMC, Methacrylic acid copolymer, Natri hydroxyd, Diethyl phthalat, Talc, Titan dioxyd, Polysorbat 80	Vừa đủ
--	--------

DẠNG BẢO CHẾ: Viên nang cứng chứa vi hạt bao tan trong ruột.

Mô tả: Viên nang cứng màu tím.

CHỈ ĐỊNH:

Người lớn:

- **Bệnh trào ngược dạ dày - thực quản (GERD):**
Điều trị viêm loét thực quản do trào ngược.
- **Điều trị kéo dài sau khi đã điều trị phòng ngừa tái xuất huyết do loét dạ dày - tá tràng bằng đường tĩnh mạch.**
- **Điều trị hội chứng Zollinger Ellison.**

Trẻ vị thành niên từ 12 tuổi trở lên

- **Bệnh trào ngược dạ dày - thực quản (GERD):**
Điều trị viêm loét thực quản do trào ngược.

CÁCH DÙNG, LIỀU DÙNG:

Người lớn và trẻ vị thành niên từ 12 tuổi trở lên

- **Bệnh trào ngược dạ dày - thực quản (GERD):**
Điều trị viêm loét thực quản do trào ngược:
Esomeprazol: 40 mg (1 viên)/lần x 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 có triệu chứng dai dẳng.

Người lớn

- **Điều trị kéo dài sau khi đã điều trị phòng ngừa tái xuất huyết do loét dạ dày - tá tràng bằng đường tĩnh mạch**

Esomeprazol: 40 mg (1 viên)/lần x 1 lần/ngày trong 4 tuần sau khi đã điều trị phòng ngừa tái xuất huyết do loét dạ dày - tá tràng bằng đường tĩnh mạch.

- Điều trị hội chứng Zollinger Ellison

Liều khởi đầu khuyến cáo là esomeprazol 40 mg (1 viên)/lần x 2 lần/ngày. Sau đó điều chỉnh liều theo đáp ứng của từng bệnh nhân và tiếp tục điều trị khi còn chỉ định về mặt lâm sàng. Các dữ liệu lâm sàng cho thấy phần lớn bệnh nhân được kiểm soát với esomeprazol liều từ 80 - 160 mg (2 - 4 viên)/ngày. Khi liều hàng ngày lớn hơn 80 mg (2 viên), nên chia liều dùng thành 2 lần/ngày.

Trẻ em dưới 12 tuổi

Không nên sử dụng cho trẻ em dưới 12 tuổi do không có dữ liệu sẵn có.

Người tổn thương chức năng thận

Không cần phải điều chỉnh liều ở bệnh nhân tổn thương chức năng thận. Do ít kinh nghiệm về việc dùng thuốc ở bệnh nhân suy thận nặng, nên thận trọng khi điều trị ở các bệnh nhân này (xem mục “Đặc tính dược động học”).

Người tổn thương chức năng gan

Không cần phải điều chỉnh liều ở bệnh nhân tổn thương gan ở mức độ từ nhẹ đến trung bình. Viên Esomeprazol với hàm lượng 40 mg không nên dùng cho bệnh nhân suy gan nặng vì liều tối đa ở những bệnh nhân này không quá 20 mg/ngày (xem mục “Đặc tính dược động học”).

Người cao tuổi

Không cần điều chỉnh liều ở người cao tuổi.

*** Cách dùng:** Nên nuốt toàn bộ viên cùng với chất lỏng. Không nên nhai hay nghiền nát viên.

- Đối với bệnh nhân khó nuốt, có thể mở vỏ nang, trộn hạt thuốc với nửa ly nước không chứa carbonat. Không dùng các chất lỏng khác vì lớp bọc giúp thuốc tan trong đường ruột có thể bị hòa tan. Khuấy đều và uống dịch phân tán chứa hạt thuốc này ngay lập tức hoặc trong vòng 30 phút. Tráng ly lại bằng nửa ly nước và uống. Không được nhai hoặc nghiền nát các hạt thuốc này.
- Đối với bệnh nhân không thể nuốt được, có thể mở vỏ nang, trộn hạt thuốc với nước không chứa carbonat và dùng qua ống thông dạ dày. Quan trọng là phải kiểm tra cẩn thận sự thích hợp của loại bơm tiêm và ống thông chọn lựa. Cách chuẩn bị dùng qua ống thông dạ dày như sau:
 1. Mở vỏ nang, cho hạt thuốc vào trong một bơm tiêm thích hợp và làm đầy bơm tiêm bằng khoảng 25 mL hoặc 50 mL nước. (Đối với một số ống thông, cần phải phân tán hạt thuốc trong khoảng 50 mL nước để đề phòng các hạt thuốc làm tắc ống). Lắc.
 2. Hút hỗn dịch vào bơm tiêm và hút thêm khoảng 5 mL không khí.
 3. Lắc ngay bơm tiêm trong khoảng 2 phút để phân tán đều hạt thuốc.
 4. Giữ đầu bơm tiêm hướng lên trên và kiểm tra xem đầu bơm tiêm có bị tắc không.
 5. Gắn bơm tiêm vào ống thông trong khi vẫn giữ nguyên tư thế của bơm.

6. Lắc bơm tiêm và đặt đầu bơm tiêm hướng xuống dưới. Lập tức bơm 5 - 10 mL vào ống thông. Đảo ngược bơm tiêm sau khi bơm và lắc (phải giữ cho đầu bơm tiêm hướng lên trên để tránh làm tắc đầu bơm).
7. Hướng đầu bơm tiêm xuống dưới và tiêm ngay lập tức 5 - 10 mL dịch phân tán vào trong ống thông. Lặp lại tiến trình này cho đến khi bơm tiêm hết thuốc.
8. Đổ đầy bơm tiêm bằng 25 mL nước và 5 mL không khí, lặp lại bước 6 nếu cần thiết để tráng sạch thuốc đọng lại trong bơm. Đối với một số loại ống thông nên cần đổ đầy 50 mL nước.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH:

- Tiền sử quá mẫn với esomeprazol, phân nhóm benzimidazol hay các thành phần khác trong công thức.
- Không nên sử dụng esomeprazol đồng thời với nelfinavir (xem mục "*Tương tác, tương kỵ của thuốc*").

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC:

- Khi có sự hiện diện bất kỳ một triệu chứng báo động nào (như là giảm cân đáng kể không chủ ý, nôn tái phát, khó nuốt, nôn ra máu hay đại tiện phân đen) và khi nghi ngờ hoặc bị loét dạ dày nên loại trừ bệnh lý ác tính vì điều trị bằng esomeprazol có thể làm giảm triệu chứng và làm chậm trễ việc chẩn đoán.
- Bệnh nhân điều trị thời gian dài (đặc biệt những người đã điều trị hơn 1 năm) nên được theo dõi thường xuyên.
- Bệnh nhân điều trị theo chế độ khi cần thiết nên liên hệ với bác sỹ nếu có các triệu chứng thay đổi về đặc tính. Khi kê toa esomeprazol theo chế độ điều trị khi cần thiết, nên xem xét đến mối liên quan về tương tác với các thuốc khác do nồng độ esomeprazol trong huyết tương có thể thay đổi (xem mục "*Tương tác, tương kỵ của thuốc*").
- Khi kê toa esomeprazol để diệt trừ *Helicobacter pylori*, nên xem xét các tương tác thuốc có thể xảy ra trong phác đồ điều trị 3 thuốc. Clarithromycin là chất ức chế mạnh CYP3A4 và vì thế nên xem xét chống chỉ định và tương tác đối với clarithromycin khi dùng phác đồ 3 thuốc cho bệnh nhân đang dùng các thuốc khác chuyển hóa qua CYP3A4 như cisaprid.
- Điều trị bằng thuốc ức chế bơm proton có thể làm tăng nhẹ nguy cơ nhiễm khuẩn đường tiêu hóa do *Salmonella* và *Campylobacter* (xem mục "*Đặc tính dược lực học*").
- Việc sử dụng kết hợp với các thuốc khác:
 - + Không khuyến cáo dùng đồng thời esomeprazol với atazanavir (xem mục "*Tương tác, tương kỵ của thuốc*"). Nếu sự phối hợp atazanavir với thuốc ức chế bơm proton là không thể tránh khỏi, cần theo dõi chặt chẽ trên lâm sàng khi tăng liều atazanavir đến 400 mg kết hợp với 100 mg ritonavir, không nên sử dụng quá 20 mg esomeprazol.

- + Esomeprazol là chất ức chế CYP2C19. Khi bắt đầu hay kết thúc điều trị với esomeprazol, cần xem xét nguy cơ tương tác thuốc với các thuốc chuyển hóa qua CYP2C19. Đã có ghi nhận tương tác giữa clopidogrel và esomeprazol (*xem mục "Tương tác, tương kỵ thuốc"*). Không rõ mối liên quan lâm sàng của tương tác này. Như là một biện pháp thận trọng, không khuyến khích dùng đồng thời esomeprazol và clopidogrel.
- Tương tác với các xét nghiệm: Sự tăng nồng độ chromogranin A (CgA) có thể can thiệp vào việc dò tìm các khối u thần kinh nội tiết. Nhằm tránh sự can thiệp này, nên ngừng điều trị bằng esomeprazol ít nhất 5 ngày trước khi định lượng CgA (*xem mục "Đặc tính dược động học"*). Nếu mức CgA và gastrin không trở lại phạm vi tham chiếu sau lần đo ban đầu, nên đo lại sau 14 ngày kể từ khi ngừng điều trị bằng thuốc ức chế bơm proton.
 - Esomeprazol, cũng như các thuốc kháng acid khác, có thể làm giảm hấp thu vitamin B₁₂ (cyanocobalamin) do sự giảm hoặc thiếu acid dịch vị. Điều này nên được cân nhắc ở những bệnh nhân có giảm dự trữ vitamin B₁₂ hoặc có yếu tố nguy cơ giảm hấp thu vitamin B₁₂ khi điều trị dài hạn.
 - Đã có các báo cáo về giảm magiê máu nặng ở những bệnh nhân điều trị bằng thuốc ức chế bơm proton (PPI) như esomeprazol trong ít nhất 3 tháng, và trong đa số các trường hợp là trong 1 năm. Biểu hiện nặng của giảm magiê máu như mệt mỏi, co cứng, mê sảng, co giật, choáng váng và loạn nhịp thất có thể xảy ra nhưng khởi phát âm thầm và không được lưu tâm. Ở đa số các bệnh nhân, tình trạng giảm magiê máu được cải thiện sau khi sử dụng liệu pháp magiê thay thế và ngừng sử dụng PPI.
 - Đối với các bệnh nhân cần được điều trị kéo dài hoặc những bệnh nhân dùng đồng thời PPI và digoxin hoặc các thuốc khác có thể gây hạ magiê máu (ví dụ như các thuốc lợi tiểu), nhân viên y tế nên cân nhắc định lượng nồng độ magiê máu trước khi bắt đầu điều trị PPI và định kỳ theo dõi trong quá trình điều trị.
 - Các thuốc ức chế bơm proton, đặc biệt khi dùng liều cao và trong thời gian dài (> 1 năm), có thể làm tăng nhẹ nguy cơ gãy xương hông, xương cổ tay và cột sống, đặc biệt ở bệnh nhân cao tuổi hoặc khi có sự hiện diện của yếu tố nguy cơ khác. Các nghiên cứu quan sát chỉ ra rằng các thuốc ức chế bơm proton có thể làm tăng tổng thể nguy cơ gãy xương khoảng 10 - 40%. Một phần trong mức tăng này có thể 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 nên được bổ sung một lượng vitamin D và calci thích hợp.
 - Thuốc ức chế bơm proton có liên quan đến các trường hợp Lupus ban đỏ bán cấp ở da (SCLE) rất hiếm gặp. Nếu tổn thương xảy ra, đặc biệt là ở những vùng da tiếp xúc với ánh nắng và nếu kèm theo đau khớp, bệnh nhân nên tìm kiếm sự trợ giúp y tế kịp thời, và chuyên viên y tế nên cân nhắc việc ngừng thuốc. Một thuốc ức chế bơm proton gây ra SCLE trước đó có thể làm tăng nguy cơ mắc SCLE với các thuốc ức chế bơm proton khác.

- Phản ứng bất lợi nghiêm trọng ở da (SCARs):

Các phản ứng có hại nghiêm trọng trên da (SCARs) như hồng ban 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, được báo cáo rất hiếm khi liên quan đến điều trị bằng esomeprazol.

Bệnh nhân nên được thông báo về các dấu hiệu và triệu chứng của phản ứng da nghiêm trọng như EM/SJS/TEN/DRESS và nên tìm tư vấn y tế từ bác sĩ ngay khi quan sát thấy bất kỳ dấu hiệu hoặc triệu chứng nào.

Nên ngừng sử dụng esomeprazol ngay lập tức khi có dấu hiệu và triệu chứng của phản ứng da nghiêm trọng và cần cung cấp thêm dịch vụ chăm sóc y tế/ theo dõi chặt chẽ khi cần thiết.

Không nên thử dùng lại thuốc ở những bệnh nhân mắc EM/SJS/TEN/DRESS.

Cảnh báo liên quan đến tá dược:

Sản phẩm chứa đường. Những bệnh nhân có vấn đề di truyền hiếm gặp về không dung nạp fructose, kém hấp thu glucose-galactose hoặc thiếu hụt sucrase-isomaltase không nên dùng thuốc này.

Sản phẩm này chứa dưới 1 mmol (23 mg) natri trong mỗi viên, về cơ bản được xem như “không chứa natri”.

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 esomeprazol trên phụ nữ có thai. Khi dùng hỗn hợp đồng phân racemic của omeprazol, 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 về esomeprazol trên động vật không cho thấy thuốc có tác động có hại trực tiếp hay gián tiếp trên sự phát triển của phôi/thai nhi. Các nghiên cứu trên động vật với hỗn hợp racemic cũng không cho thấy có tác động có hại trực tiếp hay gián tiếp trên tình trạng mang thai, sự sinh nở hoặc sự phát triển sau sinh. Nên thận trọng khi kê toa cho phụ nữ có thai.

Một lượng trung bình dữ liệu về phụ nữ mang thai (khoảng 300-1000 kết quả thai kỳ) cho thấy không có độc tính gây dị tật hoặc độc tính đối với thai nhi/trẻ sơ sinh của esomeprazole.

Các nghiên cứu trên động vật không chỉ ra tác dụng có hại trực tiếp hoặc gián tiếp liên quan đến độc tính sinh sản.

Phụ nữ cho con bú:

Người ta chưa biết esomeprazol có tiết qua sữa mẹ hay không. Không có đủ thông tin về ảnh hưởng của esomeprazol ở trẻ sơ sinh/ trẻ nhỏ. Không có nghiên cứu nào trên phụ nữ cho con bú được thực hiện. Vì vậy, không nên dùng esomeprazol trong khi cho con bú.

Khả năng sinh sản

Các nghiên cứu trên động vật với hỗn hợp racemic omeprazol, dùng qua đường uống không chỉ ra tác dụng liên quan đến khả năng sinh sản.

ẢNH HƯỞNG CỦA THUỐC LÊN KHẢ NĂNG LÁI XE, VẬN HÀNH MÁY MÓC:

Esomeprazol ít ảnh hưởng tới khả năng lái xe và vận hành máy móc. Một số phản ứng ngoại ý như chóng mặt (ít gặp), nhìn mờ (hiếm gặp) có thể xảy ra. Nếu xảy ra các phản ứng ngoại ý này, bệnh nhân không nên lái xe và vận hành máy móc.

TƯƠNG TÁC, TƯƠNG Kỵ CỦA THUỐC:

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

- Trẻ em

Các nghiên cứu tương tác chỉ được thực hiện ở người lớn.

- Những thuốc hấp thu phụ thuộc pH:

Tình trạng giảm độ acid dạ dày khi điều trị bằng esomeprazol có thể làm giảm hay tăng sự hấp thu của các thuốc khác có cơ chế hấp thu phụ thuộc pH dạ dày. Giống như các thuốc ức chế tiết acid dạ dày khác hoặc thuốc kháng acid, sự hấp thu của các thuốc như ketoconazol, itraconazol và erlotinib có thể giảm và sự hấp thu của digoxin có thể tăng lên trong khi 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 trên 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.

- Chất ức chế enzym protease:

Đã có báo cáo rằng omeprazol tương tác với một số chất ức chế enzym protease. Chưa rõ tầm quan trọng về lâm sàng và cơ chế tác dụng của các tương tác đã được ghi nhận. Tăng độ pH dạ dày trong quá trình điều trị với omeprazol có thể dẫn đến thay đổi sự hấp thu của chất ức chế enzym protease. Cơ chế tương tác khác có thể xảy ra là thông qua sự ức chế enzym CYP2C19.

Đối với atazanavir và nelfinavir, giảm nồng độ thuốc trong huyết thanh đã được ghi nhận khi dùng chung với omeprazol, do đó không khuyến cáo dùng đồng thời các thuốc này. Ở người tình nguyện khỏe mạnh, sử dụng đồng thời omeprazol (40 mg, 1 lần/ngày) và atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg làm giảm đáng kể nồng độ và thời gian tiếp xúc atazanavir (giảm AUC, C_{max} và C_{min} khoảng 75%). Tăng liều atazanavir đến 400 mg đã không bù trừ tác động của omeprazol trên nồng độ và thời gian tiếp xúc atazanavir. Dùng phối hợp omeprazol (20 mg, 1 lần/ngày) với atazanavir 400 mg/ritonavir 100 mg ở người tình nguyện khỏe mạnh làm giảm khoảng 30% nồng độ và thời gian tiếp xúc atazanavir khi so sánh với nồng độ và thời gian tiếp xúc ghi nhận trong trường hợp dùng atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg, 1 lần/ngày, mà không dùng omeprazol 20 mg, 1 lần/ngày. Dùng phối hợp với 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 hóa hoạt tính có tác động dược lý M8. Đối với saquinavir

(sử dụng đồng thời với ritonavir), tăng nồng độ thuốc trong huyết thanh (80 - 100%) khi dùng 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 với 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). Do tác động dược lực và các đặc tính dược động học tương tự của omeprazol và esomeprazol, không khuyến cáo sử dụng esomeprazol đồng thời với atazanavir và chống chỉ định sử dụng esomeprazol đồng thời với nelfinavir.

- *Những thuốc chuyển hóa qua CYP2C19*

Esomeprazol ức chế CYP2C19, enzym chính chuyển hóa esomeprazol. Do vậy, khi esomeprazol được dùng chung với các thuốc chuyển hóa bằng CYP2C19 như diazepam, citalopram, imipramin, clomipramin, phenytoin..., nồng độ các thuốc này trong huyết tương có thể tăng và cần giảm liều dùng. Điều này cần được đặc biệt chú ý khi kê toa esomeprazol theo chế độ điều trị khi cần thiết.

- *Diazepam:*

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

- *Phenytoin:*

Khi dùng đồng thời với esomeprazol 40 mg làm tăng 13% nồng độ đáy (trough) 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 15% C_{max} và 41% AUC_t của voriconazol (một cơ chất của CYP2C19).

- *Warfarin:*

Khi dùng đồng thời 40 mg esomeprazol ở người 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. Tuy vậy, sau một thời gian lưu hành thuốc đã ghi nhận có một số rất hiếm trường hợp tăng INR đáng kể trên lâm sàng khi điều trị đồng thời hai thuốc trên. Nên theo dõi bệnh nhân khi bắt đầu và khi chấm dứt điều trị đồng thời esomeprazol với warfarin hoặc các dẫn chất khác của coumarin.

- *Cilostazol:*

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

- *Cisaprid:*

Ở người tình nguyện khỏe mạnh, khi dùng chung với 40 mg esomeprazol, 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 cisaprid 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 đồng thời cisaprid với esomeprazol (xem mục “Cảnh báo và Thận trọng khi dùng thuốc”).

- *Các thuốc được nghiên cứu không có tương tác lâm sàng:*

+ Amoxicillin và quinidin: esomeprazol đã được chứng tỏ là không có tác động đáng kể về lâm sàng trên dược động học của amoxicillin hoặc quinidin.

+ Naproxen hoặc rofecoxib: Những nghiên cứu ngắn hạn đánh giá việc sử dụng đồng thời esomeprazol với naproxen hay rofecoxib chưa xác định được bất cứ tương tác dược động học nào liên quan về mặt lâm sàng.

- *Clopidogrel:*

Kết quả từ các nghiên cứu trên đối tượng khỏe mạnh đã chỉ ra tương tác dược động/dược lực (PK/PD) giữa clopidogrel (liều nạp 300 mg/liều duy trì hàng ngày 75 mg) và esomeprazol (40 mg uống 1 lần/ngày) dẫn đến giảm nồng độ và thời gian tiếp xúc với chất chuyển hóa có hoạt tính của clopidogrel trung bình 40% và giảm sự ức chế tối đa kết tập tiểu cầu (gây ra bởi ADP) trung bình 14%.

Trong một nghiên cứu trên người khỏe mạnh, khi sử dụng đồng thời clopidogrel với phối hợp liều cố định esomeprazol 20 mg + aspirin 81 mg, nồng độ và thời gian tiếp xúc của chất chuyển hóa có hoạt tính của clopidogrel giảm gần 40% so với sử dụng clopidogrel đơn thuần. Tuy nhiên, mức độ tối đa ức chế kết tập tiểu cầu (gây bởi ADP) trên những đối tượng này là như nhau ở nhóm clopidogrel đơn thuần và nhóm clopidogrel phối hợp với (esomeprazol + aspirin).

Số liệu chưa nhất quán về biểu hiện lâm sàng của tương tác dược động/dược lực của esomeprazol trên các biến cố tim 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 clopidogrel không được khuyến khích.

- *Tacrolimus:*

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

- *Methotrexat:*

Khi dùng đồng thời các PPI, nồng độ methotrexat được báo cáo là tăng lên ở một số bệnh nhân. Khi dùng liều cao methotrexat, nên cân nhắc dùng tạm thời esomeprazol.

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 với một chất ức chế CYP3A4, clarithromycin (500 mg, 2 lần/ngày) làm tăng gấp đôi diện tích dưới đường cong (AUC) của esomeprazol. Dùng đồng thời esomeprazol cùng với một chất ức chế cả hai CYP2C19 và CYP3A4 có thể làm tăng hơn hai lần nồng

độ và thời gian tiếp xúc của esomeprazol. Chất ức chế CYP2C19 và CYP3A4 voriconazole làm tăng AUC_t của omeprazol lên 280%. Không cần điều chỉnh liều esomeprazol thường xuyên trong những tình huống này. Tuy nhiên, sự điều chỉnh liều cần được lưu ý ở những bệnh nhân suy gan nặng và điều trị lâu dài.

- *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.

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

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC:

- Các phản ứng ngoại ý phổ biến nhất bao gồm: đau đầu, đau bụng, tiêu chảy và buồn nôn (kể cả trong nghiên cứu hậu mãi). Đặc tính về an toàn là tương tự nhau giữa các dạng thuốc, các chỉ định, nhóm tuổi và các quần thể bệnh nhân. Không có phản ứng nào liên quan đến liều dùng.
- Các phản ứng ngoại ý do thuốc sau đây đã được ghi nhận hay nghi ngờ trong các chương trình nghiên cứu lâm sàng của esomeprazol và theo dõi sau khi thuốc ra thị trường. Không có phản ứng nào liên quan đến liều dùng.
- Các phản ứng này được xếp theo tần suất xảy ra: *Rất thường gặp (ADR ≥ 1/10); Thường gặp (1/100 ≤ ADR < 1/10); Ít gặp (1/1.000 ≤ ADR < 1/100); Hiếm gặp (1/10.000 ≤ ADR < 1/1.000); Rất hiếm gặp (ADR < 1/10.000), Chưa biết (không thể ước tính từ dữ liệu có sẵn).*

Phân loại hệ thống cơ quan	Tần suất	Tác dụng không mong muốn
Rối loạn máu và hệ bạch huyết	<i>Hiếm gặp</i>	Giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu
	<i>Rất hiếm gặp</i>	Mất bạch cầu hạt, giảm toàn thể huyết cầu
Rối loạn hệ miễn dịch	<i>Hiếm gặp</i>	Phản ứng quá mẫn như là sốt, phù mạch, phản ứng phản vệ/sốc phản vệ
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng	<i>Ít gặp</i>	Phù ngoại biên
	<i>Hiếm gặp</i>	Giảm natri máu
	<i>Chưa biết</i>	Giảm magiê máu (xem mục “Cảnh báo và Thận trọng khi dùng thuốc”); giảm magiê máu nặng có thể liên quan tới giảm calci máu. Giảm magiê máu cũng có thể dẫn đến giảm kali máu
Rối loạn tâm thần	<i>Ít gặp</i>	Mất ngủ
	<i>Hiếm gặp</i>	Kích động, lú lẫn, trầm cảm
	<i>Rất hiếm gặp</i>	Nóng nảy, ảo giác
Rối loạn hệ thần kinh	<i>Thường gặp</i>	Nhức đầu
	<i>Ít gặp</i>	Choáng váng, dị cảm, ngủ gà
	<i>Hiếm gặp</i>	Rối loạn vị giác

Phân loại hệ thống cơ quan	Tần suất	Tác dụng không mong muốn
Rối loạn mắt	<i>Hiếm gặp</i>	Nhìn mờ
Rối loạn tai và mê đạo	<i>Ít gặp</i>	Chóng mặt
Rối loạn hô hấp, ngực và trung thất	<i>Hiếm gặp</i>	Co thắt phế quản
Rối loạn tiêu hóa	<i>Thường gặp</i>	Đau bụng, táo bón, tiêu chảy, đầy bụng, buồn nôn/nôn, polyp tuyến đáy vị (lành tính)
	<i>Ít gặp</i>	Khô miệng
	<i>Hiếm gặp</i>	Viêm miệng, nhiễm <i>candida</i> đường tiêu hóa
	<i>Chưa biết</i>	Viêm đại tràng vi thể
Rối loạn gan mật	<i>Ít gặp</i>	Tăng men gan
	<i>Hiếm gặp</i>	Viêm gan có hoặc không vàng da
	<i>Rất hiếm gặp</i>	Suy gan, bệnh não ở bệnh nhân đã có bệnh gan
Rối loạn da và mô dưới da	<i>Ít gặp</i>	Viêm da, ngứa, nổi mẩn, mề đay
	<i>Hiếm gặp</i>	Hội chứng nhạy cảm với ánh sáng
	<i>Rất hiếm gặp</i>	Hội chứng Stevens-Johnson, hoại tử biểu bì gây độc (TEN), phản ứng thuốc với bạch cầu ái toan và triệu chứng toàn thân (DRESS)
Rối loạn cơ xương và mô liên kết	<i>Ít gặp</i>	Gãy xương hông, cổ tay và cột sống (<i>xem mục “Cảnh báo và Thận trọng khi dùng thuốc”</i>)
	<i>Hiếm gặp</i>	Đau khớp, đau cơ
	<i>Rất hiếm gặp</i>	Yếu cơ
Rối loạn thận và tiết niệu	<i>Rất hiếm gặp</i>	Viêm thận kẽ; ở một số bệnh nhân tình trạng suy thận đi kèm đã được báo cáo
Rối loạn hệ sinh sản và tuyến vú	<i>Rất hiếm gặp</i>	Nữ hóa tuyến vú
Các rối loạn tổng quát và tại chỗ	<i>Hiếm gặp</i>	Khó ở, tăng tiết mồ hôi

Thông báo ngay cho bác sĩ hoặc dược sĩ những phản ứng có hại gặp phải khi sử dụng thuốc.

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 esomeprazol 80 mg vẫn an toàn khi dùng.

Chưa có chất giải độc đặc hiệu. Esomeprazol gắn kết mạnh với protein huyết tương và vì vậy không dễ dàng thâm phân được. Trong trường hợp quá liều, nên điều trị triệu chứng và sử dụng các biện pháp hỗ trợ tổng quát.

ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC:

Mã ATC: A02B C05

Nhóm dược lý: Thuốc ức chế bơm proton.

Esomeprazol là dạng đồng phân S- của omeprazol và làm giảm sự bài tiết acid dạ dày bằng một cơ chế tác dụng chuyên biệt. Thuốc là chất ức chế đặc hiệu bơm acid ở tế bào thành. Cả hai dạng đồng phân R- và S- của omeprazol đều có tác động dược lực học tương tự.

Vị trí và cơ chế tác dụng

- Esomeprazol là một base yếu, được tập trung và biến đổi thành dạng có hoạt tính trong môi trường acid cao ở ống tiêu quản chế tiết của tế bào thành, tại đây thuốc ức chế bơm $H^+K^+ - ATPase$ và ức chế cả sự tiết dịch cơ bản lẫn sự tiết dịch do kích thích.

Tác động lên sự tiết acid dịch vị

- Sau khi dùng liều uống esomeprazol 20 mg và 40 mg, thuốc khởi phát tác động trong vòng 1 giờ. Sau khi dùng lặp lại liều esomeprazol 20 mg, 1 lần/ngày trong 5 ngày, sự tiết acid tối đa trung bình sau khi kích thích bằng pentagastrin giảm 90% khi đo ở thời điểm 6 - 7 giờ sau khi dùng thuốc ở ngày thứ 5.
- Sau 5 ngày dùng liều uống esomeprazol 20 mg và 40 mg, độ pH trong dạ dày > 4 đã được duy trì trong thời gian trung bình tương ứng là 13 và 17 giờ trong vòng 24 giờ ở bệnh nhân trào ngược dạ dày thực quản có triệu chứng. Tỷ lệ bệnh nhân duy trì độ pH trong dạ dày > 4 tối thiểu trong 8, 12 và 16 giờ tương ứng là 76%, 54% và 24% đối với esomeprazol 20 mg và 97%, 92% và 56% đối với esomeprazol 40 mg.
- Khi dùng AUC như là một tham số đại diện cho nồng độ thuốc trong huyết tương, người ta đã chứng minh được có mối liên hệ giữa sự ức chế tiết acid với nồng độ thuốc và thời gian tiếp xúc.

Tác động trị liệu của sự ức chế acid

- Khi dùng esomeprazol 40 mg, khoảng 78% bệnh nhân viêm thực quản do trào ngược được chữa lành sau 4 tuần và khoảng 93% được chữa lành sau 8 tuần.
- Điều trị bằng esomeprazol 20 mg, 2 lần/ngày và kháng sinh thích hợp trong 1 tuần đã diệt trừ *Helicobacter pylori* thành công ở khoảng 90% bệnh nhân.
- Sau khi điều trị diệt trừ trong 1 tuần, không cần dùng thêm thuốc kháng tiết acid đơn trị liệu để chữa lành loét và giảm triệu chứng ở bệnh nhân loét tá tràng không biến chứng.
- Trong một nghiên cứu lâm sàng ngẫu nhiên, mù đôi, đối chứng với giả dược, bệnh nhân đã chẩn đoán xác định xuất huyết tiêu hóa qua nội soi theo phân loại Forrest Ia, Ib, IIa hay IIb (chiếm tỉ lệ tương ứng là 9%, 43%, 38% và 10%) được điều trị ngẫu nhiên với esomeprazol dung dịch tiêm truyền (n=375) hoặc giả dược (n=389). Sau khi điều trị nội soi để cầm máu, bệnh nhân được cho dùng giả dược hoặc được truyền tĩnh

mạch liều cao 80 mg esomeprazol trong 30 phút và tiếp theo truyền tĩnh mạch liên tục 8 mg/giờ trong 72 giờ. Sau 72 giờ đầu điều trị, tất cả bệnh nhân được tiếp tục điều trị kháng tiết acid bằng esomeprazol 40 mg dạng uống, nhãn mở trong 27 ngày. Tỷ lệ tái xuất huyết xảy ra trong vòng 3 ngày là 5,9% ở nhóm được điều trị bằng esomeprazol so với nhóm giả được là 10,3%. Vào ngày thứ 30 sau khi điều trị, tỷ lệ tái xuất huyết ở nhóm điều trị bằng esomeprazol so với giả được là 7,7% so với 13,6%.

Các tác động khác có liên quan đến sự ức chế acid

- Trong quá trình điều trị bằng thuốc kháng tiết acid dịch vị, nồng độ gastrin huyết thanh tăng đáp ứng với sự giảm acid dịch vị. Nồng độ CgA cũng tăng do sự giảm acid dịch vị. Sự tăng nồng độ CgA có thể can thiệp vào sự dò tìm khối u nội tiết. Các báo cáo y văn chỉ ra rằng nên ngừng điều trị bằng các thuốc ức chế bơm proton từ 5 ngày đến 2 tuần trước khi định lượng CgA. Điều này cho phép nồng độ CgA có thể tăng cao bất thường sau khi điều trị bằng PPI trở về khoảng tham chiếu.
- Tăng số tế bào ECL có lẽ do tăng nồng độ gastrin huyết thanh đã được ghi nhận ở cả trẻ em và người lớn khi điều trị dài hạn với esomeprazol. Điều này được coi là không có ý nghĩa lâm sàng.
- Sau thời gian dài điều trị bằng thuốc kháng tiết acid dịch vị đã ghi nhận sự tăng nhẹ tần suất xuất hiện nang tuyến dạ dày. Những thay đổi này là do ức chế bài tiết acid dịch vị thì lành tính và có thể phục hồi được.
- Giảm acid dạ dày do bất kỳ nguyên nhân nào, kể cả dùng thuốc ức chế bơm proton, làm tăng số lượng vi khuẩn thường trú trong đường tiêu hóa. Điều trị bằng thuốc ức chế bơm proton có thể làm tăng nhẹ nguy cơ nhiễm khuẩn đường tiêu hóa do *Salmonella* và *Campylobacter* và có thể là *Clostridium difficile* trên bệnh nhân nội trú.
- Trong hai nghiên cứu dùng ranitidin như là thuốc so sánh, esomeprazol chứng tỏ có hiệu quả tốt hơn trong việc làm lành các vết loét dạ dày ở bệnh nhân đang dùng NSAID, kể cả thuốc NSAID chọn lọc trên COX-2.
- Trong hai nghiên cứu có đối chứng với giả được, esomeprazol cho thấy có hiệu quả tốt hơn trong việc ngăn ngừa loét dạ dày và tá tràng ở bệnh nhân dùng thuốc NSAID (có độ tuổi > 60 và/hoặc bị loét trước đó), kể cả thuốc NSAID chọn lọc trên COX-2.

Trẻ em

- Trong một nghiên cứu trên bệnh nhi bị trào ngược dạ dày thực quản (< 1 tuổi đến 17 tuổi) được điều trị bằng PPI dài hạn, 61% số trẻ có tăng sản nhẹ tế bào ECL không có ý nghĩa lâm sàng và không phát triển viêm dạ dày teo hay khối u dạng ung thư.

ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC:

Hấp thu

- Esomeprazol dễ bị hủy trong môi trường acid và được uống dưới dạng hạt tan trong ruột. Trên động vật (*in vivo*), sự chuyển đổi sang dạng đồng phân R không đáng kể. Esomeprazol được hấp thu nhanh với nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được khoảng 1 - 2 giờ sau khi uống. Sinh khả dụng tuyệt đối là 64% sau khi uống liều đơn

40 mg và tăng lên 89% sau khi dùng liều lặp lại 1 lần/ngày. Đối với liều esomeprazol 20 mg, các trị số này tương ứng là 50% và 68%.

- Thức ăn làm chậm và giảm sự hấp thu esomeprazol mặc dù điều này không ảnh hưởng đáng kể đến tác động của esomeprazol lên sự tiết acid dạ dày.

Phân bố

- Thể tích phân bố biểu kiến ở trạng thái hằng định trên người khỏe mạnh khoảng 0,22 L/kg trọng lượng cơ thể. Esomeprazol gắn kết 97% với protein huyết tương.

Chuyển hóa

- Esomeprazol được chuyển hóa hoàn toàn qua hệ thống cytochrom P450 (CYP). Phần chính của quá trình chuyển hóa esomeprazol phụ thuộc vào enzym CYP2C19 đa hình thái, tạo thành các chất chuyển hóa hydroxy và desmethyl của esomeprazol. Phần còn lại của quá trình chuyển hóa phụ thuộc vào một chất đồng dạng đặc hiệu khác, CYP3A4, tạo thành esomeprazol sulphon, chất chuyển hóa chính trong huyết tương.

Thải trừ

- Các tham số dưới đây chủ yếu phản ánh dược động học ở những cá nhân có enzym chức năng CYP2C19, là nhóm người chuyển hóa mạnh.
- Tổng độ thanh thải huyết tương khoảng 17 L/giờ sau khi dùng liều đơn và khoảng 9 L/giờ sau khi dùng liều lặp lại. Esomeprazol thải trừ hoàn toàn khỏi huyết tương giữa các liều dùng mà không có khuynh hướng tích lũy khi dùng 1 lần/ngày.
- Các chất chuyển hóa chính của esomeprazol không ảnh hưởng đến sự tiết acid dạ dày. Khoảng 80%, esomeprazol liều uống được bài tiết qua nước tiểu dưới dạng các chất chuyển hóa, phần còn lại qua phân. Ít hơn 1% thuốc dạng không đổi được tìm thấy trong nước tiểu.

Tuyến tính/không tuyến tính

- Thời gian bán thải trong huyết tương khoảng 1,3 giờ sau khi dùng liều lặp lại 1 lần/ngày. Dược động học của esomeprazol đã được nghiên cứu với liều lên đến 40 mg, 2 lần/ngày. Diện tích vùng dưới đường cong biểu diễn nồng độ trong huyết tương theo thời gian (AUC) tăng lên sau khi dùng lặp lại esomeprazol. Sự tăng này phụ thuộc theo liều và tỷ lệ gia tăng AUC nhiều hơn tỷ lệ tăng liều sau khi dùng liều lặp lại. Sự phụ thuộc vào thời gian và liều dùng này là do sự giảm chuyển hóa ở giai đoạn đầu qua gan và giảm độ thanh thải toàn thân có lẽ do sự ức chế enzym CYP2C19 của esomeprazol và/hoặc chất chuyển hóa sulphon.

Các nhóm bệnh nhân đặc biệt

- Khoảng $2,9 \pm 1,5\%$ bệnh nhân không có enzym chức năng CYP2C19 và được gọi là nhóm người chuyển hóa kém. Ở các cá nhân này, sự chuyển hóa của esomeprazol được xúc tác chủ yếu bởi CYP3A4. Sau khi dùng liều lặp lại esomeprazol 40 mg, 1 lần/ngày, AUC trung bình ở người chuyển hóa kém cao hơn khoảng 100% so với bệnh nhân có enzym chức năng CYP2C19 (nhóm người chuyển hóa mạnh). Nồng độ đỉnh trung bình trong huyết tương tăng khoảng 60%. Những ghi nhận này không ảnh hưởng liều dùng esomeprazol.

- Sự chuyển hóa của esomeprazol không thay đổi đáng kể ở bệnh nhân cao tuổi (71 - 80 tuổi).
- Sau khi dùng liều đơn esomeprazol 40 mg, AUC trung bình ở phụ nữ cao hơn nam giới khoảng 30%. Không ghi nhận có sự khác biệt về AUC giữa các giới tính sau khi dùng liều lặp lại 1 lần/ngày. Những ghi nhận này không ảnh hưởng đến liều lượng esomeprazol.

Bệnh nhân suy giảm chức năng các cơ quan

- Sự chuyển hóa của esomeprazol có thể bị suy giảm ở bệnh nhân rối loạn chức năng gan từ nhẹ đến trung bình. Tốc độ chuyển hóa giảm ở bệnh nhân rối loạn chức năng gan nặng, dẫn đến làm tăng gấp đôi AUC của esomeprazol. Vì vậy, không dùng quá liều tối đa 20 mg ở bệnh nhân rối loạn chức năng gan nặng. Esomeprazol hoặc các chất chuyển hóa chính không có khuynh hướng tích lũy khi dùng 1 lần/ngày.
- Chưa có nghiên cứu nào được thực hiện trên bệnh nhân giảm chức năng thận. Vì thận chịu trách nhiệm trong việc bài tiết các chất chuyển hóa của esomeprazol nhưng không chịu trách nhiệm cho sự đào thải thuốc dưới dạng không đổi, người ta cho là sự chuyển hóa của esomeprazol không thay đổi ở bệnh nhân suy giảm chức năng thận.

Trẻ em

Trẻ vị thành niên 12 - 18 tuổi

- Sau khi sử dụng liều lặp lại 20 mg và 40 mg esomeprazol, tổng nồng độ và thời gian tiếp xúc (AUC) và thời gian đạt nồng độ tối đa trong huyết tương (t_{max}) ở trẻ 12 - 18 tuổi tương tự như ở người lớn đối với cả hai liều esomeprazol.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI: - Hộp 2 vỉ, 4 vỉ x 7 viên.
- Hộp 2 vỉ, 3 vỉ x 10 viên.

ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN: Nơi khô ráo, nhiệt độ không quá 30 °C, tránh ánh sáng.

HẠN DÙNG: 36 tháng kể từ ngày sản xuất.

TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG CỦA THUỐC: TCCS.

Sản phẩm của: CÔNG TY CỔ PHẦN TRAPHACO

75 Yên Ninh - Ba Đình - Hà Nội

Điện thoại liên hệ: 18006612

Sản xuất tại: CÔNG TY TNHH TRAPHACO HƯNG YÊN

Thôn Bình Lương - Xã Tân Quang - Huyện Văn Lâm - Tỉnh Hưng Yên

Người soạn thảo: Tân
Người kiểm tra: Hạnh
Ngày kiểm tra: 23/09/2024