

TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG

Rx - **THUỐC NÀY CHỈ DÙNG THEO ĐƠN THUỐC.**

MEXLOCAP 20

ĐỀ XA TÂM TAY TRẺ EM.

ĐỌC KỸ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG TRƯỚC KHI DÙNG.

THÀNH PHẦN: Mỗi viên nang cứng chứa

Thành phần được chất:

Esomeprazol (dưới dạng Esomeprazol Magnesium pellets 8,5% w/w).....20 mg.

Thành phần tá dược: nang rỗng tím – tím (gelatin, silicon dioxyd, natri lauryl sulfat, methylparaben, propylparaben, glycerin, acid acetic, titan dioxyd / Candurin® silver fine, polyethylen glycol 4000, acetylated monoglyceride, sucrose fatty acid esters, nước tinh khiết; tá dược màu: brilliant blue, allura red, carmoisine, tartrazine, erythrosine, sunset yellow, green S, patent blue V); tá dược cho vi hạt bao tan trong ruột: light magnesium carbonate; starch, sugar, mannitol, sugar spheres, disodium hydrogen phosphate, hydroxy propyl methyl cellulose, methacrylic acid copolymer, sodium hydroxide, diethyl phthalate, talc, titanium dioxide, twen 80.

DẠNG BẢO CHẾ:

Viên nang cứng chứa vi hạt bao tan trong ruột. (Viên nang cứng số 2, màu tím, bên trong chứa vi hạt bao tan trong ruột màu trắng hoặc trắng ngà).

CHỈ ĐỊNH ĐIỀU TRỊ:

Người lớn: Thuốc được chỉ định trong các trường hợp:

- *Bệnh trào ngược dạ dày – thực quản (GERD)*
 - + Điều trị viêm xước thực quản do trào ngược
 - + Điều trị dài hạn cho bệnh nhân viêm thực quản đã chữa lành để phòng ngừa tái phát
 - + Điều trị triệu chứng bệnh trào ngược dạ dày-thực quản (GERD)
- *Kết hợp với một phác đồ kháng khuẩn thích hợp để diệt trừ Helicobacter pylori và:*
 - + Chữa lành loét tá tràng có nhiễm Helicobacter pylori và
 - + Phòng ngừa tái phát loét dạ dày-tá tràng ở bệnh nhân loét có nhiễm Helicobacter pylori.
- *Bệnh nhân cần điều trị bằng thuốc kháng viêm không steroid (NSAID) liên tục.*
 - + Chữa lành loét dạ dày do dùng thuốc NSAID.
 - + Phòng ngừa loét dạ dày và loét tá tràng do dùng thuốc NSAID ở bệnh nhân có nguy cơ.
- Điều trị kéo dài sau điều trị bằng đường tĩnh mạch để dự phòng tái phát loét dạ dày tá tràng.
- *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 xước thực quản do trào ngược
 - + Điều trị dài hạn cho bệnh nhân viêm thực quản đã chữa lành để phòng ngừa tái phát
 - + Điều trị triệu chứng bệnh trào ngược dạ dày-thực quản (GERD).
- *Kết hợp với kháng sinh trong điều trị loét tá tràng do Helicobacter pylori.*

LIỀU DÙNG VÀ CÁCH DÙNG:

Liều dùng:

Người lớn:

- *Bệnh trào ngược dạ dày – thực quản (GERD)*
 - + Điều trị viêm xước thực quản do trào ngược: 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 có triệu chứng dai dẳng.
 - + Điều trị dài hạn cho bệnh nhân viêm thực quản đã chữa lành để phòng 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 người lớn có thể sử dụng chế độ điều trị khi cần thiết 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.
- *Kết hợp với một phác đồ kháng khuẩn thích hợp để diệt trừ Helicobacter pylori và:*
 - + Chữa lành loét tá tràng có nhiễm *Helicobacter pylori*: esomeprazol 20 mg, amoxicillin 1 g và clarithromycin 500 mg, tất cả được dùng 2 lần/ngày trong 7 ngày.
 - + Phòng ngừa tái phát loét dạ dày-tá tràng ở bệnh nhân loét có nhiễm *Helicobacter pylori*: esomeprazol 20 mg, amoxicillin 1 g và clarithromycin 500 mg, tất cả được dùng 2 lần/ngày trong 7 ngày.
- *Bệnh nhân cần điều trị bằng thuốc kháng viêm không steroid (NSAID) liên tục:*
 - + 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 tá tràng do dùng thuốc NSAID ở bệnh nhân có nguy cơ: 20 mg, 1 lần/ngày.
- *Điều trị kéo dài sau điều trị bằng đường tĩnh mạch để dự phòng tái phát loét dạ dày tá tràng:* 40 mg, 1 lần/ngày trong 4 tuần sau khi điều trị bằng đường tĩnh mạch để dự phòng tái phát loét dạ dày tá tràng.
- *Điều trị hội chứng Zollinger Ellison:* Liều khởi đầu khuyến cáo là esomeprazol 40 mg, 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/ngày. Khi liều hàng ngày lớn hơn 80 mg, nên chia liều dùng thành 2 lần/ngày.

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.

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. Ở bệnh nhân suy gan nặng, không nên dùng quá liều tối đa 20 mg esomeprazol.

Người cao tuổi: Không cần điều chỉnh liều ở người cao tuổi.

Trẻ vị thành niên từ 12 tuổi trở lên

- *Bệnh trào ngược dạ dày – thực quản (GERD)*

- + Điều trị viêm xức thực quản do trào ngược: 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 có triệu chứng dai dẳng.
- + Điều trị dài hạn cho bệnh nhân viêm thực quản đã chữa lành để phòng 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.
- *Điều trị loét tá tràng do Helicobacter pylori:* Khi lựa chọn liệu pháp phối 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 các thuốc kháng khuẩn thích hợp. Quá trình điều trị cần được theo dõi bởi chuyên viên y tế. Liều dùng khuyến cáo là:
 - + Cân nặng 30 – 40 kg: Kết hợp với hai kháng sinh: Dùng đồng thời esomeprazol 20 mg, amoxicillin 750 mg và clarithromycin 7,5 mg/kg cân nặng, 2 lần/ngày, trong 1 tuần.
 - + Cân nặng > 40 kg: Kết hợp với hai kháng sinh: Dùng đồng thời esomeprazol 20 mg, amoxicillin 1 g và clarithromycin 500 mg, 2 lần/ngày trong 1 tuần.

Trẻ em dưới 12: Dùng esomeprazol ở dạng bào chế khác.

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 viên nang và phân tán các vị hạt trong nửa ly nước không chứa carbonat. Không dùng các chất lỏng khác vì lớp bao tan trong ruột có thể bị hòa tan. Khuấy và uống dịch phân tán chứa vi hạt này ngay lập tức. Tráng lại bằng nửa ly nước và uống. Không được nhai hoặc nghiền nát các vị hạt này.
- Đối với bệnh nhân không thể nuốt được, có thể phân tán các vị hạt trong 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.

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

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI SỬ DỤNG:

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.

- *Điều trị trong thời gian dài:* Bệnh nhân điều trị thời gian dài (đặc biệt những người đã điều trị hơn 1 năm) nên được theo dõi thường xuyên.
- *Điều trị theo chế độ:* 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.

- **Diệt trừ *Helicobacter pylori*:** 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.
- **Nhiễm khuẩn 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*.
- **Sự hấp thu vitamin B12:** 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.
- **Giảm magesi máu:** Đã có các báo cáo về giảm magesi 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 magesi 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 magesi máu được cải thiện sau khi sử dụng liệu pháp magesi thay thế và ngừng sử dụng PPI.
- **Gãy xương:** 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 calcium thích hợp.
- **Lupus ban đỏ bán cấp:** Thuốc ức chế bơm proton có liên quan đến các trường hợp lupus ban đỏ bán cấp không thường xuyên. Nếu xảy ra tổn thương, đặc biệt là ở vùng da tiếp xúc với ánh nắng mặt trời, và nếu có kèm đau khớp, bệnh nhân nên được trợ giúp và chăm sóc về y tế, xem xét ngừng esomeprazol. Bệnh nhân đã bị lupus ban đỏ bán cấp trước đó với thuốc ức chế bơm proton có thể có nguy cơ SCLE cao hơn với các thuốc ức chế bơm proton khác.
- **Phối hợp thuốc:**
 - + Không khuyến cáo dùng đồng thời esomeprazol với atazanavir. 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 omeprazol. 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.
 - + 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 magesi máu (ví dụ như các thuốc lợi tiểu), nhân viên y tế nên cân nhắc định lượng nồng độ magesi máu trước khi bắt đầu điều trị PPI và định kỳ theo dõi trong quá trình điều trị.

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 tạm thời ngừng điều trị bằng esomeprazol ít nhất năm ngày trước khi định lượng.

TRƯỜNG HỢP 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 cứu dích tế 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.

Phụ nữ cho con bú

Người ta chưa biết esomeprazol có tiết qua sữa mẹ hay không. 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.

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

Thuốc ít gây ảnh hưởng trên khả năng lái xe, vận hành máy móc. Các tác dụng phụ như chóng mặt (ít gặp) hoặc hoa mắt (hiếm gặp) đã được báo cáo. Nếu bệnh nhân bị ảnh hưởng thì không nên lái xe hoặc vận hành máy móc.

TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KÝ VỚI CÁC THUỐC KHÁC VÀ CÁC DẠNG TƯƠNG TÁC KHÁC:

Tương tác của thuốc: Những nghiên cứu về tương tác thuốc chỉ được thực hiện trên người lớn.

Tác động của esomeprazol trên dược động học của các thuốc khác

Thuốc ức chế protease

- Đã có báo cáo rằng omeprazol tương tác với một số chất ức chế men protease. Chưa rõ tầm quan trọng về lâm sàng và cơ chế tác động của các tương tác đã được ghi nhận. Tăng độ pH dạ dày trong quá trình điều trị với omeprazol có thể dẫn tới thay đổi sự hấp thu của chất ức chế men 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 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 omeprazol 20 mg, 1 lần/ngày, không ảnh hưởng đến sự tiếp xúc amprenavir (sử dụng hay không sử dụng 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 tới 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.

Methotrexat: Nồng độ methotrexat ở một số bệnh nhân tăng khi dùng phối hợp với PPI. Cần xem xét tạm thời ngưng esomeprazol ở bệnh nhân điều trị methotrexat liều cao.

Tacrolimus: Dùng đồng thời với esomeprazol làm tăng nồng độ tacrolimus trong huyết thanh. Theo dõi nồng độ tacrolimus cũng như chức năng thận (độ thanh thải creatinin) và điều chỉnh liều tacrolimus nếu cần.

Đối với những thuốc hấp thu phụ thuộc độ pH: Tình trạng giảm độ acid dạ dày khi điều trị bằng esomeprazol và các PPI khác 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 làm giảm độ acid dạ dày khác, 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 điều trị bằng digoxin.

Những thuốc chuyển hóa qua CYP2C19: Esomeprazol ức chế CYP2C19, men 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 45% AUC của voriconazol (một cơ chất của CYP2C19).

Cilostazol: Omeprazol, cũng như esomeprazol, hoạt động như các chất ức chế CYP2C19. Trong một nghiên cứu chéo, omeprazol sử dụng với liều 40mg 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.

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.

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 + ASA 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 (esomeprazole + ASA).
- 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.

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

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

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 voriconazol làm tăng AUC 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 hoặc điều trị lâu dài.

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

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN:

Đau đầu, đau bụng, tiêu chảy và nôn là những tác dụng phụ thường được báo cáo trong các thử nghiệm lâm sàng và theo dõi sau khi đưa thuốc ra thị trường. Không có phản ứng phụ nào liên quan đến liều dùng.

Các tác dụng không mong muốn được thống kê, phân loại theo toàn thân - cơ quan và tỷ lệ mắc phải như: rất thường gặp ($\geq 1/10$), thường gặp ($\geq 1/100$, $<1/10$), ít gặp ($\geq 1/1000$, $<1/100$), hiếm gặp ($\geq 1/10000$, $<1/1000$), rất hiếm gặp ($<1/10000$), chưa biết (không thể ước lượng từ dữ liệu sẵn có).

	Thường gặp	Ít gặp	Hiếm gặp	Rất hiếm	Chưa biết
Rối loạn hệ máu và bạch huyết			Giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu	Mất bạch cầu hạt, giảm toàn thể huyết cầu.	
Rối loạn hệ miễn dịch			Phản ứng quá mẫn như là sốt, phù mạch, phản ứng phản vệ/sốc phản vệ.		
Rối loạn dinh dưỡng và chuyển hóa		Phù ngoại biên.	Giảm natri máu.	Giảm maggesi máu; giảm maggesi máu nặng có thể liên quan tới giảm calci máu. Giảm maggesi máu cũng có thể dẫn đến giảm kali máu.	
Rối loạn tâm thần	Mất ngủ.	Kích động, lú lẫn, trầm cảm.		Nóng nẩy, ảo giác.	
Rối loạn hệ thần kinh	Đau đầu	Choáng váng, dị cảm, ngủ gà.	Rối loạn vị giác.		
Rối loạn mắt			Nhìn mờ.		
Rối loạn tai và mê đạo		Chóng mặt.			
Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất			Co thắt phế quản.		
Rối loạn hệ tiêu hóa	Đau bụng, táo bón, tiêu chảy, đầy bụng, buồn nôn/nôn.	Khô miệng.	Viêm miệng, nhiễm Candida đường tiêu hóa.		Viêm đại tràng vi thể.
Rối loạn hệ gan mật		Tăng men gan.	Viêm gan có hoặc không vàng da.	Suy gan, bệnh não ở bệnh nhân đã có bệnh gan.	
Rối loạn da và biểu mô		Viêm da, ngứa, nổi mẩn, mề đay.	Hội chứng nhạy cảm với ánh sáng.	Hồng ban đa dạng, hội chứng Stevens-Johnson, hoại tử biểu bì gây độc (TEN).	
Rối loạn cơ xương và mô liên kết		Gãy xương hông, cổ tay và cột sống	Đau khớp, đau cơ.	Yếu cơ.	
Rối loạn thận và tiết niệu				Viêm thận kẽ; ở một số bệnh	

	Thường gặp	Ít gặp	Hiếm gặp	Rất hiếm	Chưa biết
				nhân tình trạng suy thận đi kèm đã được báo cáo.	
Rối loạn sinh sản và tuyến vú				Nữ hóa tuyến vú.	
Rối loạn toàn thân và tại vị trí dùng thuốc			Khó ở, tăng tiết mồ hôi.		

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Phải ngừng thuốc khi có biểu hiện ADR nặng.

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 thẩm 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:

Nhóm dược lý: Thuốc ức chế bơm proton.

Mã ATC: A02B C05

Esomeprazol là dạng đồng phân S- của omeprazol và làm giảm sự bài tiết acid dạ dày bằng một cơ chế tác động 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 động

Esomeprazol là một bazơ 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 men $H^+K^+-ATPase$ (bơm acid) 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, nhấn 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 dược 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 dược 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 ít nhất 5 ngày trước khi định lượng CgA. Nếu nồng độ CgA và gastrin không trở về bình thường sau 5 ngày, nên tiến hành định lượng lại sau 14 ngày kể từ khi dùng esomeprazol.

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 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 dược, 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 viên nén bao tan trong ruột. Trên động vật (*in vivo*), sự chuyển đổi sang dạng đồng phân R thì không đáng kể. Esomeprazol được hấp thu nhanh với nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được khoảng 1-2 giờ sau khi uống. Độ 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 20mg, 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 men 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 sulfon, chất chuyển hóa chính trong huyết tương.

Thải trừ:

Các tham số dưới đây chủ yếu phản ánh được động học ở những cá nhân có men 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. 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 liều 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 men CYP2C19 của esomeprazol và/hoặc chất chuyển hóa sulfon. 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.

Nhóm bệnh nhân đặc biệt

Khoảng $2,9 \pm 1,5\%$ bệnh nhân không có men 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 40mg, 1 lần/ngày, AUC trung bình ở người chuyển hóa kém cao hơn khoảng 100% so với bệnh nhân có men 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 40mg, 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 vị thành niên 12-18 tuổi

Sau khi sử dụng liều lặp lại 20mg và 40mg 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.

QUI CÁCH ĐÓNG GÓI:

Hộp 2 vỉ hoặc 4 vỉ nhôm – nhôm x 7 viên; Hộp 3 vỉ nhôm – nhôm x 10 viên.

BẢO QUẢN: Nhiệt độ không quá 30°C, tránh ẩm.

HẠN DÙNG: 36 tháng kể từ ngày sản xuất.

TIÊU CHUẨN: TCCS

NHÀ SẢN XUẤT: CÔNG TY TNHH DƯỢC PHẨM BV PHARMA.

Địa chỉ: Số 18, Đường Lê Thị Sọc, Ấp 2A, Xã Tân Thạnh Tây, Huyện Củ Chi, Thành phố Hồ Chí Minh, Việt Nam.