

Rx

JUMIN

Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

“ 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”.

1. Thành phần công thức thuốc: Trong 1 viên chứa:

Thành phần dược chất:

Esomeprazol (dưới dạng *Esomeprazol pellets 8,50% w/w*): 20 mg

Thành phần tá dược:

Sugar pellets, sucrose, disodium hydrogen phosphate, cross carmellose sodium, sodium carbonate, sodium lauryl sulfate, sodium hydroxide flacks, polysorbate 80, hydroxy propyl methyl cellulose-5cps, methacrylic acid copolymer type C, diethyl phtahalat, titanium dioxide, talc, vỏ nang cứng (Titanium Dioxide, Gelatin, Nước tinh khiết).

2. Dạng bào chế: Viên nang cứng chứa vi hạt bao tan trong ruột.

Viên nang cứng số “3”, màu trắng đục, bên trong chứa các hạt pellet màu trắng.

3. Chỉ định

Người lớn

Bệnh trào ngược dạ dày - thực quản (GORD)

- Điều trị viêm loét 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 (GORD)

Kết hợp với một phác đồ kháng khuẩn thích hợp để diệt trừ *Helicobacter pylori*

- Chữa lành loét dạ dày - tá tràng có nhiễm *Helicobacter pylori*
- 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.

- Điều trị loét dạ dày - tá tràng do dùng thuốc NSAID.
- Điều trị dự phòng loét dạ dày và loét tá tràng do dùng thuốc NSAID ở bệnh nhân có nguy cơ.

Điều trị hội chứng Zollinger Ellison

Trẻ vị thành niên từ 12 tuổi trở lên:

Bệnh trào ngược dạ dày - thực quản (GORD)

- Điều trị viêm loét 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 (GORD).

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

4. Cách dùng, liều dùng

Liều dùng

Người lớn

Bệnh trào ngược dạ dày-thực quản (GORD)

- Điều trị viêm loét thực quản trào ngược:
40 mg mỗi ngày một lần trong 4 tuần. Cần điều trị thêm 4 tuần ở những bệnh nhân bị viêm thực quản chưa lành hoặc có triệu chứng dai dẳng.
- Điều trị lâu dài bệnh nhân bị viêm thực quản đã lành để ngăn ngừa tái phát:
20 mg mỗi ngày một lần.



- Điều trị triệu chứng bệnh trào ngược dạ dày thực quản (GORD):

20 mg mỗi ngày một lần ở bệnh nhân không bị viêm thực quản. Nếu việc kiểm soát triệu chứng không đạt được sau 4 tuần, bệnh nhân cần được kiểm tra lại. Khi các triệu chứng đã được giải quyết, việc kiểm soát triệu chứng tiếp theo có thể đạt được bằng cách sử dụng 20 mg mỗi ngày một lần.

▪ Kết hợp với kháng sinh trong điều trị loét tá tràng do *Helicobacter pylori* gây ra .

- Điều trị bệnh loét tá tràng do *Helicobacter pylori*

- Phòng ngừa tái phát loét dạ dày ở bệnh nhân loét do *Helicobacter pylori* .

20 mg Esomeprazole với 1 g amoxicillin và 500 mg clarithromycin, tất cả hai lần mỗi ngày trong 7 ngày.

▪ Bệnh nhân cần tiếp tục điều trị NSAID

- Điều trị vết loét dạ dày liên quan đến trị liệu NSAID

Liều khuyến cáo là 20 mg mỗi ngày một lần. Thời gian điều trị là 4-8 tuần.

- Phòng ngừa loét dạ dày và tá tràng liên quan đến trị liệu NSAID ở bệnh nhân có nguy cơ: 20 mg mỗi ngày một lần.

▪ Điều trị Hội chứng Zollinger Ellison

Liều khởi đầu được đề nghị là Esomeprazole 40 mg hai lần mỗi ngày. Liều lượng sau đó nên được điều chỉnh riêng và tiếp tục điều trị nếu có chỉ định lâm sàng. Dựa trên dữ liệu lâm sàng có sẵn, phần lớn bệnh nhân có thể được kiểm soát với liều từ 80 đến 160 mg esomeprazole mỗi ngày. Với liều trên 80 mg mỗi ngày, nên chia liều và dùng hai lần mỗi ngày.

Đối tượng đặc biệt

Suy giảm chức năng thận

Không cần phải điều chỉnh liều ở bệnh nhân tổn thương chức năng thận. Do ít dữ liệu về việc dùng thuốc ở bệnh nhân suy thận nặng, nên thận trọng khi điều trị ở các bệnh nhân này.

Suy giảm chức năng gan

Không cần điều chỉnh liều ở bệnh nhân suy gan nhẹ đến trung bình. Đối với bệnh nhân suy gan nặng, không nên vượt quá liều tối đa 20 mg Esomeprazol.

Người cao tuổi

Không cần điều chỉnh liều ở người cao tuổi.

Trẻ em và thanh thiếu niên

Thanh thiếu niên từ 12 tuổi

Bệnh trào ngược dạ dày thực quản (GORD)

- Điều trị viêm thực quản trào ngược:

40 mg mỗi ngày một lần trong 4 tuần. Cần điều trị thêm 4 tuần cho những bệnh nhân bị viêm thực quản chưa lành hoặc có triệu chứng dai dẳng.

- Điều trị lâu dài bệnh nhân bị viêm thực quản đã lành để ngăn ngừa tái phát:

20 mg mỗi ngày một lần.

- Điều trị triệu chứng bệnh trào ngược dạ dày thực quản (GORD):

20 mg mỗi ngày một lần ở bệnh nhân không bị viêm thực quản. Nếu việc kiểm soát triệu chứng không đạt được sau 4 tuần, bệnh nhân cần được kiểm tra lại. Khi các triệu chứng đã được giải quyết, việc kiểm soát triệu chứng tiếp theo có thể đạt được bằng cách sử dụng 20 mg mỗi ngày một lần.

Điều trị loét tá tràng do *Helicobacter pylori*

Khi lựa chọn phương pháp phù hợp, nên xem xét hướng dẫn chính thức của quốc gia, khu vực và địa phương về tình trạng kháng vi khuẩn, thời gian điều trị (phổ biến nhất là 7 ngày nhưng đôi

11/11/2024 14:21:11

khi lên đến 14 ngày) và sử dụng các kháng sinh thích hợp. Việc điều trị nên được giám sát bởi người có chuyên môn.

Đề xuất là:

Cân nặng	Liều dùng
30 - 40 kg	Kết hợp với hai loại kháng sinh: esomeprazole 20 mg, amoxicillin 750 mg và clarithromycin 7,5 mg / kg trọng lượng cơ thể đều được dùng cùng nhau hai lần mỗi ngày trong một tuần.
> 40 kg	Kết hợp với hai loại kháng sinh: esomeprazole 20 mg, amoxicillin 1 g và clarithromycin 500 mg đều được dùng cùng nhau hai lần mỗi ngày trong một tuần.

Trẻ em dưới 12 tuổi

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

Cách dùng

Dùng bằng miệng. Các viên nang nên được nuốt toàn bộ với nước. Các viên nang không nên được nhai hoặc nghiền nát. Đối với những bệnh nhân khó nuốt, cũng có thể mở viên nang và pha viên thuốc trong nửa ly nước không có ga. Không được sử dụng loại chất lỏng khác vì lớp bao tan trong ruột có thể bị hòa tan. Uống ngay lập tức hoặc trong vòng 30 phút. Tráng ly với nửa ly nước và uống. Các viên không được nhai hoặc nghiền nát.

Đối với những bệnh nhân không nuốt được, có thể mở viên nang và viên nhỏ pha trong nước không có ga và đưa qua ống thông dạ dày.

5. 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 "Tương Tác").

6. Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc

Khi có xuất hiện 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 esomeprazole 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 esomeprazole 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 esomeprazole trong huyết tương có thể thay đổi (Xem "Tương Tác Thuốc và các dạng tương tác khác").

Khi kê toa esomeprazole 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 cisapride.

Thuốc này có chứa đường sucrose. Bệnh nhân có các vấn đề di truyền hiếm gặp như không dung nạp fructose, kém hấp thu glucose - galactose hoặc thiếu sucrase - isomaltase không nên dùng thuốc này.

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 phần "Đặc tính Dược lực học").

Không khuyến cáo dùng đồng thời esomeprazole với atazanavir (xem mục Tương tác thuốc và các dạng tương tác khác). 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 400mg kết hợp với 100mg ritonavir; không nên sử dụng quá 20mg esomeprazole.

Esomeprazole, 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.

Esomeprazole là chất ức chế CYP2C19. Khi bắt đầu hay kết thúc điều trị với esomeprazole, cần xem xét nguy cơ tương tác thuốc với các thuốc chuyển hóa qua CYP2C19. Đã có ghi nhận tương tác giữa Clopidogrel và esomeprazole (xem mục "Tương tác thuốc và các dạng tương tác khác"). Không rõ mối liên quan lâm sàng của tương tác này. Như là một biện pháp thận trọng, không khuyến khích dùng đồng thời esomeprazole và clopidogrel.

Đã có các báo cáo về giảm magiê máu nặng ở những bệnh nhân điều trị bằng thuốc ức chế bơm proton (PPI) như esomeprazole 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 calcium thích hợp.

Kết hợp với các sản phẩm thuốc khác

Không khuyến cáo dùng đồng thời esomeprazole với atazanavir. Nếu việc kết hợp atazanavir với một chất ức chế bơm proton được đánh giá là không thể tránh được, thì nên theo dõi lâm sàng chặt chẽ kết hợp với việc tăng liều atazanavir lên 400 mg với 100 mg ritonavir. Không được vượt quá 20 mg esomeprazole.

Esomeprazole là một chất ức chế CYP2C19. Khi bắt đầu hoặc kết thúc điều trị bằng esomeprazole, nên xem xét khả năng tương tác với các thuốc chuyển hóa qua CYP2C19. Quan sát thấy tương tác giữa clopidogrel và omeprazole. Sự liên quan lâm sàng của tương tác này là không chắc chắn. Để phòng ngừa, không khuyến khích sử dụng đồng thời esomeprazole và clopidogrel.

Khi kê đơn esomeprazole để điều trị theo yêu cầu, cần xem xét các tác động đối với tương tác với các dược phẩm khác do nồng độ esomeprazole trong huyết tương thay đổi.

Sucrose

Sản phẩm này có chứa sucrose. Bệnh nhân có các vấn đề di truyền hiếm gặp về không dung nạp fructose, kém hấp thu glucose-galactose hoặc suy sucrase-isomaltase không nên dùng thuốc này.

Bệnh lupus ban đỏ da bán cấp (SCLE)

Thuốc ức chế bơm proton có liên quan đến các trường hợp SCLE rất hiếm gặp. Nếu các tổn thương xảy ra, đặc biệt là ở những vùng da tiếp xúc với ánh nắng mặt trời và nếu kèm theo đau khớp, bệnh nhân nên tìm kiếm sự trợ giúp y tế kịp thời và chuyên gia chăm sóc sức khỏe nên cân nhắc việc ngừng esomeprazole. SCLE sau khi điều trị trước đó bằng thuốc ức chế bơm proton có thể làm tăng nguy cơ mắc bệnh SCLE với các thuốc ức chế bơm proton khác.

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 năm ngày trước khi định lượng CgA (xem mục "Dược lực học").

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

Thời kỳ mang 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 với 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.

Thời kỳ 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.

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

Ảnh hưởng trên khả năng lái xe và vận hành máy: Không ghi nhận được bất kỳ tác động nào.

9. Tương tác, tương kỵ của thuốc

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

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

Chất 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 đến thay đổi sự hấp thu của chất ức chế men protease. Cơ chế tương tác khác có thể xảy ra là thông qua chất ức chế men 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), đã có báo cáo về 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

nồng độ và thời gian 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 nồng độ và thời gian 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 đến nồng độ và thời gian 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

Khi dùng methotrexat cùng với các PPI, đã có báo cáo về tăng nồng độ methotrexat ở một số bệnh nhân. Đối với bệnh nhân dùng liều cao methotrexat, nên cân nhắc tạm thời ngừng sử dụng esomeprazol.

Tacrolimus

Đã có báo cáo về tăng nồng độ tacrolimus trong huyết thanh khi sử dụng đồng thời với esomeprazol.

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 tăng hay giảm sự hấp thu của các thuốc mà sự hấp thu phụ thuộc vào pH dạ dày. Giống như các thuốc giảm độ acid trong dịch vị khác, sự hấp thu của các thuốc như ketoconazol, itraconazol và erlotinib có thể giảm và sự hấp thu 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.

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 41% AUC của voriconazol (một cơ chất của CYP2C19).

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

Cisaprid

Ở người tình nguyện khỏe mạnh, khi dùng chung cisaprid 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 đơn trị liệu, 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 khi đưa thuốc ra thị trường đã ghi nhận có một số rất hiếm trường hợp tăng INR đáng kể trên lâm sàng khi điều trị đồng thời hai thuốc trên. Nên theo dõi bệnh nhân khi bắt đầu và ngưng cũng như trong quá trình 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 cho thấy tương tác dược động/dược lực học giữa clopidogrel (liều khởi đầu 300 mg/liều duy trì 75 mg/ngày) và esomeprazol (40 mg uống hàng ngày) làm giảm trung bình 40% nồng độ và thời gian tiếp xúc với chất chuyển hóa có hoạt tính của clopidogrel và giảm trung bình 14% sự ức chế tối đa kết tập tiểu cầu (gây ra bởi ADP).

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

Các dữ liệu không nhất quán về mối liên quan trên lâm sàng của tương tác dược động/lực học này ở khía cạnh biến cố tim mạch lớn đã được ghi nhận từ các nghiên cứu quan sát và nghiên cứu lâm sàng. Đề thận trọng, không nên dùng đồng thời esomeprazol và clopidogrel.

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

Amoxicillin và quinidine

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 cho thấy không có tương tác dược động học nào liên quan đến lâm sàng xảy ra khi dùng chung esomeprazol với naproxen hoặc rofecoxib.

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

Các sản phẩm 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 CYP 3A4 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 sản phẩm thuốc cảm ứng CYP2C19 và / hoặc CYP3A4

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

10. Tác dụng không mong muốn của thuốc:

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 > 1/10; thường gặp ≥ 1/100 đến < 1/10; ít gặp ≥ 1/1000 đến < 1/100; hiếm gặp ≥ 1/10.000 đến < 1/1000; rất hiếm gặp < 1/10.000; chưa biết (không thể dự đoán từ các dữ liệu đang có).

	Thường gặp	Ít gặp	Hiếm gặp	Rất hiếm gặp	Chưa biết
Rối loạn hệ thống bạch huyết và máu			Giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu	Mất bạch cầu hạt, giảm bạch cầu	
Rối loạn hệ thống miễn dịch			Phản ứng quá mẫn như sốt, phù mạch và phản ứng / sốc phản vệ		
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng		Phù ngoại vi	Hạ natri máu		Hạ magnesi huyết; hạ magnesi huyết nghiêm trọng có thể liên quan đến hạ calci huyết. Hạ magnesi huyết cũng có thể gây hạ kali huyết
Rối loạn tâm thần		Mất ngủ	Kích động, nhâm lẫn, trầm cảm	Hung dữ, ảo giác	
Rối loạn hệ thần kinh	Đau đầu	Chóng mặt, loạn cảm, buồn ngủ	Rối loạn vị giác		
Rối loạn mắt			Nhìn mờ		
Rối loạn tai và mê cung		Chóng mặt			
Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất			Co thắt phế quản		
Rối loạn tiêu hóa	Đau bụng, táo bón, tiêu chảy, đầy hơi, buồn nôn / nôn, polyp tuyến cơ (lành tính)	Khô miệng	Viêm miệng, nhiễm nấm Candida đường tiêu hóa		Viêm đại tràng vi thể

Rối loạn gan mật		Tăng men gan	Viêm gan có hoặc không có vàng da	Suy gan, bệnh não ở bệnh nhân có bệnh gan từ trước	
Rối loạn da và mô dưới da		Viêm da, ngứa, phát ban, mày đay	Rụng tóc, nhạy cảm với ánh sáng	Hồng ban đa dạng, hội chứng Stevens-Johnson, hoại tử biểu bì nhiễm độc (TEN)	Bệnh lupus ban đỏ da bán cấp (xem phần 4.4)
Rối loạn cơ xương và mô liên kết		Gãy xương hông, cổ tay hoặc cột sống (xem phần 4.4)	Đau khớp, đau cơ	Yếu cơ	
Rối loạn thận và tiết niệu				Viêm thận kẽ, ở một số bệnh nhân suy thận đã được báo cáo đồng thời	
Hệ thống sinh sản và rối loạn vú				Gynaecomastia	
Các rối loạn chung và tình trạng cơ địa quản lý			Khó chịu, tăng tiết mồ hôi		

Hướng dẫn cách xử trí ADR: Phải ngừng thuốc khi có biểu hiện tác dụng không mong muốn nặng.

Thông báo cho bác sĩ các tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc.

11. 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 bị thẩm tách. Trong trường hợp quá liều, nên điều trị triệu chứng và sử dụng các biện pháp hỗ trợ tổng quát.

12. Đặc tính dược lực học

Mã ATC: A02B C05. Nhóm dược lý : 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 động tại đích 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.

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 tiết acid dịch vị. Nồng độ CgA cũng tăng do sự giảm acid dịch vị. Sự tăng nồng độ CgA có thể can thiệp vào việc dò tìm các khối u thần kinh nội tiết. Các báo cáo y văn chỉ ra rằng điều trị bằng thuốc ức chế bơm proton nên được ngừng lại ít nhất 5 ngày trước khi tiến hành định lượng CgA. Nếu nồng độ CgA và nồng độ gastrin không trở về mức bình thường sau 5 ngày, nên định lượng lại sau 14 ngày kể từ khi ngừng điều trị 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. Các phát hiện này được cho là không có ý nghĩa lâm sàng.

Trong 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 do ức chế bài tiết acid dịch vị sinh lý là lành tính và có thể phục hồi được.

Sự giảm độ acid dịch vị do nhiều lý do bao gồm cả thuốc ức chế bơm proton làm tăng số lượng vi khuẩn thường có trong đường tiêu hóa. Điều trị bằng thuốc ức chế bơm proton có thể dẫn tới tăng nhẹ nguy cơ nhiễm khuẩn đường tiêu hóa như *Salmonella* và *Campylobacter* và ở các bệnh nhân nhập viện có thể có cả *Clostridium difficile*.

Trẻ em

+ Trào ngược dạ dày thực quản - trẻ từ 1-11 tuổi.

Trong một nghiên cứu trên các nhóm song song đa trung tâm, 109 bệnh nhi (từ 1 đến 11 tuổi) được xác định là bị trào ngược dạ dày thực quản bằng nội soi, được điều trị với MESOCARE 40 MG, một lần mỗi ngày, trong 8 tuần để đánh giá tính an toàn và dung nạp. Liều được chia theo cân nặng của bệnh nhân như sau:

Cân nặng < 20kg: dùng esomeprazol 5 mg hoặc 10mg, một lần mỗi ngày.

Cân nặng ≥ 20kg: dùng esomeprazole 10 mg hoặc 20 mg, một lần mỗi ngày.

Bệnh nhân được phân loại theo kết quả nội soi về sự hiện diện hay không của triệu chứng viêm xước thực quản. Có 53 bệnh nhân bị viêm xước thực quản khi chưa dùng thuốc. Trong số 45 bệnh nhân được theo dõi bằng nội soi, có 42 bệnh nhân (93,3%) đã khỏi (88,9%) hay cải thiện (4,4%) tình trạng viêm xước thực quản sau 8 tuần điều trị.

+ Trào ngược dạ dày thực quản – trẻ từ 0 đến 11 tháng tuổi

Hiệu quả và tính an toàn được đánh giá trong một nghiên cứu có đối chứng giả dược trên các bệnh nhân có các dấu hiệu và triệu chứng của trào ngược dạ dày thực quản (gồm 98 bệnh nhân từ

1-11 tháng tuổi). Bệnh nhân được dùng esomeprazol 1 mg/kg, một lần mỗi ngày, trong 2 tuần (pha nhãn mờ) và 80 bệnh nhân tiếp tục thêm 4 tuần nữa (pha mù đôi, rút lui khỏi điều trị). Không có khác biệt có ý nghĩa giữa nhóm esomeprazol và nhóm chứng đối với kết cục chính thời gian cho đến khi ngưng điều trị do triệu chứng xấu đi. Hiệu quả và tính an toàn ở các bệnh nhân có các triệu chứng của trào ngược dạ dày thực quản đã được đánh giá trong một nghiên cứu có đối chứng giả dược (gồm 52 bệnh nhân < 1 tháng tuổi). Bệnh nhân được dùng esomeprazol 0,5 mg/kg, một lần mỗi ngày, trong ít nhất 10 ngày. Không có sự khác biệt có ý nghĩa giữa nhóm esomeprazol và nhóm chứng về kết cục chính, thay đổi so với ban đầu về số lần xuất hiện các triệu chứng của trào ngược dạ dày thực quản (GORD).

Kết quả từ các nghiên cứu ở trẻ em cho thấy, liều 0,5 mg/kg và 1,0 mg/kg esomeprazol tương ứng ở trẻ nhũ nhi < 1 tháng tuổi và từ 1 đến 11 tháng tuổi làm giảm tỷ lệ % thời gian trung bình có pH thực quản ở mức dưới 4.

Các dữ liệu an toàn tương tự ở người lớn.

Trong một nghiên cứu trên bệnh nhân nhi bị trào ngược dạ dày-thực quản (< 1 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.

13. Đặc tính dược động học

Hấp thu và phân bố

Esomeprazol dễ bị hủy trong môi trường acid và được uống dưới dạng hạt tan trong ruột. Trên 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 20 mg, các trị số này tương ứng là 50% và 68%. 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.

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.

Chuyển hóa và bài tiết

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.

Các tham số dưới đây chủ yếu phản ánh dược 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.

Các 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 40 mg, 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 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.

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.

Esomeprazole 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 ở trẻ vị thành niên 12-18 tuổi, tổng nồng độ và thời gian tiếp xúc (AUC) và thời gian đạt nồng độ tối đa trong huyết tương (t_{max}) tương tự như ở người lớn.

+ Trẻ em từ 1-11 tuổi

Sau khi sử dụng liều lặp lại 10 mg esomeprazol, tổng nồng độ và thời gian tiếp xúc (AUC) là tương tự đối với trẻ em từ 1-11 tuổi và tương tự nồng độ và thời gian tiếp xúc của liều 20 mg ở trẻ vị thành niên và người lớn.

Sau khi dùng liều lặp lại 20 mg esomeprazol, tổng nồng độ và thời gian tiếp xúc (AUC) cao hơn ở trẻ 6-11 tuổi so với cùng liều ở trẻ vị thành niên và người lớn.

14. Quy cách đóng gói

Vì Al/Al; Hộp 3 vỉ x vỉ 10 viên.

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

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

Hạn dùng của thuốc: 24 tháng kể từ ngày sản xuất.

Tiêu chuẩn chất lượng: TCCS.

16. Tên, địa chỉ cơ sở sản xuất thuốc



HADIPHAR

CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC HÀ TĨNH

167 đường Hà Huy Tập, phường Nam Hà, Thành phố Hà Tĩnh, Tỉnh Hà Tĩnh.

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