

Rx Thuốc kê đơn



## HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC PV ESO 40 TABLET

- Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc.
- Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng. Nếu cần thêm thông tin, xin hỏi ý kiến bác sĩ hoặc dược sĩ.
- Thông báo cho bác sĩ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc.
- Để thuốc xa tầm tay trẻ em.
- Không dùng thuốc quá hạn in trên bao bì.

### 1. Tên thuốc: PV ESO 40 TABLET

### 2. Thành phần công thức thuốc

Mỗi viên bao phim tan trong ruột chứa:

*Hoạt chất:* Esomeprazol 40 mg (dưới dạng esomeprazol magnesi trihydrat)

*Tá dược:* Microcrystalline Cellulose (102), Sodium carbonate anhydrous, Sodium starch glycolate, Sodium lauryl sulphate, Colloidal Silicon dioxide, Purified Talc, Magnesium stearate, Insta Moistshield Aqua-II white (Ic-AMS-II-1675), Acryl-EZE white 93018509.

### 3. Dạng bào chế: Viên bao phim tan trong ruột.

**Mô tả:** Viên bao phim tan trong ruột màu trắng ngà, hình tròn, hai mặt lõm, trơn

### 4. Chỉ định

Viên bao phim tan trong ruột PV ESO 40 TABLET được chỉ định cho các trường hợp sau:

**Người lớn:**

#### **Bệnh trào ngược dạ dày thực quản (GERD)**

- Điều trị viêm xuróc thực quản do trào ngược
- Điều trị lâu dài cho bệnh nhân bị viêm thực quản đã chữa lành để phòng ngừa tái phát.
- Điều trị triệu chứng của bệnh trào ngược dạ dày thực quản (GERD)

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

- Chữa lành vết loét 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**

- Chữa lành loét dạ dày do dùng thuốc NSAID
- Phòng ngừa loét dạ dày tá tràng do dùng thuốc NSAID ở những bệnh nhân có nguy cơ

**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 xước thực quản do trào ngược
- Điều trị lâu dài cho bệnh nhân bị viêm thực quản đã chữa lành để phòng ngừa tái phát.
- Điều trị triệu chứng của bệnh trào ngược dạ dày thực quản (GERD)

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

#### **5. Cách dùng, liều 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 lâu dài cho bệnh nhân bị viêm thực quản đã chữa lành để phòng ngừa tái phát: 20 mg, 1 lần/ngày
- Điều trị triệu chứng của 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 những bệnh nhân bị trào ngược dạ dày thực quản 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***

- Chữa lành vết loét tá tràng có nhiễm *Helicobacter pylori*
- 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 tá tràng do dùng thuốc NSAID ở những bệnh nhân có nguy cơ: 20 mg, 1 lần/ngày

**Điều trị kéo dài sau khi đã điều trị phòng ngừa tái xuất huyết do loét dạ dày tá tràng bằng đường tĩnh mạch:** 40 mg, 1 lần/ngày 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 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 cao tuổi**

Không cần điều chỉnh liều ở người cao tuổi.

**Người tổn thương chức năng thận**

Không cần 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 điều chỉnh liều ở bệnh nhân tổn thương chức năng gan ở mức độ từ nhẹ đến trung bình. Ở bệnh nhân suy gan nặng, không nên dùng quá liều tối đa là 20mg esomeprazol.

**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: 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 lâu dài cho bệnh nhân bị viêm thực quản đã chữa lành để phòng ngừa tái phát: 20 mg, 1 lần/ngày
- Điều trị triệu chứng của 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.

**Kết hợp với kháng sinh trong 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 | Liều dùng                                                                                                                                  |
|----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 30-40 kg | Kết hợp 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 |
| > 40 kg  | Kết hợp 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 tuổi**

Dạng bào chế trên không phù hợp cho trẻ em dưới 12 tuổi. Xin tham khảo các dạng bào chế khác phù hợp hơn.

### Cách dùng

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

### **6. 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, atazanavir.

### **7. Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc**

Khi có sự hiện diện của 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 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 khi cần thiết

Bệnh nhân điều trị theo chế độ khi cần thiết nên liên hệ với bác sĩ nếu có các triệu chứng thay đổi về đặc tính.

#### Diệt trừ *Helicobacter pylori*

Khi kê đơn 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*.

#### 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 magnesi máu

Đã có các báo cáo về giảm magnesi 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 magnesi 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 maggesi máu được cải thiện sau khi sử dụng liệu pháp maggesi thay thế và ngừng sử dụng PPI.

Đối với 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 maggesi máu (như các thuốc lợi tiểu), nhân viên y tế nên cân nhắc định lượng nồng độ maggesi máu trước khi bắt đầu điều trị PPI và định kỳ theo dõi trong quá trình điều trị.

#### Nguy cơ 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 calci thích hợp.

#### Tổn thương lupus ban đỏ bán cấp ở da (SCLE)

Các thuốc ức chế bơm proton rất ít liên quan đến các ca tổn thương lupus ban đỏ bán cấp ở da. Nếu các tổn thương này xảy ra, đặc biệt là tại các khu vực da tiếp xúc với ánh nắng, và nếu có kèm theo đau khớp, bệnh nhân nên sớm tìm đến sự hỗ trợ y tế và nhân viên y tế nên cân nhắc việc dùng esomeprazol. Các tổn thương lupus ban đỏ bán cấp ở da sau khi điều trị với thuốc ức chế bơm proton trước đó có thể làm tăng nguy cơ xảy ra tổn thương lupus ban đỏ bán cấp ở da đối với các thuốc ức chế bơm proton khác.

#### Tương tác với các thuốc khác

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 esomeprazol. 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.

Khi kê đơn esomeprazol để điều trị theo chế độ khi cần thiết, cần xem xét tương tác của esomeprazol với các thuốc khác, do sự dao động của nồng độ esomeprazol trong huyết tương.

#### Phản ứng có hại nghiêm trọng trên da (SCAR)

Phản ứng có hại nghiêm trọng trên da có thể đe dọa đến tính mạng như hồng ban đa dạng (EM), hội chứng Stevens – Johnson (SJS), hoại tử biểu bì nhiễm độc (TEN) và hội chứng DRESS đã được báo cáo là rất hiếm xảy ra khi điều trị với esomeprazol.

Bệnh nhân nên được thông báo về các dấu hiệu và triệu chứng da nghiêm trọng EM / SJS / TEN / DRESS và nên đến gặp bác sĩ ngay lập tức khi thấy có bất kỳ dấu hiệu hoặc triệu chứng.

Nên ngừng sử dụng esomeprazol ngay lập tức khi có các dấu hiệu và triệu chứng của phản ứng da nghiêm trọng và cần được chăm sóc y tế bổ sung/ theo dõi chặt chẽ khi cần thiết.

#### 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. Nếu nồng độ CgA và nồng độ gastrin không trở về mức bình thường sau 5 ngày, việc định lượng nên được tiến hành lại sau 14 ngày kể từ khi dừng điều trị bằng thuốc ức chế bơm proton.

### **8. Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai và cho con bú:**

#### ***Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai***

Chưa đủ dữ liệu lâm sàng về việc dùng thuốc trên phụ nữ có thai. Khi dùng hỗn hợp đồng phân racemic của omeprazol, dữ liệu trên số lượng lớn phụ nữ có thai dùng thuốc từ các nghiên cứu dịch tễ chứng tỏ thuốc không gây dị tật hay độc tính trên bào thai. Các nghiên cứu về esomeprazol trên động vật không 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 đơn cho phụ nữ có thai.

#### ***Sử dụng thuốc cho 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 dùng thuốc trong khi cho con bú.

#### ***Khả năng sinh sản***

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

### **9. Ảnh hưởng của thuốc lên khả năng lái xe, vận hành máy móc**

Cần thận trọng khi lái xe và vận hành máy móc do thuốc có thể gây ra các tác dụng không mong muốn như chóng mặt, mờ mắt.

### **10. Tương tác, tương kỵ của thuốc**

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

##### *Các thuốc ức chế protease*

Đã có báo cáo rằng omeprazol tương tác với một số chất ức chế 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 các chất ức chế men protease. Cơ chế tương tác khác có thể xảy ra thông qua sự ức chế enzyme 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 với 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. Do các tác dụng dược lực học và tính chất dược động học tương tự giữa omeprazol và esomeprazol, không nên dùng đồng thời esomeprazol và atazanavir và chống chỉ định sử dụng đồng thời esomeprazol và nelfinavir.

Đối với saquinavir (sử dụng đồng thời với ritonavir), 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 esomeprazol 40 mg, 1 lần/ngày, không ảnh hưởng đến sự tiếp xúc của lopinavir (sử dụng đồng thời với ritonavir).

#### 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 tạm dừng esomeprazol.

#### 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.

#### Những thuốc hấp thu phụ thuộc 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 esomeprazol (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 được 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 đơn esomeprazol theo chế độ điều trị khi cần thiết.

#### Diazepam

Dùng đồng thời với esomeprazol 30 mg làm giảm 45% độ thanh thải của 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%  $AUC_{\tau}$  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 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.

#### 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 học/Dược lực học (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 ra bởi ADP) trên những đối tượng này là như nhau ở nhóm clopidogrel đơn thuần và nhóm clopidogrel phối hợp với (esomeprazol + ASA).

Số liệu chưa nhất quán về biểu hiện lâm sàng của tương tác Dược động học/Dược lực học 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.

#### Các thuốc đã được nghiên cứu nhưng không có tương tác trên lâm sàng

##### *Amoxicillin và quinidin*

Esomeprazol đã được chứng minh 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 hoặc 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 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 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<sub>τ</sub> 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 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.

##### Trẻ em

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

## **11. Tác dụng không mong muốn của thuốc**

Các phản ứng không mong muốn 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, trong đó nhưc đầu, đau bụng, tiêu chảy và buồn nôn là những phản ứng có hại đã được báo cáo thường gặp nhất. Không có phản ứng nào liên quan đến liều dùng.

Các phản ứng này được sắp xếp theo tần suất xảy ra: Rất thường gặp  $> 1/10$ ; thường gặp  $\geq 1/100$  đến  $< 1/10$ ; ít gặp  $\geq 1/1000$  đến  $< 1/100$ ; hiếm gặp  $\geq 1/10000$  đến  $< 1/1000$ ; rất hiếm gặp  $< 1/10000$ ; chưa biết (không thể dự đoán từ các dữ liệu đang có)

### ***Rối loạn máu và hệ bạch huyết***

Hiếm gặp: giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu

Rất hiếm gặp: mất bạch cầu hạt, giảm toàn thể huyết cầu

### ***Rối loạn hệ miễn dịch***

Hiếm gặp: phản ứng quá mẫn như là sốt, phù mạch, phản ứng phản vệ/sốc phản vệ

### ***Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng***

Ít gặp: phù ngoại biên

Hiếm gặp: giảm natri máu

Chưa biết: giảm magnesi máu; giảm magnesi máu nặng có thể liên quan tới giảm calci máu. Giảm magnesi máu cũng có thể dẫn đến giảm kali máu.

### ***Rối loạn tâm thần***

Ít gặp: mất ngủ

Hiếm gặp: kích động, lú lẫn, trầm cảm

Rất hiếm gặp: nóng nảy, ảo giác

### ***Rối loạn hệ thần kinh***

Thường gặp: nhưc đầu

Ít gặp: choáng váng, dị cảm, ngủ gà

Hiếm gặp: rối loạn vị giác

### ***Rối loạn mắt***

Hiếm gặp: nhìn mờ

### ***Rối loạn tai***

Ít gặp: chóng mặt

### ***Rối loạn hô hấp, ngực và trung thất***

Hiếm gặp: co thắt phế quản

### ***Rối loạn tiêu hóa***

Thường gặp: đau bụng, táo bón, tiêu chảy, đầy bụng, buồn nôn/nôn, polyp tuyến đáy vị (lành tính)

Ít gặp: khô miệng



Hiếm gặp: viêm miệng, nhiễm candida đường tiêu hóa

Chưa biết: viêm đại tràng vi thể

#### ***Rối loạn gan mật***

Ít gặp: tăng enzym gan

Hiếm gặp: viêm gan có hoặc không vàng da

Rất hiếm: suy gan, bệnh não ở bệnh nhân đã có bệnh gan

#### ***Rối loạn da và mô dưới da***

Ít gặp: viêm da, ngứa, nổi mẩn, mề đay

Hiếm gặp: hói đầu, nhạy cảm với ánh sáng

Rất hiếm gặp: hồng ban đa dạng, hội chứng Stevens-Johnson, hoại tử biểu bì gây độc (TEN), hội chứng DRESS.

Chưa biết: tổn thương lupus ban đỏ bán cấp ở da.

#### ***Rối loạn cơ xương và mô liên kết***

Ít gặp: gãy xương hông, cổ tay và cột sống

Hiếm gặp: đau khớp, đau cơ

Rất hiếm gặp: yếu cơ

#### ***Rối loạn thận và tiết niệu***

Rất hiếm gặp: viêm thận kẽ; ở một số bệnh nhân tình trạng suy thận đi kèm đã được báo cáo.

#### ***Rối loạn hệ sinh sản và tuyến vú***

Rất hiếm gặp: nữ hóa tuyến vú

#### ***Các rối loạn tổng quát và tại chỗ***

Hiếm gặp: khó chịu, tăng tiết mồ hôi

#### ***Thông báo cho bác sỹ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi dùng thuốc***

#### **12. 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.

#### **13. Đặc tính dược lực học:**

Nhóm dược lý: Thuốc ức chế bơm Proton (PPI).

Mã ATC: A02BC05.

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.

### ***Cơ chế tác động***

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 men  $H^+K^+-ATPase$  (bơm acid) và ức chế cả sự bài tiết dịch cơ bản lẫn sự tiết dịch do kích thích.

### ***Tác dụng dược lực học***

Sau khi dùng liều uống esomeprazol 20 mg và 40 mg, thuốc khởi phát tác động trong vòng 1 giờ. Sau khi dùng liều lặp lại 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. 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 *H. 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 vết 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 được chẩn đoán xác định xuất huyết tiêu hóa qua nội soi theo phân loại Forrest Ia, Ib, IIa hoặc 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, nhả mủ 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%.

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 trong khoảng 5 ngày đến 2 tuần trước khi định lượng CgA. Khoảng thời gian này sẽ giúp cho nồng độ CgA bị tăng cao đột ngột khi điều trị bằng PPI trở về phạm vi 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* ở bệnh nhân nội trú

#### **Hiệu quả lâm sàng**

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.

### **14. 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 *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%. Thức ăn làm chậm và giảm hấp thu esomeprazol mặc dù 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 được 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 9 l/giờ sau khi dùng liều lặp lại. Thời gian bán thải huyết tương khoảng 1,3 giờ sau khi dùng liều lặp lại 1 lần/ngày. 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/phi tuyến tính**

Được 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**

#### *Nhóm người chuyển hóa kém*

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 uống, 1 lần/ ngày, AUC trung bình ở người chuyển hóa kém cao hơn khoảng 100% so với người 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 đến liều dùng của esomeprazol.

#### *Giới tính*

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 dùng của esomeprazol.



*Bệnh nhân suy giảm chức năng gan*

Sự chuyển hóa của esomeprazol có thể bị suy giảm ở bệnh nhân rối loạn chức năng gan nhẹ đến vừa. 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 20mg 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.

*Bệnh nhân suy giảm chức năng thận*

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.

*Người cao tuổi*

Chuyển hóa của esomeprazol không có thay đổi nhiều ở người cao tuổi (71-80 tuổi).

*Trẻ em*

Trẻ vị thành niên 12-18 tuổi: Sau khi dùng liều lặp lại 20 mg và 40 mg esomeprazol, diện tích dưới đường cong (AUC) và thời gian thuốc 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.

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

**16. Điều kiện bảo quản, hạn dùng, tiêu chuẩn chất lượng của thuốc:**

**Điều kiện bảo quản:** Bảo quản nơi khô mát, dưới 30°C, tránh ánh sáng

**Hạn dùng:** 24 tháng kể từ ngày sản xuất.

**Tiêu chuẩn chất lượng của thuốc:** Nhà sản xuất

**17. Tên, địa chỉ cơ sở sản xuất thuốc:**

**The ACME Laboratories Ltd.**

Địa chỉ: Dhulivita, Dhamrai, Dhaka, Bangladesh