

Rx- Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc



SAGAESOME 20 CAPSULE

Để xa tầm tay trẻ em

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

THÀNH PHẦN

Mỗi viên nang cứng chứa:

Thành phần hoạt chất: Esomeprazol 20 mg (dưới dạng esomeprazol magnesi trihydrat pellet bao tan trong ruột 22%)

Thành phần tá dược: placebo pellet; vỏ nang vừa đủ 1 viên.

Thành phần của placebo pellet: mannitol, light magnesi carbonat, dinatri hydro phosphat, starch, sugar (pharmaceutical grade), sugar spheres (30#40), hydroxy propyl methyl cellulose (HPMC E5), methacrylic acid copolymer (L-30D), natri hydroxid, talc, titan dioxit, tween-80 (polysorbat-80), diethyl phthalat.

Thành phần của vỏ nang: gelatin, PVP K-30, natri lauryl sulphat, methylparaben, propylparaben, brilliant blue, erythrosin, titan dioxit, nước tinh khiết.

Dạng bào chế: Viên nang cứng chứa các hạt pellet bao tan trong ruột.

Mô tả dạng bào chế: Viên nang cứng cỡ số 2 màu trắng và màu tím chứa các hạt pellet màu trắng tới trắng ngà.

CHỈ ĐỊNH

Chữa lành viêm loét thực quản

Người lớn:

Điều trị ngắn hạn (4-8 tuần) để chữa lành và giảm triệu chứng tình trạng viêm loét thực quản. Có thể kê đơn thêm 4-8 tuần nữa nếu bệnh nhân chưa lành hẳn.

Trẻ em 12-17 tuổi

Điều trị ngắn hạn (4-8 tuần) để chữa lành và giảm triệu chứng tình trạng viêm loét thực quản.

Điều trị duy trì để chữa lành viêm loét thực quản

Điều trị duy trì để chữa lành viêm loét thực quản ở người lớn. Các nghiên cứu có kiểm soát không kéo dài quá 6 tháng.

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

Người lớn:

Điều trị ngắn hạn (4-8 tuần) triệu chứng ợ nóng hoặc các triệu chứng khác liên quan trào ngược dạ dày thực quản (GERD).

Trẻ em 12-17 tuổi

Điều trị ngắn hạn (4 tuần) triệu chứng ợ nóng hoặc các triệu chứng khác liên quan trào ngược dạ dày thực quản (GERD).

Giảm nguy cơ loét dạ dày do thuốc kháng viêm không steroid (NSAID)

Thuốc được chỉ định để giảm nguy cơ loét dạ dày do thuốc kháng viêm không steroid (NSAID) ở người lớn có nguy cơ phát triển loét dạ dày: từ 60 tuổi trở lên và/hoặc có tiền sử loét dạ dày. Các nghiên cứu có kiểm soát không kéo dài quá 6 tháng.

Diệt trừ *Helicobacter pylori* để giảm nguy cơ tái phát loét tá tràng

Diệt trừ *H. pylori* đã được chứng minh là làm giảm nguy cơ tái phát loét tá tràng.

Liệu pháp 3 thuốc

Thuốc này kết hợp với amoxicillin và clarithromycin được chỉ định để điều trị ở bệnh nhân người lớn nhiễm *H. pylori* và đang loét tá tràng hoặc có tiền sử loét tá tràng trong vòng 5 năm.

Ở những bệnh nhân không đáp ứng liệu pháp, nên tiến hành kiểm tra độ nhạy cảm với kháng sinh. Nếu chứng minh được tình trạng kháng clarithromycin hoặc không thể kiểm tra độ nhạy cảm, nên áp dụng liệu pháp kháng khuẩn thay thế.

Các tình trạng tăng tiết bệnh lý bao gồm hội chứng Zollinger-Ellison

Điều trị dài hạn các tình trạng tăng tiết bệnh lý, bao gồm: Hội chứng Zollinger-Ellison, ở người lớn.

CÁCH DÙNG, LIỀU DÙNG

Liều dùng

Người lớn

Thời gian điều trị bằng SAGAESOME 20 CAPSULE được dựa trên những dữ liệu an toàn hiệu quả có sẵn cho từng chỉ định, tần suất liều và nhu cầu điều trị cho từng bệnh nhân. Chỉ nên bắt đầu và tiếp tục sử dụng SAGAESOME 20 CAPSULE khi lợi ích điều trị vượt trội hơn nguy cơ. Thông tin liều khuyến cáo cho đối tượng người lớn theo chỉ định được thể hiện trong Bảng 1 dưới đây.

Bảng 1: Liều khuyến cáo của SAGAESOME 20 CAPSULE cho người lớn theo chỉ định

Chỉ định	Liều khuyến cáo của SAGAESOME 20 CAPSULE	Thời gian điều trị
Chữa lành viêm loét thực quản	20 mg (1 viên) hoặc 40 mg (2 viên) ⁽¹⁾ x 1 lần/ngày	4- 8 tuần ⁽²⁾
Điều trị duy trì để chữa lành viêm loét thực quản	20 mg (1 viên) x 1 lần/ngày	Không quá 6 tháng
Điều trị triệu chứng GERD	20 mg (1 viên) x 1 lần/ngày	4 tuần, nếu triệu chứng không hết hẳn, cân nhắc điều trị thêm 4 tuần
Giảm nguy cơ loét dạ dày do thuốc kháng viêm không steroid (NSAID)	20 mg (1 viên) hoặc 40 mg (2 viên) ⁽¹⁾ x 1 lần/ngày	Không quá 6 tháng
Diệt trừ <i>Helicobacter pylori</i> để giảm nguy cơ tái phát loét tá tràng (Liệu pháp 3 thuốc)	SAGAESOME 20 CAPSULE: 40 mg (2 viên) x 1 lần/ngày ⁽¹⁾	10 ngày
	Amoxicillin 1000 mg x 2 lần/ngày ⁽³⁾	10 ngày
	Clarithromycin 500 mg x 2	10 ngày

	lần/ngày ⁽³⁾	
Điều trị dài hạn các tình trạng tăng tiết bệnh lý, bao gồm: Hội chứng Zollinger-Ellison	Liều bắt đầu: 40 mg (2 viên) x 2 lần/ngày ⁽⁴⁾ , liều được cá nhân hóa tùy theo bệnh nhân. Liều dùng có thể lên đến 240 mg/ngày.	Điều trị dài hạn theo tình trạng lâm sàng

⁽¹⁾: Liều tối đa 20 mg x 1 lần/ngày được khuyến cáo đối với bệnh nhân suy gan nặng (Child-Pugh loại C).

⁽²⁾: Hầu hết bệnh nhân được chữa lành bệnh trong vòng 4-8 tuần. Đối với bệnh nhân chưa lành bệnh sau 4- 8 tuần, có thể điều trị thêm 4-8 tuần để lành hẳn.

⁽³⁾: Tham khảo thông tin kê đơn của amoxicillin và clarithromycin để hiệu chỉnh liều ở người cao tuổi và bệnh nhân suy thận.

⁽⁴⁾: Liều bắt đầu 20 mg x 1 lần/ngày được khuyến cáo đối với bệnh nhân suy gan nặng (Child-Pugh loại C).

Trẻ em

Trẻ em từ 12 -17 tuổi

Liều khuyến cáo của SAGAESOME 20 CAPSULE cho bệnh nhân trẻ em từ 12- 17 tuổi theo chỉ định được trình bày theo Bảng 2 dưới đây.

Bảng 2: Liều khuyến cáo của SAGAESOME 20 CAPSULE cho bệnh nhân trẻ em từ 12- 17 tuổi

Chỉ định	Liều khuyến cáo của SAGAESOME 20 CAPSULE	Thời gian điều trị
Chữa lành viêm loét thực quản	20 mg (1 viên) hoặc 40 mg (2 viên) x 1 lần/ngày	4- 8 tuần
Điều trị triệu chứng GERD	20 mg (1 viên) x 1 lần/ngày	4 tuần

Trẻ em dưới 12 tuổi

Sử dụng dạng bào chế khác thích hợp hơn.

Đối tượng đặc biệt khác

Người cao tuổi:

Trong tổng số bệnh nhân sử dụng esomeprazol trong các thử nghiệm lâm sàng, có 1459 bệnh nhân từ 65-74 tuổi và 354 bệnh nhân từ 75 tuổi trở lên.

Nhìn chung, không quan sát thấy sự khác nhau về tính an toàn và hiệu quả giữa đối tượng cao tuổi và trẻ tuổi. Những kinh nghiệm lâm sàng khác cũng không xác định những điểm khác nhau về đáp ứng giữa bệnh nhân cao tuổi và bệnh nhân trẻ tuổi. Tuy nhiên, không thể loại trừ độ nhạy cảm cao hơn ở một số bệnh nhân cao tuổi.

Suy gan

Ở những bệnh nhân suy gan nặng (Child-Pugh loại C), nồng độ esomeprazol tăng lên đáng kể so với những người khỏe mạnh.

Khuyến cáo điều chỉnh liều ở những bệnh nhân suy gan nặng để chữa lành viêm loét thực quản, giảm nguy cơ loét dạ dày do NSAID, diệt trừ *H. pylori* để giảm nguy cơ tái phát loét tá tràng và các tình trạng tăng tiết bệnh lý bao gồm hội chứng Zollinger-Ellison.

Ở những bệnh nhân suy gan nhẹ đến trung bình (Child-Pugh loại A và B), không cần điều chỉnh liều.

Cách dùng

- Uống thuốc trước khi ăn ít nhất 1 giờ.
 - Có thể sử dụng đồng thời với các thuốc kháng acid.
 - Nếu quên liều, uống liều bị quên ngay khi nhớ. Nếu như đã đến thời điểm uống liều tiếp theo, bỏ qua liều bị quên và uống liều tiếp theo như kế hoạch. Không uống 2 liều cùng lúc.
- Dùng thuốc qua đường uống hoặc qua ống thông dạ dày, như mô tả bên dưới.

Dùng đường uống:

- Nuốt nguyên viên thuốc, không nhai hay cắn viên.
- Đối với những bệnh nhân khó nuốt, có thể mở nang SAGAESOME 20 CAPSULE và lấy pellet phân tán trong nước, uống hỗn hợp ngay lập tức, không nhai hay cắn pellet. Bỏ phần hỗn hợp dư (nếu có), không bảo quản để sử dụng sau đó. Không dùng các chất lỏng hay thức ăn khác không được đánh giá, khuyến cáo.

Dùng qua ống thông dạ dày:

- Mở viên nang và đặt lượng thuốc trong viên vào một bơm tiêm 60 ml có đầu thông.
- Phân tán lượng thuốc trong viên với 50 mL nước.
- Lắc ngay bơm tiêm trong khoảng 15 giây để phân tán đều lượng thuốc trong viên.
- Giữ đầu bơm tiêm hướng lên trên và kiểm tra xem đầu bơm tiêm có bị tắc không.
- Gắn bơm tiêm vào ống thông và chuyển hết lượng thuốc trong bơm tiêm qua ống thông vào dạ dày.
- Rửa ống thông bằng cách thêm nước
- Sử dụng ngay sau khi chuẩn bị. Không sử dụng nếu lượng thuốc bị hòa tan hoặc tan rã.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

- Bệnh nhân có tiền sử quá mẫn với các dẫn chất thế của benzimidazol hoặc với các thành phần của thuốc. Phản ứng quá mẫn có thể bao gồm phản vệ, sốc phản vệ, phù mạch, co thắt phế quản, viêm ống kế thận cấp, nổi mề đay.
- Khi sử dụng thuốc trong liệu pháp kết hợp với amoxicillin và clarithromycin để diệt trừ *H. pylori* để giảm nguy cơ tái phát loét tá tràng, tham khảo thông tin chống chỉ định của amoxicillin và clarithromycin.
- Bệnh nhân đang dùng sản phẩm có chứa rilpivirin (xem phần *Tương tác thuốc*)

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Sự hiện diện của u ác tính ở dạ dày

Ở người lớn, đáp ứng triệu chứng với liệu pháp điều trị với SAGAESOME 20 CAPSULE không ngăn ngừa sự hiện diện của u ác tính ở dạ dày. Cần xem xét các biện pháp chẩn đoán và theo dõi thêm đối với những bệnh nhân điều trị thất bại hoặc những dấu hiệu tái phát sớm sau khi hoàn thành quá trình điều trị với một số thuốc ức chế bơm proton (PPI). Ở bệnh nhân cao tuổi, cũng có thể cân nhắc nội soi.

Viêm ống kế thận cấp

Đã quan sát thấy tình trạng viêm ống kế thận cấp ở những bệnh nhân dùng PPI và có thể xảy ra tình trạng này ở bất kỳ thời điểm nào trong quá trình dùng liệu pháp PPI. Bệnh nhân có thể xuất

hiện những triệu chứng và dấu hiệu khác nhau: từ phản ứng triệu chứng tăng huyết áp đến các triệu chứng không đặc hiệu về suy giảm chức năng thận (như: khó chịu, buồn nôn, chán ăn). Trong một loạt trường hợp được báo cáo, một số bệnh nhân được chẩn đoán bằng sinh thiết và không có các biểu hiện ngoài thận (như: sốt, phát ban, đau khớp). Ngừng sử dụng thuốc và đánh giá lại bệnh nhân nghi ngờ tình trạng viêm ống kẽ thận cấp (xem phần *Chống chỉ định*).

Tiêu chảy do *Clostridium difficile*

Các nghiên cứu quan sát đã được công bố cho thấy liệu pháp PPI như SAGAESOME 20 CAPSULE có thể làm tăng nguy cơ tiêu chảy do *Clostridium difficile* đặc biệt là những bệnh nhân nhập viện. Chẩn đoán này được cân nhắc đối với tình trạng tiêu chảy không cải thiện (xem phần *Tác dụng không mong muốn của thuốc*).

Bệnh nhân nên sử dụng liều PPI thấp nhất và thời gian điều trị ngắn nhất phù hợp với tình trạng bệnh.

Gần như tất cả các kháng sinh đều có báo cáo tiêu chảy do *Clostridium difficile* khi sử dụng. Để biết thêm các thông tin cụ thể cho từng kháng sinh (clarithromycin và amoxicilin) được chỉ định kết hợp với SAGAESOME 20 CAPSULE, tham khảo phần *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc* của tờ hướng dẫn sử dụng tương ứng của từng kháng sinh.

Gãy xương

Một số nghiên cứu quan sát đã được công bố cho thấy rằng liệu pháp ức chế bơm proton (PPI) có thể làm tăng nguy cơ gãy xương hông, cổ tay hoặc cột sống do loãng xương. Nguy cơ gãy xương tăng lên ở những bệnh nhân dùng PPI liều cao như dùng đa liều hàng ngày và điều trị PPI dài hạn (một năm hoặc lâu hơn). Bệnh nhân nên sử dụng liều thấp nhất và thời gian điều trị PPI ngắn nhất phù hợp với tình trạng bệnh đang điều trị. Bệnh nhân có nguy cơ gãy xương do loãng xương nên được quản lý theo các hướng dẫn điều trị đã được thiết lập [xem *Cách dùng, liều dùng và Tác dụng không mong muốn của thuốc*].

Phản ứng có hại trên da nghiêm trọng

Các phản ứng có hại trên da nghiêm trọng, bao gồm hội chứng Stevens-Johnson (SJS) và hội chứng hoại tử biểu bì nhiễm độc (TEN), phản ứng do thuốc với sự tăng bạch cầu ái toan và các triệu chứng toàn thân (DRESS) và hội chứng mụn mủ ngoại ban toàn thân cấp tính (AGEP) đã được báo cáo liên quan đến việc sử dụng PPI [xem phần *Tác dụng không mong muốn của thuốc*]. Ngừng sử dụng thuốc khi có dấu hiệu hoặc triệu chứng đầu tiên của phản ứng có hại nghiêm trọng trên da hoặc các dấu hiệu quá mẫn khác và xem xét đánh giá thêm.

Lupus ban đỏ ở da và hệ thống

Bệnh lupus ban đỏ da (CLE) và lupus ban đỏ hệ thống (SLE) đã được báo cáo ở những bệnh nhân dùng PPI, kể cả esomeprazol. Các biến cố này xảy ra cả như khởi phát mới và đợt cấp của bệnh tự miễn hiện có. Phần lớn các trường hợp lupus ban đỏ do PPI gây ra là CLE.

Dạng CLE phổ biến nhất được báo cáo ở những bệnh nhân được điều trị bằng PPI là CLE bán cấp (SCLE) và xảy ra trong vòng vài tuần đến vài năm sau khi điều trị bằng thuốc liên tục ở những bệnh nhân từ trẻ sơ sinh đến người cao tuổi. Nhìn chung, quan sát được các phát hiện mô học, không liên quan cơ quan.

Bệnh lupus ban đỏ hệ thống (SLE) ít được báo cáo hơn so với CLE ở những bệnh nhân dùng PPI. SLE liên quan đến PPI thường nhẹ hơn SLE không do thuốc. Khởi phát SLE thường xảy ra

trong vòng vài ngày đến vài năm sau khi bắt đầu điều trị, chủ yếu ở bệnh nhân từ thanh niên đến người cao tuổi. Phần lớn bệnh nhân có biểu hiện phát ban; tuy nhiên, đau khớp và giảm tế bào cũng đã được báo cáo.

Tránh sử dụng PPI dài ngày hơn thời gian chỉ định. Nếu các dấu hiệu hoặc triệu chứng phù hợp với CLE hoặc SLE được ghi nhận ở bệnh nhân dùng thuốc, hãy ngừng thuốc và chuyển bệnh nhân đến bác sĩ chuyên khoa thích hợp để đánh giá. Hầu hết bệnh nhân cải thiện khi ngừng PPI trong 4 đến 12 tuần. Xét nghiệm huyết thanh (ví dụ: ANA) có thể dương tính và giải quyết các kết quả xét nghiệm huyết thanh học tăng cao tồn nhiều thời gian hơn giải quyết các biểu hiện lâm sàng.

Tương tác với clopidogrel

Tránh sử dụng đồng thời thuốc với clopidogrel. Clopidogrel là một tiền chất. Tác dụng ức chế kết tập tiểu cầu của clopidogrel hoàn toàn được tạo ra bởi một chất chuyển hóa có hoạt tính của clopidogrel. Quá trình chuyển hóa của clopidogrel thành chất chuyển hóa có hoạt tính của nó có thể bị giảm khi sử dụng đồng thời với các thuốc ức chế CYP2C19 như esomeprazol. Sử dụng đồng thời clopidogrel với esomeprazol 40 mg làm giảm tác động dược lý của clopidogrel. Cần nhắc các liệu pháp ức chế kết tập tiểu cầu khác khi sử dụng thuốc [xem phần *Tương tác thuốc*].

Thiếu hụt cyanocobalamin (vitamin B12)

Điều trị hàng ngày bằng bất kỳ thuốc ức chế acid nào trong thời gian dài (ví dụ: hơn 3 năm) có thể dẫn đến giảm hấp thu cyanocobalamin (vitamin B12) do giảm hoặc thiếu acid dịch vị. Các báo cáo hiếm gặp về xảy ra thiếu hụt cyanocobalamin khi sử dụng liệu pháp ức chế acid đã được báo cáo trong y văn. Chẩn đoán này nên được xem xét nếu quan sát thấy các triệu chứng lâm sàng phù hợp với sự thiếu hụt cyanocobalamin.

Hà magnesi máu và chuyển hóa khoáng chất

Hạ magnesi máu (có triệu chứng và không có triệu chứng) đã được báo cáo hiếm gặp ở những bệnh nhân được điều trị bằng PPI trong ít nhất ba tháng, trong hầu hết các trường hợp là sau một năm điều trị. Các tác dụng không mong muốn nghiêm trọng bao gồm hạ calci máu cấp tính, loạn nhịp tim và cơ giât.

Hạ maginesi máu có thể dẫn đến hạ calci máu và/hoặc hạ kali máu và có thể làm trầm trọng thêm tình trạng hạ calci máu tiềm ẩn ở những bệnh nhân có nguy cơ. Ở hầu hết bệnh nhân, điều trị hạ maginesi máu yêu cầu các nguồn thay thế maginesi và ngừng sử dụng PPI.

Đối với những bệnh nhân dự kiến sẽ điều trị kéo dài hoặc những bệnh nhân dùng PPI với các thuốc như digoxin hoặc các thuốc có thể gây hạ magesi máu (ví dụ: thuốc lợi tiểu), các chuyên gia chăm sóc sức khỏe có thể xem xét theo dõi nồng độ magesi trước khi bắt đầu điều trị bằng PPI và kiểm tra định kỳ [xem phần *Tác dụng không mong muốn của thuốc*].

Cần nhắc theo dõi nồng độ maginesi và calci trước khi bắt đầu dùng thuốc và định kỳ trong quá trình điều trị ở những bệnh nhân có nguy cơ hạ calci máu từ trước (ví dụ: suy tuyến cận giáp). Bổ sung maginesi và/hoặc calci, nếu cần thiết. Nếu tình trạng hạ calci máu không đáp ứng với điều trị, cần nhắc ngừng sử dụng PPI.

Tương tác với St. John's Wort hoặc rifampin



Thuốc tăng cảm ứng CYP2C19 hoặc CYP3A4 (như St. John's Wort hoặc rifampin) có thể làm giảm đáng kể nồng độ esomeprazol [xem phần *Tương tác thuốc*]. Tránh sử dụng đồng thời thuốc với St. John's Wort hoặc rifampin.

Tương tác với các xét nghiệm chẩn đoán u thần kinh nội tiết

Nồng độ chromogranin A (CgA) trong huyết thanh tăng thứ phát do giảm nồng độ acid dạ dày do thuốc. Nồng độ CgA tăng lên có thể gây ra kết quả dương tính giả trong các xét nghiệm điều tra chẩn đoán u thần kinh nội tiết. Bác sĩ nên tạm thời ngừng điều trị esomeprazol ít nhất 14 ngày trước khi đánh giá nồng độ CgA và cân nhắc lặp lại thử nghiệm nếu nồng độ CgA ban đầu cao. Nếu các thử nghiệm nối tiếp được thực hiện (ví dụ: để theo dõi), thì nên được thực hiện bởi cùng một phòng thí nghiệm, vì khoảng tham chiếu giữa các thử nghiệm có thể khác nhau.

Tương tác với methotrexat

Các tài liệu y văn cho thấy rằng việc sử dụng đồng thời PPI với methotrexat (chủ yếu ở liều cao; xem thêm tờ hướng dẫn sử dụng của methotrexat) có thể làm tăng và kéo dài nồng độ methotrexat trong huyết thanh và/hoặc chất chuyển hóa của nó, có thể dẫn đến độc tính với methotrexat. Khi sử dụng methotrexat liều cao, một số bệnh nhân có thể cân nhắc tạm thời ngừng PPI [xem phần *Tương tác thuốc*].

Polyp tuyến đáy vị

Sử dụng PPI có liên quan đến tăng nguy cơ polyp tuyến đáy vị, nguy cơ tăng lên khi sử dụng lâu dài, đặc biệt là sau một năm. Hầu hết những người sử dụng PPI phát triển polyp tuyến đáy vị không có triệu chứng và polyp tuyến đáy vị được phát hiện tình cờ khi nội soi. Sử dụng liệu pháp PPI trong thời gian ngắn nhất phù hợp với tình trạng bệnh đang điều trị.

Cảnh báo cho các tá dược:

Sucrose

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 sucrose-isomaltase không nên dùng thuốc này.

Natri

Thuốc này có chứa ít hơn 1mmol natri (23mg) mỗi viên, tức là về cơ bản “không chứa natri”.

Methylparaben, propylparaben: Thuốc này có chứa methylparaben, propylparaben: có thể gây ra phản ứng dị ứng chậm.

Mannitol: Thuốc chứa mannitol có thể có tác dụng nhuận tràng nhẹ.

SỬ DỤNG THUỐC CHO PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ

Phụ nữ có thai

Tóm tắt nguy cơ

Không có các nghiên cứu đầy đủ và có kiểm soát sử dụng esomeprazol ở phụ nữ có thai. Esomeprazol là đồng phân S của omeprazol. Dữ liệu dịch tễ học hiện có không chứng minh được nguy cơ gia tăng các dị tật bẩm sinh nặng hoặc các kết quả bất lợi khác trong thai kỳ khi sử dụng omeprazol trong ba tháng đầu. Các nghiên cứu về sinh sản ở chuột và thỏ cho thấy khả năng gây chết phôi phụ thuộc vào liều lượng ở liều omeprazol cao hơn khoảng 3,4 đến 34 lần so với liều uống 40 mg ở người (dựa trên diện tích bề mặt cơ thể đối với một người nặng 60 kg).

Không quan sát thấy khả năng gây quái thai trong các nghiên cứu về sinh sản ở động vật khi sử dụng esomeprazol magnesi đường uống ở chuột và thỏ với liều lần lượt khoảng 68 lần và 42 lần liều uống 40 mg ở người (dựa trên diện tích bề mặt cơ thể đối với một người nặng 60 kg). Đã quan sát thấy những thay đổi về hình thái xương ở con cái của những con chuột được uống thuốc trong hầu hết thời kỳ mang thai và cho con bú với liều lượng lớn hơn hoặc bằng khoảng 34 lần so với liều uống 40 mg ở người. Khi chỉ cho chuột mẹ uống thuốc giới hạn trong thời kỳ mang thai, không có ảnh hưởng nào đến hình thái đĩa sụn tăng trưởng của xương ở chuột con ở mọi lứa tuổi.

Các nguy cơ cơ bản ước tính của dị tật bẩm sinh nặng và sảy thai đối với nhóm dân số được chỉ định vẫn chưa được biết. Tất cả các trường hợp mang thai đều có nguy cơ cơ bản về dị tật bẩm sinh, sảy thai hoặc các kết quả bất lợi khác. Trong quần thể người Mỹ nói chung, nguy cơ cơ bản ước tính của các dị tật bẩm sinh nặng và sảy thai trong các trường hợp mang thai được công nhận trên lâm sàng lần lượt là 2% đến 4% và 15% đến 20%.

Dữ liệu

Dữ liệu trên người

Esomeprazol là đồng phân S của omeprazol. Bốn nghiên cứu dịch tễ học đã so sánh tần suất dị tật bẩm sinh ở trẻ sơ sinh của những phụ nữ sử dụng omeprazol trong thời kỳ mang thai với tần suất dị tật bẩm sinh ở trẻ sơ sinh của những phụ nữ sử dụng thuốc đối kháng thụ thể H₂ hoặc các thuốc đối chứng khác.

Một nghiên cứu dịch tễ học theo nhóm hồi cứu dựa trên nhóm dân số từ Swedish Medical Birth Registry, bao gồm khoảng 99% các trường hợp mang thai, từ năm 1995 đến năm 1999, đã báo cáo về 955 trẻ sơ sinh (824 trẻ tiếp xúc trong tam cá nguyệt đầu tiên trong đó 39 trẻ tiếp xúc ngoài tam cá nguyệt đầu tiên và 131 trẻ tiếp xúc sau tam cá nguyệt đầu tiên) có mẹ sử dụng omeprazol trong thời kỳ mang thai. Số trẻ sơ sinh tiếp xúc với omeprazol trong tử cung với bất kỳ dị tật nào, nhẹ cân khi sinh, điểm Apgar thấp hoặc nhập viện tương tự như số trẻ được quan sát thấy trong nhóm dân số này. Số trẻ sơ sinh sinh ra bị dị tật vách liên thất và số trẻ chết lưu cao hơn một chút ở trẻ sơ sinh tiếp xúc với omeprazol so với số trẻ dự kiến trong nhóm dân số này.

Một nghiên cứu theo dõi hồi cứu dựa trên nhóm dân số bao gồm tất cả các trường hợp sinh sống ở Đan Mạch từ năm 1996 đến năm 2009, đã báo cáo về 1.800 trường hợp có mẹ sử dụng omeprazol trong tam cá nguyệt đầu tiên của thai kỳ và 837.317 trường hợp có mẹ không sử dụng bất kỳ chất ức chế bơm proton nào. Tỷ lệ chung về dị tật bẩm sinh ở trẻ sơ sinh được sinh ra từ những bà mẹ sử dụng omeprazol trong tam cá nguyệt đầu tiên là 2,9% và 2,6% ở trẻ sơ sinh được sinh ra từ những bà mẹ không sử dụng bất kỳ chất ức chế bơm proton nào trong tam cá nguyệt đầu tiên.

Một nghiên cứu theo dõi hồi cứu đã báo cáo về 689 phụ nữ mang thai sử dụng thuốc chẹn H₂ hoặc omeprazol trong tam cá nguyệt đầu tiên (134 người sử dụng omeprazol) và 1.572 phụ nữ mang thai không sử dụng bất kỳ loại thuốc nào trong tam cá nguyệt đầu tiên. Tỷ lệ dị tật chung ở trẻ sinh ra từ những bà mẹ sử dụng omeprazol, thuốc chẹn H₂ trong tam cá nguyệt đầu tiên hoặc không sử dụng lần lượt là 3,6%, 5,5% và 4,1%.

Một nghiên cứu theo dõi quan sát nhỏ về 113 phụ nữ sử dụng omeprazol trong thời kỳ mang thai (89% sử dụng trong tam cá nguyệt đầu tiên), tỷ lệ dị tật bẩm sinh được báo cáo là 4% ở nhóm omeprazol, 2% ở nhóm đối chứng sử dụng các chất không gây quái thai và 2,8% ở nhóm đối chứng mắc bệnh. Tỷ lệ sảy thai tự nhiên và theo ý muốn, sinh non, tuổi thai khi sinh và cân nặng trung bình khi sinh tương tự nhau giữa các nhóm.

Một số nghiên cứu đã báo cáo không có tác dụng không mong muốn ngắn hạn nào đối với trẻ sơ sinh khi dùng một liều omeprazol đường uống hoặc tiêm tĩnh mạch duy nhất cho hơn 200 phụ nữ mang thai như thuốc tiền mê để mổ lấy thai dưới gây mê toàn thân.

Dữ liệu trên động vật

Omeprazol

Các nghiên cứu về khả năng sinh sản được thực hiện với omeprazol ở chuột với liều uống lên đến 138 mg/kg/ngày (gấp khoảng 34 lần liều uống của người là 40 mg tính theo diện tích bề mặt cơ thể) và ở thỏ với liều uống lên đến 69,1 mg/kg/ngày (gấp khoảng 34 lần liều uống của người là 40 mg tính theo diện tích bề mặt cơ thể) trong quá trình hình thành cơ quan không thể hiện bất kỳ bằng chứng nào về khả năng gây quái thai của omeprazol. Ở thỏ, omeprazol với liều dùng từ 6,9 đến 69,1 mg/kg/ngày (gấp khoảng 3,4 đến 34 lần liều uống của người là 40 mg tính theo diện tích bề mặt cơ thể) được dùng trong quá trình hình thành cơ quan đã gây ra sự gia tăng liên quan đến liều lượng về tình trạng chết phôi, tình trạng tiêu hủy thai nhi và tình trạng gián đoạn thai kỳ. Ở chuột, độc tính phôi thai/thai nhi liên quan đến liều lượng và độc tính phát triển sau sinh đã được quan sát thấy ở con cái có cha mẹ được điều trị bằng omeprazol ở liều 13,8 đến 138,0 mg/kg/ngày (gấp khoảng 3,4 đến 34 lần liều uống của người là 40 mg tính theo diện tích bề mặt cơ thể), được dùng trước khi giao phối trong suốt thời kỳ cho con bú.

Esomeprazol

Không có ảnh hưởng nào đối với sự phát triển của phôi thai trong các nghiên cứu về sinh sản với esomeprazol magnesi ở chuột với liều uống lên đến 280 mg/kg/ngày (gấp khoảng 68 lần liều uống của người là 40 mg tính theo diện tích bề mặt cơ thể) hoặc ở thỏ với liều uống lên đến 86 mg/kg/ngày (gấp khoảng 41 lần liều uống của người là 40 mg tính theo diện tích bề mặt cơ thể) được dùng trong quá trình hình thành cơ quan.

Một nghiên cứu độc tính trước và sau sinh ở chuột với các điểm cuối bổ sung để đánh giá sự phát triển của xương đã được thực hiện với esomeprazol magnesi ở liều uống từ 14 đến 280 mg/kg/ngày (gấp khoảng 3,4 đến 68 lần liều uống cho người là 40 mg tính theo diện tích bề mặt cơ thể). Tỷ lệ sống sót ở trẻ sơ sinh/sau sinh sớm (từ khi sinh ra đến khi cai sữa) giảm ở liều bằng hoặc lớn hơn 138 mg/kg/ngày (gấp khoảng 34 lần liều uống cho người là 40 mg tính theo diện tích bề mặt cơ thể). Cân nặng và tăng cân bị giảm và chậm phát triển thần kinh hoặc phát triển chung trong khung thời gian ngay sau khi cai sữa là rõ ràng ở liều bằng hoặc lớn hơn 69 mg/kg/ngày (gấp khoảng 17 lần liều uống cho người là 40 mg tính theo diện tích bề mặt cơ thể). Ngoài ra, giảm chiều dài xương đùi, chiều rộng và độ dày của xương vỏ, giảm độ dày của đĩa tăng trưởng xương chày và tình trạng giảm tế bào tủy xương từ tối thiểu đến nhẹ đã được ghi nhận ở liều bằng hoặc lớn hơn 14 mg/kg/ngày (gấp khoảng 3,4 lần liều uống cho người là 40 mg tính theo diện tích bề mặt cơ thể). Loạn sản xương đùi đã được quan sát thấy ở con của những

con chuột được điều trị bằng esomeprazol magnesi với liều uống bằng hoặc lớn hơn 138 mg/kg/ngày (gấp khoảng 34 lần liều uống cho người là 40 mg tính theo diện tích bề mặt cơ thể). Tác dụng lên xương của mẹ được quan sát thấy ở chuột mang thai và cho con bú trong một nghiên cứu độc tính trước và sau khi sinh sử dụng esomeprazol magnesi với liều uống từ 14 đến 280 mg/kg/ngày (gấp khoảng 3,4 đến 68 lần liều uống cho người là 40 mg tính theo diện tích bề mặt cơ thể). Khi dùng liều cho chuột từ ngày thứ 7 của thai kỳ đến khi cai sữa vào ngày thứ 21 sau khi sinh, trọng lượng xương đùi của mẹ giảm đáng kể, về mặt thống kê tới 14% (so với điều trị bằng giả dược) được quan sát thấy ở liều bằng hoặc lớn hơn 138 mg/kg/ngày (gấp khoảng 34 lần liều uống cho người là 40 mg tính theo diện tích bề mặt cơ thể).

Một nghiên cứu về sự phát triển trước và sau khi sinh ở chuột với esomeprazol strontium (sử dụng liều lượng mol tương đương so với nghiên cứu esomeprazol magnesi) đã tạo ra kết quả tương tự ở chuột mẹ và chuột con như mô tả ở trên.

Một nghiên cứu độc tính tiếp theo ở chuột cống với các điểm thời gian khác để đánh giá sự phát triển xương của chuột con từ ngày thứ 2 sau sinh đến tuổi trưởng thành đã được thực hiện với esomeprazol magnesi ở liều uống là 280 mg/kg/ngày (gấp khoảng 68 lần liều uống của người là 40 mg tính theo diện tích bề mặt cơ thể) trong đó việc dùng esomeprazol từ ngày thứ 7 của thai kỳ hoặc ngày thứ 16 của thai kỳ cho đến khi sinh. Khi việc dùng thuốc cho mẹ chỉ giới hạn trong thời kỳ mang thai, không có tác dụng nào đối với hình thái sụn xương ở con ở bất kỳ độ tuổi nào.

Phụ nữ cho con bú

Tóm tắt nguy cơ

Esomeprazol là đồng phân S của omeprazol và dữ liệu hạn chế cho thấy omeprazol có thể có trong sữa mẹ. Không có dữ liệu lâm sàng về ảnh hưởng của esomeprazol đối với trẻ bú mẹ hoặc quá trình tạo sữa. Các lợi ích sức khỏe và phát triển của việc cho con bú phải được xem xét cùng với nhu cầu lâm sàng sử dụng thuốc của người mẹ và bất kỳ ảnh hưởng có hại tiềm ẩn nào đối với trẻ bú sữa mẹ từ esomeprazol hoặc từ tình trạng nền của người mẹ.

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

Esomeprazol có ảnh hưởng nhẹ tới khả năng lái xe và vận hành máy móc. Một số tác dụng không mong muốn như chóng mặt (ít gặp), mờ mắt (hiếm gặp) đã được ghi nhận. Nếu bệnh nhân bị ảnh hưởng thì không nên lái xe hay sử dụng máy móc.

TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỲ CỦA THUỐC

Tương tác của thuốc

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

Bảng 3 và Bảng 4 bao gồm các thuốc có tương tác thuốc quan trọng về mặt lâm sàng và tương tác với những chẩn đoán khi dùng đồng thời với esomeprazol và các hướng dẫn phòng ngừa hoặc quản lý chúng.

Tham khảo nhãn của các loại thuốc được sử dụng đồng thời để biết thêm thông tin về tương tác với PPI.

Bảng 3: Tương tác có liên quan về mặt lâm sàng ảnh hưởng đến thuốc dùng chung với esomeprazol và tương tác với chẩn đoán.

Thuốc kháng retrovirus	
Ảnh hưởng trên lâm	Ảnh hưởng của PPI đối với thuốc kháng retrovirus thay đổi. Tầm

sàng	quan trọng lâm sàng và cơ chế đáng sau những tương tác này không phải lúc nào cũng được biết đến. • Việc giảm nồng độ của một số thuốc kháng retrovirus (ví dụ: rilpivirin, atazanavir và nelfinavir) khi dùng đồng thời với esomeprazol có thể làm giảm tác dụng kháng virus và thúc đẩy sự phát triển của kháng thuốc. • Tăng nồng độ của các thuốc kháng retrovirus khác (ví dụ: saquinavir) khi dùng đồng thời với esomeprazol có thể làm tăng độc tính. • Có những thuốc kháng retrovirus khác không gây ra các tương tác có liên quan về mặt lâm sàng với esomeprazol.
Biện pháp can thiệp	<u>Các sản phẩm có chứa rilpivirin</u>: Chống chỉ định sử dụng đồng thời với esomeprazol. <u>Atazanavir</u>: Xem thêm tờ hướng dẫn sử dụng của atazanavir để biết thông tin về liều dùng. <u>Nelfinavir</u>: Tránh sử dụng đồng thời với esomeprazol. Xem thêm tờ hướng dẫn sử dụng của nelfinavir. <u>Saquinavir</u>: Xem thêm tờ hướng dẫn sử dụng của saquinavir để theo dõi các độc tính tiềm ẩn liên quan đến saquinavir. <u>Các thuốc kháng retrovirus khác</u>: Xem tờ hướng dẫn sử dụng của các loại thuốc kháng retrovirus cụ thể.
Warfarin	
Ảnh hưởng trên lâm sàng	Tăng INR và thời gian prothrombin ở bệnh nhân dùng đồng thời PPI (bao gồm esomeprazol) và warfarin. Tăng INR và thời gian prothrombin có thể dẫn đến chảy máu bất thường và thậm chí tử vong
Biện pháp can thiệp	Theo dõi INR và thời gian prothrombin và điều chỉnh liều warfarin (nếu cần) để duy trì khoảng INR mục tiêu
Methotrexat	
Ảnh hưởng trên lâm sàng	Sử dụng đồng thời esomeprazol với methotrexat (chủ yếu ở liều cao) có thể làm tăng và kéo dài nồng độ methotrexat trong huyết thanh và/hoặc chất chuyển hóa hydroxymethotrexat của nó, có thể dẫn đến độc tính của methotrexat. Chưa có nghiên cứu tương tác thuốc chính thức nào về methotrexat liều cao với PPI được tiến hành.
Biện pháp can thiệp	Có thể cân nhắc tạm thời ngừng dùng esomeprazol ở một số bệnh nhân đang dùng methotrexat liều cao.
Cơ chất của 2C19 (ví dụ: clopidogrel, citalopram, cilostazol)	
Clopidogrel	
Ảnh hưởng trên lâm sàng	Sử dụng đồng thời esomeprazol 40 mg làm giảm nồng độ của chất chuyển hóa có hoạt tính của clopidogrel trong huyết tương và làm giảm tác dụng ức chế tiểu cầu.

	Không có nghiên cứu kết hợp đầy đủ nào về esomeprazol liều thấp hơn hoặc clopidogrel liều cao hơn liều clopidogrel đã được phê duyệt.
Biện pháp can thiệp	Tránh sử dụng đồng thời với esomeprazol. Cân nhắc sử dụng liệu pháp chống tiểu cầu thay thế (xem phần <i>Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc</i>).
Citalopram	
Ảnh hưởng trên lâm sàng	Tăng phơi nhiễm citalopram dẫn đến tăng nguy cơ kéo dài khoảng QT
Biện pháp can thiệp	Giới hạn liều citalopram tối đa là 20 mg mỗi ngày. Xem tờ hướng dẫn sử dụng của citalopram.
Cilostazol	
Ảnh hưởng trên lâm sàng	Tăng nồng độ của cilostazol và một trong những chất chuyển hóa có hoạt tính của nó (3,4-dihydro-cilostazol)
Biện pháp can thiệp	Cân nhắc giảm liều cilostazol xuống còn 50 mg hai lần mỗi ngày. Xem tờ hướng dẫn sử dụng của cilostazol.
Digoxin	
Ảnh hưởng trên lâm sàng	Khả năng gia tăng phơi nhiễm với digoxin
Biện pháp can thiệp	Theo dõi nồng độ digoxin và điều chỉnh liều (nếu cần) để duy trì nồng độ thuốc điều trị. Xem tờ hướng dẫn sử dụng của digoxin
Liệu pháp kết hợp với clarithromycin và amoxicillin	
Ảnh hưởng trên lâm sàng	Dùng đồng thời clarithromycin với các thuốc khác có thể dẫn đến các tác dụng không mong muốn nghiêm trọng, bao gồm loạn nhịp tim có thể gây tử vong và được chống chỉ định. Amoxicillin cũng có các tương tác thuốc.
Biện pháp can thiệp	Xem Chống chỉ định, Cảnh báo và Thận trọng trong tờ hướng dẫn sử dụng của clarithromycin. Xem Tương tác thuốc trong tờ hướng dẫn sử dụng cho amoxicillin.
Các thuốc có độ hấp thu phụ thuộc vào pH dạ dày (ví dụ: muối sắt, erlotinib, dasatinib, nilotinib, mycophenolat mofetil, ketoconazol/ itraconazol)	
Ảnh hưởng trên lâm sàng	Esomeprazol có thể làm giảm sự hấp thu của các thuốc khác do tác dụng làm giảm độ acid trong dạ dày
Biện pháp can thiệp	Mycophenolat mofetil (MMF): Khi sử dụng đồng thời omeprazol (trong đó esomeprazol là chất đồng phân đối quang của omeprazol) ở người khỏe mạnh và bệnh nhân cấy ghép đang sử dụng MMF, đã có báo cáo làm giảm nồng độ của chất chuyển hóa có hoạt tính (acid mycophenolic (MPA)), điều này có thể là do giảm độ hòa tan của MMF khi pH dạ dày tăng. Chưa xác định được mối liên quan lâm sàng của việc giảm nồng độ MPA đối với sự đào thải tạng ghép ở những bệnh nhân ghép tạng đang sử dụng esomeprazol và MMF.

	Thận trọng khi sử dụng esomeprazol cho bệnh nhân ghép tạng đang điều trị với MMF. Xem tờ hướng dẫn sử dụng của các thuốc khác có độ hấp thu phụ thuộc vào pH dạ dày.
Tacrolimus	
Ảnh hưởng trên lâm sàng	Có khả năng tăng nồng độ tacrolimus, đặc biệt ở những bệnh nhân ghép tạng, là các đối tượng chuyển hóa bởi CYP2C19 trung bình hoặc kém.
Biện pháp can thiệp	Theo dõi nồng độ trong máu toàn phần của tacrolimus và xem xét giảm liều (nếu cần) để duy trì nồng độ thuốc điều trị. Xem tờ hướng dẫn sử dụng của tacrolimus
Tương tác với các xét nghiệm chẩn đoán u thần kinh nội tiết	
Ảnh hưởng trên lâm sàng	Nồng độ chromogranin A (CgA) trong huyết thanh tăng thứ phát bởi giảm nồng độ acid dạ dày do PPI. Nồng độ CgA tăng lên có thể gây ra kết quả dương tính giả trong các xét nghiệm chẩn đoán khối u thần kinh nội tiết.
Biện pháp can thiệp	Ngừng điều trị esomeprazol ít nhất 14 ngày trước khi đánh giá nồng độ CgA và cân nhắc lặp lại thử nghiệm nếu nồng độ CgA ban đầu cao. Nếu các thử nghiệm nối tiếp được thực hiện (ví dụ: để theo dõi), thì nên được thực hiện bởi cùng một phòng thí nghiệm, vì khoảng tham chiếu giữa các thử nghiệm có thể khác nhau
Tương tác với thử nghiệm kích thích tiết secretin	
Ảnh hưởng trên lâm sàng	Tăng tiết gastrin để đáp ứng với thử nghiệm kích thích tiết secretin có thể gợi ý sai về bệnh lý dạ dày.
Biện pháp can thiệp	Ngừng thuốc 4 tuần trước khi tiến hành thử nghiệm
Dương tính giả trong xét nghiệm THC trong nước tiểu	
Ảnh hưởng trên lâm sàng	Đã có báo cáo về dương tính giả trong xét nghiệm sàng lọc tetrahydrocannabinol (THC) trong nước tiểu ở bệnh nhân dùng PPI.
Biện pháp can thiệp	Nên cân nhắc sử dụng một phương pháp kiểm tra thay thế khác để xác minh các kết quả dương tính.

Bảng 4: Tương tác có liên quan về mặt lâm sàng có ảnh hưởng đến esomeprazol khi dùng chung với các thuốc khác

Thuốc cảm ứng CYP2C19 hoặc CYP3A4	
Ảnh hưởng trên lâm sàng	Giảm nồng độ esomeprazol khi dùng đồng thời với thuốc gây cảm ứng mạnh
Biện pháp can thiệp	St. John's Wort, rifampin: Tránh dùng đồng thời (xem phần Cảnh báo và Thận trọng khi dùng thuốc). Các thuốc có chứa ritonavir: xem tờ hướng dẫn sử dụng của các thuốc cụ thể
Voriconazol	

Ảnh hưởng trên lâm sàng	Tăng nồng độ esomeprazol
Biện pháp can thiệp	Thông thường không cần điều chỉnh liều esomeprazol. Tuy nhiên, ở những bệnh nhân mắc hội chứng Zollinger-Ellison (đối tượng có thể yêu cầu liều cao hơn) có thể cân nhắc điều chỉnh liều. Xem tờ hướng dẫn sử dụng của voriconazol.

Tương kỵ 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 CỦA THUỐC

Các tác dụng không mong muốn nghiêm trọng (xem phần Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc):

- Viêm ống thận kẽ cấp tính
- Tiêu chảy do *Clostridium difficile*
- Gãy xương
- Phản ứng có hại nghiêm trọng ở da
- Lupus ban đỏ hệ thống và da
- Thiếu hụt Cyanocobalamin (Vitamin B12)
- Hạ magesi máu và chuyển hóa khoáng chất
- Polyp tuyến đáy vị

Dựa theo các thử nghiệm lâm sàng

Bởi vì các thử nghiệm lâm sàng được tiến hành trong các điều kiện khác nhau, tỷ lệ tác dụng không mong muốn quan sát được trong các thử nghiệm lâm sàng của một loại thuốc không thể so sánh trực tiếp với tỷ lệ trong các thử nghiệm lâm sàng của một loại thuốc khác và có thể không phản ánh đúng tỷ lệ quan sát được trong thực tế.

Người lớn

Tính an toàn của viên nang giải phóng chậm esomeprazol đã được đánh giá trên 15.000 bệnh nhân (tuổi từ 18 đến 84) trong các thử nghiệm lâm sàng trên toàn thế giới, bao gồm hơn 8.500 bệnh nhân ở Mỹ và hơn 6.500 bệnh nhân ở Châu Âu và Canada. Hơn 2.900 bệnh nhân đã được điều trị trong các nghiên cứu dài hạn từ 6 đến 12 tháng.

Tính an toàn trong điều trị chữa lành viêm loét thực quản (EE) ở người lớn được đánh giá trong bốn thử nghiệm lâm sàng so sánh ngẫu nhiên, bao gồm 1.240 bệnh nhân dùng esomeprazol 20 mg 1 lần/ ngày, 2.434 bệnh nhân dùng esomeprazol 40 mg 1 lần/ ngày và 3.008 bệnh nhân dùng omeprazol 20 mg 1 lần/ ngày.

Các tác dụng không mong muốn xảy ra thường xuyên nhất (ít nhất 1%) ở cả ba nhóm là đau đầu (lần lượt là 5,5%, 5% và 3,8%) và tiêu chảy (không có sự khác biệt giữa ba nhóm). Buồn nôn, đầy hơi, đau bụng, táo bón và khô miệng xảy ra với tỷ lệ tương tự ở những bệnh nhân dùng esomeprazol hoặc omeprazol.

Các tác dụng không mong muốn ít phổ biến hơn với tỷ lệ mắc dưới 1% theo hệ thống cơ quan được liệt kê dưới đây:

Bảng 5: Bảng tác dụng không mong muốn với tần suất <1%.

Hệ cơ quan	Tác dụng không mong muốn
Toàn thân	Bụng to lên, phản ứng dị ứng, suy nhược, đau lưng, đau ngực, đau ngực vùng dưới thượng vị, phù mắt, phù ngoại vi, bốc hỏa, mệt mỏi, sốt, triệu chứng giống cúm, phù toàn thân, phù chân, khó chịu, đau, ớn lạnh;
Tim mạch	Đò bồng, tăng huyết áp, nhịp tim nhanh;
Nội tiết	Bướu cổ
Đường tiêu hóa	Hội chứng ruột kích thích, táo bón trầm trọng hơn, khó tiêu, khó nuốt, loạn sản đường tiêu hóa, đau thượng vị; ợ hơi, rối loạn thực quản, đi tiêu thường xuyên, viêm dạ dày ruột, xuất huyết tiêu hóa, các triệu chứng đường tiêu hóa không được đặc hiệu khác, nấc cụt, đi tiêu phân đen, rối loạn miệng, rối loạn hầu họng, rối loạn trực tràng, tăng gastrin huyết thanh, rối loạn lưỡi, phù lưỡi, viêm loét miệng, nôn.
Thính giác	Đau tai, ù tai
Huyết học	Thiếu máu, thiếu máu nhược sắc, bệnh lý hạch bạch huyết vùng cổ, chảy máu cam, tăng bạch cầu, giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu;
Gan	Bilirubin máu, chức năng gan bất thường, SGOT tăng, SGPT tăng;
Chuyển hóa/ Dinh dưỡng	Glucose niệu, tăng acid uric máu, hạ natri máu, tăng phosphatase kiềm, khát nước, thiếu hụt vitamin B12, tăng cân, giảm cân;
Cơ xương	Đau khớp, viêm khớp trầm trọng thêm, bệnh khớp, chuột rút, hội chứng đau cơ xơ hóa, thoát vị, đau đa cơ do thấp khớp.
Hệ thần kinh/ Tâm thần	Chán ăn, thờ ơ, tăng cảm giác thèm ăn, lú lẫn, trầm cảm trầm trọng hơn, chóng mặt, suy nhược thần kinh, căng thẳng, giảm cảm giác, bất lực, mất ngủ, đau nửa đầu, đau nửa đầu trầm trọng hơn, dị cảm, rối loạn giấc ngủ, buồn ngủ, run, chóng mặt, khiếm khuyết thị giác.
Sinh sản	Đau bụng kinh, rối loạn kinh nguyệt, viêm âm đạo
Hô hấp	Cơn hen trầm trọng thêm, ho, khó thở, phù nề thanh quản, viêm họng, viêm mũi, viêm xoang;
Da và tổ chức dưới da	Mụn trứng cá, phù mạch, viêm da, ngứa, ngứa hậu môn, phát ban, ban đỏ, phát ban dát sần, viêm da, tăng tiết mồ hôi, mày đay
Các giác quan đặc biệt	Viêm tai giữa, rối loạn vị giác, mất vị giác, biến vị.
Niệu sinh dục	Nước tiểu bất thường, albumin niệu, viêm bàng quang, tiểu khó, nhiễm nấm, tiểu máu, tiểu nhiều lần, bệnh nấm Candida, bệnh nấm Candida sinh dục, đa niệu;
Thị giác	Viêm kết mạc, thị lực bất thường.

Những thay đổi chỉ số xét nghiệm có ý nghĩa lâm sàng sau đây trong các thử nghiệm lâm sàng có hoặc không dùng esomeprazol, được báo cáo ở $\leq 1\%$ bệnh nhân: tăng nồng độ creatinin, acid uric, bilirubin toàn phần, phosphatase kiềm, ALT, AST, hemoglobin, số lượng bạch cầu, tiểu cầu, gastrin huyết thanh, kali, natri, thyroxin và hormon kích thích tuyến giáp. Giảm hemoglobin, số lượng bạch cầu, tiểu cầu, kali, natri và thyroxin.

Các phát hiện khi nội soi được báo cáo như là các tác dụng không mong muốn bao gồm: viêm tá tràng, viêm thực quản, hẹp thực quản, loét thực quản, giãn tĩnh mạch thực quản, loét dạ dày, viêm dạ dày, thoát vị, polyp hoặc u hạt lành tính, thực quản Barrett và đổi màu niêm mạc.

Tỷ lệ các tác dụng không mong muốn trong các thử nghiệm kéo dài 6 tháng điều trị duy trì để chữa lành viêm loét thực quản với esomeprazol 20 mg x 1 lần/ngày tương tự như giả dược. Không có sự khác biệt về các tác dụng không mong muốn quan sát được khi điều trị duy trì đến 12 tháng so với điều trị ngắn hạn.

Hai nghiên cứu đối chứng với giả dược được thực hiện trên 710 bệnh nhân người lớn để điều trị GERD có triệu chứng. Các tác dụng không mong muốn thường gặp nhất được báo cáo là: tiêu chảy (4%), đau đầu (4%) và đau bụng (4%).

Điều trị kết hợp esomeprazol, amoxicillin và clarithromycin.

Trong các thử nghiệm lâm sàng về việc diệt trừ *H. pylori* để giảm tái phát loét tá tràng, không có thêm tác dụng không mong muốn đặc trưng nào cho sự kết hợp của viên nang giải phóng chậm esomeprazol, amoxicillin và clarithromycin được quan sát thấy và tương tự như những phản ứng phụ được quan sát thấy khi sử dụng esomeprazol, amoxicillin hoặc clarithromycin một mình. Các tác dụng không mong muốn được báo cáo thường xuyên nhất đối với những bệnh nhân dùng esomeprazol, amoxicillin và clarithromycin trong 10 ngày là tiêu chảy (9%), rối loạn vị giác (4%) và đau bụng (4%). Không có phản ứng phụ nào được quan sát thấy ở tỷ lệ cao hơn khi dùng esomeprazol, amoxicillin và clarithromycin so với khi chỉ dùng esomeprazol. Trong các thử nghiệm lâm sàng sử dụng esomeprazol, amoxicillin và clarithromycin, không quan sát thấy sự gia tăng bất thường của các chỉ số xét nghiệm, đặc biệt đối với các phối hợp thuốc này.

Để biết thêm thông tin về tác dụng không mong muốn và những thay đổi trong chỉ số xét nghiệm của amoxicillin hoặc clarithromycin, hãy tham khảo phần *Tác dụng không mong muốn* của tờ hướng dẫn sử dụng tương ứng.

Trẻ em

1 tuổi đến 17 tuổi

Tính an toàn của esomeprazol dạng viên nang giải phóng chậm và hỗn dịch uống giải phóng chậm đã được đánh giá ở 316 bệnh trẻ em và thanh thiếu niên từ 1 đến 17 tuổi trong bốn thử nghiệm lâm sàng để điều trị GERD có triệu chứng. Ở 109 bệnh nhi từ 1 đến 11 tuổi, các tác dụng không mong muốn liên quan đến điều trị được báo cáo thường xuyên nhất (ít nhất 1%) ở những bệnh nhân này là tiêu chảy (3%), đau đầu (2%) và buồn ngủ (2%). Ở 149 bệnh nhi từ 12 đến 17 tuổi, các tác dụng không mong muốn được báo cáo thường xuyên nhất (ít nhất 2%) là đau đầu (8%), đau bụng (3%), tiêu chảy (2%) và buồn nôn (2%).

1 tháng đến dưới 1 tuổi

Tính an toàn của esomeprazol magesi đã được đánh giá ở 167 trẻ sơ sinh từ 1 tháng đến dưới 1 tuổi bị GERD trong ba thử nghiệm lâm sàng. Trong một nghiên cứu bao gồm 43 bệnh nhân nhi, các tác dụng không mong muốn được báo cáo thường xuyên nhất (ít nhất 5%) với esomeprazol magesi là khó chịu và nôn mửa. Trong một nghiên cứu bao gồm 98 bệnh nhân nhi, được dùng esomeprazol magesi trong tối đa 6 tuần (bao gồm 39 bệnh nhân ngẫu nhiên

vào giai đoạn cai thuốc), các tác dụng không mong muốn được báo cáo là: đau bụng (1%), trào ngược (1%), thở nhanh (1%) và tăng ALT (1%).

Dựa theo báo cáo sau lưu hành của esomeprazol

Các tác dụng không mong muốn sau đây đã được xác định trong quá trình sử dụng esomeprazol sau khi được phê duyệt. Vì các phản ứng này được báo cáo tự nguyện từ một quần thể có cỡ mẫu không chắc chắn, do đó, không phải đảm bảo có thể ước tính một cách đáng tin cậy tần suất xuất hiện hoặc thiết lập mối quan hệ nhân quả với việc tiếp xúc với thuốc. Các tác dụng không mong muốn được liệt kê bên dưới theo hệ thống cơ quan:

Bảng 6: Các tác dụng không mong muốn dựa theo báo cáo sau lưu hành của esomeprazol

Hệ cơ quan	Tác dụng không mong muốn
Máu và bạch huyết	Giảm bạch cầu hạt, giảm toàn thể huyết cầu
Mắt	Nhìn mờ
Tiêu hóa	Viêm tụy; viêm miệng; viêm đại tràng vi thể; polyp tuyến đáy vị
Gan mật	Suy gan, viêm gan có hoặc không có vàng da
Hệ thống miễn dịch	Phản ứng/ sốc phản vệ; bệnh lupus ban đỏ hệ thống
Nhiễm khuẩn và nhiễm ký sinh trùng	Nhiễm nấm <i>Candida</i> đường tiêu hóa; Tiêu chảy do <i>Clostridium difficile</i>
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng	Hạ magne máu (có thể dẫn đến hạ calci máu và/hoặc hạ kali máu) (xem phần <i>Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc</i>)
Cơ xương và mô liên kết	Yếu cơ, đau cơ, gãy xương;
Hệ thần kinh	Bệnh não gan, rối loạn vị giác;
Tâm thần	Hung hăng, kích động, trầm cảm, ảo giác
Thận và tiết niệu	Viêm thận kẽ
Hệ thống sinh sản và tuyến vú	Vú to
Hô hấp, lồng ngực và trung thất	Cơ thắt phế quản
Da và mô dưới da	Rụng tóc, ban đỏ đa dạng, tăng tiết mồ hôi, nhạy cảm với ánh sáng, hội chứng Stevens-Johnson, hoại tử thượng bì nhiễm độc (một số trường hợp tử vong), phản ứng thuốc với tăng bạch cầu ái toan và các triệu chứng toàn thân (DRESS), và bệnh mụn mủ ngoại ban toàn thân cấp tính (AGEP), bệnh lupus ban đỏ trên da.

Các tác dụng không mong muốn liên quan đến omeprazol cũng có thể xảy ra với esomeprazol. Xem thêm thông tin tờ hướng dẫn sử dụng của omeprazol để biết thông tin an toàn đầy đủ.

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Triệu chứng

Các biểu hiện ở bệnh nhân dùng omeprazol (dạng hỗn hợp racemic) ở liều lên đến 2400 mg (gấp 120 lần liều khuyến cáo thông thường trên lâm sàng) bao gồm: lú lẫn, buồn ngủ, nhìn mờ,

nhịp tim nhanh, buồn nôn, đổ mồ hôi, đỏ bừng, đau đầu, khô miệng và các tác dụng không mong muốn khác tương tự phản ứng có thể xảy ra ở liều khuyến cáo.

Xem thông tin tờ hướng dẫn sử dụng của omeprazol để biết thông tin an toàn đầy đủ.

Cách xử trí

Không có thuốc giải độc đặc hiệu cho esomeprazol được biết đến.

Vì esomeprazol liên kết rộng rãi với protein nên không loại bỏ được bằng thẩm phân máu.

Trong trường hợp quá liều, nên điều trị triệu chứng và hỗ trợ.

ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

Nhóm được lý: Thuộc nhóm thuốc ức chế sự bài tiết acid dạ dày, dẫn xuất của benzimidazol.

Mã ATC: A02BC05

Cơ chế tác động

Esomeprazol thuộc nhóm các dẫn chất thế của benzimidazol ức chế tiết acid dạ dày bằng cách ức chế đặc hiệu hệ thống enzym H^+/K^+ ATPase (bơm proton) tại bề mặt tiết của tế bào thành dạ dày. Esomeprazol được proton hóa và chuyển hóa trong ngăn chứa acid của tế bào thành dạ dày tạo thành hỗn hợp racemic sulphenamid có khả năng ức chế bơm proton, từ đó ức chế tiết acid dạ dày ở giai đoạn cuối của quá trình sản xuất acid dạ dày. Tác dụng này của esomeprazol liên quan đến liều lượng và có thể ức chế tiết acid cơ bản và tiết acid khi bị kích thích do bất kỳ tác nhân gây kích thích nào.

Dược lực học

Hoạt tính ức chế tiết dịch

Người lớn

Tác dụng của esomeprazol lên pH dạ dày được xác định ở bệnh nhân trưởng thành mắc trào ngược dạ dày thực quản (GERD) có triệu chứng trong hai nghiên cứu riêng biệt. Trong nghiên cứu thứ nhất gồm 36 bệnh nhân được điều trị bằng viên nang giải phóng chậm esomeprazol 40 mg và 20 mg, 1 lần/ngày, trong 5 ngày. Kết quả được thể hiện trong Bảng 7:

Bảng 7: Tác dụng của esomeprazol lên pH dạ dày vào ngày thứ 5 (N=36) sử dụng viên nang giải phóng chậm esomeprazol 1 lần/ngày ở bệnh nhân trưởng thành mắc GERD có triệu chứng.

Thông số	Viên nang giải phóng chậm esomeprazol	
	40 mg x 1 lần/ngày	20 mg x 1 lần/ngày
% Thời gian pH dạ dày > 4 ⁽¹⁾ (giờ)	70% ⁽²⁾ (16,8 giờ)	53% (12,7 giờ)
Hệ số biến thiên	26%	37%
Trung vị pH 24 giờ	4,9 ⁽²⁾	4,1
Hệ số biến thiên	16%	27%

⁽¹⁾ : pH dạ dày được đo trong khoảng 24 giờ

⁽²⁾ : $p < 0,01$

Trong nghiên cứu thứ hai, tác dụng trên pH dạ dày của viên nang giải phóng chậm esomeprazol 40 mg (liều 1 lần/ngày x 5 ngày) tương tự như nghiên cứu thứ nhất (% thời gian pH dạ dày > 4 là 68% hoặc 16,3 giờ).

Trẻ em

Ở trẻ sơ sinh (từ 1 đến 11 tháng tuổi) mắc GERD được dùng esomeprazol dưới dạng hỗn dịch uống giải phóng chậm với liều 1 mg/kg x 1 lần/ ngày, % thời gian pH dạ dày > 4 tăng từ 29% ở đường nền lên 69% vào ngày thứ 7, tương tự như tác dụng được lực học ở người lớn.

Ảnh hưởng lên gastrin huyết thanh

Ảnh hưởng của esomeprazol lên nồng độ gastrin huyết thanh được đánh giá trên khoảng 2.700 bệnh nhân trong 1 thử nghiệm lâm sàng dùng esomeprazol đường uống trong khoảng 8 tuần và trên 1.300 bệnh nhân sử dụng trong khoảng 12 tháng. Nồng độ gastrin lúc đói trung bình tăng theo liều lượng. Nồng độ gastrin huyết thanh tăng đến mức cân bằng trong khoảng 2-3 tháng điều trị và trở lại mức ban đầu trong khoảng 4 tuần sau khi ngừng điều trị.

Nồng độ gastrin tăng dẫn đến tăng sinh tế bào giống như tế bào ưa crom (tế bào ECL) và tăng nồng độ Chromogranin A (CgA) trong huyết thanh. Nồng độ CgA tăng có thể gây ra kết quả dương tính giả trong các xét nghiệm chẩn đoán u thần kinh nội tiết (xem phần *Cảnh báo và Thận trọng khi dùng thuốc*).

Ảnh hưởng đến tế bào ECL

Mẫu bệnh phẩm sinh thiết dạ dày người thu được từ hơn 3.000 bệnh nhân (cả người lớn và trẻ em) được điều trị bằng omeprazol trong các thử nghiệm lâm sàng dài hạn. Tỷ lệ tăng sinh tế bào ECL trong các nghiên cứu này tăng theo thời gian; tuy nhiên, không có trường hợp u carcinoid, loạn sản hoặc tân sinh tế bào ECL nào.

Trong hơn 1.000 bệnh nhân được điều trị bằng esomeprazol đường uống (10 mg, 20 mg hoặc 40 mg/ngày) trong tối đa 12 tháng, tỷ lệ tăng sinh tế bào ECL tăng theo thời gian và liều lượng. Không có bệnh nhân nào phát triển u carcinoid, loạn sản hoặc tân sinh tế bào ECL ở niêm mạc dạ dày.

Ảnh hưởng nội tiết

Esomeprazol không có ảnh hưởng nào lên chức năng tuyến giáp ở người lớn khi dùng viên nang giải phóng chậm esomeprazol 20 mg hoặc 40 mg với liều 1 lần/ngày trong 4 tuần. Các ảnh hưởng khác của esomeprazol lên hệ thống nội tiết đã được đánh giá trong các nghiên cứu về omeprazol. Liều uống omeprazol 30 mg hoặc 40 mg với liều 1 lần/ngày trong 2 đến 4 tuần không có tác dụng lên quá trình chuyển hóa carbohydrat, nồng độ hormon tuyến cận giáp, cortisol, estradiol, testosterone, prolactin, cholecystokinin hoặc secretin trong máu.

ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

Hấp thu

Viên nang giải phóng chậm và hỗn dịch uống giải phóng chậm của esomeprazol có sinh khả dụng tương tự nhau sau khi uống liều đơn (40 mg) ở 94 người tình nguyện nam - nữ khỏe mạnh lúc đói. Sau khi uống, nồng độ đỉnh trong huyết tương (C_{max}) của esomeprazol đạt được sau khoảng 1,5 giờ (T_{max}). C_{max} tăng tỷ lệ với liều, diện tích dưới đường cong nồng độ trong huyết tương theo thời gian (AUC) tăng gấp 3 lần khi liều tăng từ 20 đến 40 mg. Khi dùng lặp lại liều 40 mg x 1 lần/ngày, sinh khả dụng toàn thân đạt xấp xỉ 90% so với 64% khi dùng liều đơn 40 mg. Nồng độ trung bình (AUC) của esomeprazol tăng từ 4,32 micromol*giờ/L ở ngày 1 lên 11,2 micromol*giờ/L vào ngày 5 sau khi uống liều 40 mg x 1 lần/ngày.

AUC sau khi dùng liều duy nhất 40 mg viên nang giải phóng chậm esomeprazol giảm từ 43% đến 53% sau khi ăn so với lúc đói (xem phần *Cách dùng, liều dùng*). Dược động học của esomeprazol ở bệnh nhân người lớn mắc GERD có triệu chứng sau khi dùng lặp lại 1 lần/ngày

viên nang giải phóng chậm esomeprazol 20 mg và 40 mg trong 5 ngày được thể hiện trong Bảng 8 dưới:

Giá trị (*) (hệ số biến thiên)	Liều lượng	
	40 mg (1 lần/ngày) (n=36)	20 mg (1 lần/ngày) (n=36)
AUC (micromol*giờ/L)	12,6 (42%)	4,2 (59%)
C _{max} (micromol /L)	4,7 (37%)	2,1 (45%)
T _{max} (giờ)	1,6	1,6
T _{1/2} (giờ)	1,5	1,2

(*) Các giá trị đại diện là trung bình hình học, ngoại trừ T_{max}, là giá trị trung bình cộng.

Esomeprazol là chất ức chế CYP2C19 phụ thuộc thời gian, dẫn đến quá trình tự ức chế và được động học phi tuyến tính. Nồng độ thuốc tăng lên theo tỷ lệ liều lượng khi uống nhiều liều esomeprazol. So với liều đầu tiên sử dụng, nồng độ thuốc ở trạng thái ổn định tăng C_{max} và AUC_{0-24 giờ} lần lượt là 43% và 90% ở hàm lượng 20 mg và tăng C_{max} và AUC_{0-24 giờ} lần lượt là 95% và 159% ở hàm lượng 40 mg.

Phân bố

Esomeprazol liên kết 97% với protein huyết tương người. Tỷ lệ gắn kết với protein huyết tương người trong khoảng nồng độ từ 2 đến 20 micromol/L. Thể tích phân bố ở trạng thái ổn định trên đối tượng khỏe mạnh là khoảng 16 L.

Chuyển hóa

Esomeprazol được chuyển hóa ở gan qua hệ thống enzym cytochrom P450 (CYP). Các chất chuyển hóa của esomeprazol không có hoạt tính kháng tiết acid. Esomeprazol chuyển hóa chủ yếu qua CYP2C19, tạo các chất chuyển hóa hydroxy và desmethyl. Lượng esomeprazol còn lại được chuyển hóa qua CYP3A4, tạo thành chất chuyển hóa sulphon.

Thải trừ

Thời gian bán thải trong huyết tương của esomeprazol khoảng 1 đến 1,5 giờ. Dưới 1% lượng thuốc không được chuyển hóa được bài tiết qua nước tiểu. Khoảng 80% lượng esomeprazol được bài tiết qua nước tiểu dưới dạng chất chuyển hóa không hoạt tính, lượng còn lại bài tiết qua phân dưới dạng chất chuyển hóa không hoạt tính.

Liệu pháp kết hợp với amoxicillin và clarithromycin

Viên nang giải phóng chậm esomeprazol 40 mg 1 lần/ ngày được dùng kết hợp với amoxicillin 1000 mg 2 lần/ ngày và clarithromycin 500 mg 2 lần/ ngày trong 7 ngày cho 17 đối tượng nam và nữ khỏe mạnh. Giá trị AUC và C_{max} trung bình ở trạng thái ổn định của esomeprazol tăng lần lượt là 70% và 18% trong điều trị kết hợp so với khi điều trị chỉ với esomeprazol. Sự gia tăng nồng độ của esomeprazol khi dùng đồng thời với amoxicillin và clarithromycin được cho là không liên quan về mặt lâm sàng.

Các thông số được động học của amoxicillin và clarithromycin tương tự nhau khi điều trị kết hợp so với khi sử dụng từng loại thuốc một mình. Tuy nhiên, giá trị AUC và C_{max} trung bình của 14-hydroxycarithromycin tăng tương ứng là 19% và 22% trong khi điều trị kết hợp so với

khí chỉ điều trị bằng clarithromycin đơn độc. Sự gia tăng nồng độ của 14-hydroxylarithromycin này không được coi là có liên quan về mặt lâm sàng.

Đối tượng đặc biệt

Người cao tuổi

Giá trị AUC và C_{max} của esomeprazol ở người cao tuổi cao hơn so với người trẻ tuổi ở trạng thái ổn định, nhưng không đáng kể, lần lượt là 25% và 18%. Sự gia tăng này không được coi là có liên quan về mặt lâm sàng.

Trẻ em trên 12 tuổi

Thực hiện nghiên cứu đơn trung tâm về dược động học trên 28 bệnh nhân vị thành niên mắc GERD từ 12 đến 17 tuổi. Bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên để dùng esomeprazol 20 mg hoặc 40 mg 1 lần/ngày, trong 8 ngày. Giá trị C_{max} và AUC trung bình của esomeprazol không bị ảnh hưởng bởi cân nặng hoặc tuổi tác; và có sự gia tăng tỷ lệ với liều lượng đã được quan sát thấy giữa hai nhóm nghiên cứu. Nhìn chung, dược động học ở bệnh nhân vị thành niên từ 12 đến 17 tuổi tương tự như ở bệnh nhân người lớn mắc GERD có triệu chứng. Xem Bảng 9:

Bảng 9: So sánh các thông số dược động học của esomeprazol sau khi dùng viên nang giải phóng chậm esomeprazol 1 lần/ngày ở bệnh nhi từ 12 đến 17 tuổi mắc GERD và người lớn mắc GERD có triệu chứng

Thông số	Viên nang giải phóng chậm esomeprazol			
	Bệnh nhi 12 đến 17 tuổi (N=28)		Người lớn (N=36)	
	20 mg 1 lần/ngày, trong 8 ngày	40 mg 1 lần/ngày, trong 8 ngày	20 mg 1 lần/ngày, trong 5 ngày	40 mg 1 lần/ngày, trong 5 ngày
AUC (micromol·giờ/L)	3,65	13,86	4,2	12,6
C _{max} (micromol/L)	1,45	5,13	2,1	4,7
t _{max} (giờ)	2,00	1,75	1,6	1,6
t _{1/2z} (giờ)	0,82	1,22	1,2	1,5
Dữ liệu được trình bày là giá trị trung bình hình học của AUC, C _{max} và t _{1/2z} , và giá trị trung vị của t _{max} .				

Bệnh nhân nam/nữ

Giá trị AUC và C_{max} của esomeprazol ở nữ cao hơn (13%) so với nam ở trạng thái ổn định khi dùng đường uống. Sự gia tăng nồng độ thuốc này không được xem là có liên quan về mặt lâm sàng.

Bệnh nhân suy thận

Dược động học của esomeprazol 20 mg trên bệnh nhân suy thận sẽ không bị ảnh hưởng so với người khỏe mạnh, vì chỉ có dưới 1% esomeprazol được bài tiết dưới dạng không chuyển hóa qua nước tiểu.

Bệnh nhân suy gan

Dược động học của esomeprazol ở trạng thái ổn định sau khi dùng viên nang giải phóng chậm, uống 1 lần/ngày cho bệnh nhân suy gan nhẹ (Child-Pugh nhóm A, n=4), trung bình (Child-Pugh nhóm B, n=4) và suy gan nặng (Child-Pugh nhóm C, n=4) được so sánh với nhóm 36 bệnh nhân GERD có chức năng gan bình thường (bao gồm cả nam và nữ). Kết quả cho thấy ở những bệnh nhân suy gan nhẹ và trung bình có AUC nằm trong giới hạn của những bệnh nhân có chức năng gan bình thường; ở những bệnh nhân suy gan nặng thì có AUC cao hơn từ 2 đến 3 lần so với những bệnh nhân có chức năng gan bình thường.

Tương tác thuốc

Ảnh hưởng của esomeprazol/ omeprazole trên các thuốc khác

Các nghiên cứu *in vitro* và *in vivo* đã cho thấy esomeprazol không có khả năng ức chế CYP 1A2, 2A6, 2C9, 2D6, 2E1 và 3A4.

Tương tác với thuốc kháng retrovirus

Đối với một số thuốc kháng retrovirus, như rilpivirin, atazanavir và nelfinavir, nồng độ thuốc trong huyết thanh đã giảm khi sử dụng với esomeprazol.

Rilpivirin: Sau khi dùng liều rilpivirin (150 mg, hàng ngày) và omeprazol (20 mg, hàng ngày) cho thấy nồng độ thuốc của rilpivirin giảm: AUC giảm 36%; Cmax giảm 40%; Cmin là 33%.

Nelfinavir: Sau khi dùng liều nelfinavir (1250 mg; 2 lần/ngày) và omeprazol (40 mg; hàng ngày) cho thấy nồng độ thuốc của nelfinavir và M8 giảm: AUC giảm 36% và 92%; Cmax giảm 37% và 89%; Cmin là 39% và 75%.

Atazanavir: Sau khi dùng liều atazanavir (400 mg, hàng ngày) và omeprazol (40 mg, hàng ngày, 2 giờ trước atazanavir) cho thấy nồng độ thuốc của atazanavir giảm: AUC giảm 94%; Cmax giảm 96%; Cmin là 95%.

Saquinavir: Sau khi dùng liều saquinavir/ ritonavir (1000/100 mg) 2 lần/ngày trong 15 ngày và omeprazol (40 mg, hàng ngày) dùng đồng thời từ ngày 11 đến ngày 15, cho thấy nồng độ thuốc của saquinavir tăng: AUC tăng 82%, Cmax là 75%; Cmin là 106%. Cơ chế của sự tương tác này vẫn chưa được làm rõ.

Tương tác với clopidogrel

Trong một nghiên cứu chéo với các đối tượng khỏe mạnh sử dụng clopidogrel (liều nạp 300 mg, sau đó sử dụng liều duy trì 75 mg trong 28 ngày) và với esomeprazol (40 mg 1 lần/ngày cùng lúc với clopidogrel) trong 29 ngày. Nồng độ chất chuyển hóa có hoạt tính của clopidogrel đã giảm từ 35% đến 40% trong khoảng thời gian sử dụng đồng thời clopidogrel và esomeprazol. Các thông số dược lực học cũng được quan sát và cho thấy có sự thay đổi khả năng ức chế kết tập tiểu cầu có liên quan đến nồng độ chất chuyển hóa có hoạt tính của clopidogrel.

Tương tác với mycophenolat mofetil (MMF)

Trong một nghiên cứu chéo với các đối tượng khỏe mạnh sử dụng omeprazol 20 mg 2 lần/ngày trong 4 ngày với 1 liều đơn 1000 mg MMF khoảng 1 giờ sau liều cuối cùng của omeprazol cho thấy giảm Cmax 52% và AUC 23% của MPA.

Tương tác với cilostazol

Trong một nghiên cứu chéo sử dụng omeprazol 40 mg 1 lần/ngày trong 1 tuần với 20 đối tượng khỏe mạnh cho thấy tăng Cmax và AUC của cilostazol lần lượt là 18% và 26%. 3,4-dihydro-

cilostazol là chất chuyển hóa có hoạt tính của cilostazol, có hoạt tính gấp 4-7 lần so với cilostazol, đã tăng C_{max} và AUC lần lượt là 29% và 69%. Sử dụng đồng thời cilostazol và omeprazol làm tăng nồng độ của cilostazol và chất chuyển hóa có hoạt tính của cilostazol.

Tương tác với diazepam

Sử dụng đồng thời esomeprazol 30 mg và diazepam (chất nền của CYP2C9) làm giảm 45% độ thanh thải của diazepam. Nồng độ diazepam trong huyết tương tăng lên đã được quan sát sau 12 giờ kể từ khi dùng thuốc. Tuy nhiên tại thời điểm quan sát, nồng độ diazepam trong huyết tương thấp hơn khoảng điều trị, do đó tương tác này không liên quan về mặt lâm sàng.

Tương tác với digoxin

Sử dụng đồng thời esomeprazol 20 mg 1 lần/ngày và digoxin ở người khỏe mạnh làm tăng sinh khả dụng của digoxin lên 10%.

Thuốc khác

Việc sử dụng đồng thời esomeprazol và naproxen (NSAID không chọn lọc) không xác định được bất kỳ thay đổi nào có liên quan về mặt lâm sàng của dược động học của các NSAID này.

Ảnh hưởng của các thuốc khác trên esomeprazol/ omeprazol.

Tương tác với St. John's Wort

Trong một nghiên cứu chéo với 12 đối tượng nam khỏe mạnh sử dụng St. John's Wort (300 mg 3 lần/ngày trong 14 ngày) làm giảm đáng kể nồng độ esomeprazol ở những người chuyển hóa kém qua CYP2C19 (C_{max} và AUC đều giảm 38%) và trên chất chuyển hóa (C_{max} và AUC giảm lần lượt 50% và 44%).

Tương tác với voriconazol

Dùng đồng thời omeprazol và voriconazol (chất ức chế CYP2C19 và CYP3A4) dẫn đến nồng độ omeprazol tăng gấp đôi. Khi sử dụng voriconazol (400 mg mỗi 12 giờ trong 1 ngày, sau đó dùng liều 200 mg 1 lần/ ngày trong 6 ngày) cùng với omeprazol (40 mg 1 lần/ngày trong 7 ngày) trên đối tượng khỏe mạnh, cho thấy giá trị C_{max} và AUC₀₋₂₄ ở trạng thái ổn định tăng lên: trung bình tăng 2 lần (90% CI: 1,8, 2,6) và 4 lần (90% CI: 3,3, 4,4), tương ứng so với khi dùng omeprazol mà không có voriconazol.

Tương tác với các thuốc khác

Việc dùng đồng thời esomeprazol với thuốc tránh thai đường uống, diazepam, phenytoin, quinidin, naproxen (NSAID không chọn lọc) không cho thấy thay đổi đặc điểm dược động học của esomeprazol.

Vì sinh

Liệu pháp kết hợp esomeprazol, amoxicillin và clarithromycin đã được chứng minh có hoạt tính diệt trừ *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) trong *in vitro* và các thử nghiệm lâm sàng (xem phần Cách dùng, liều dùng).

Thử nghiệm tính nhạy cảm của *Helicobacter pylori* với amoxicillin và clarithromycin bằng phương pháp pha loãng thạch và xác định nồng độ ức chế tối thiểu (MIC).

Kháng thuốc trước khi điều trị: Tỷ lệ kháng thuốc trước khi điều trị bằng clarithromycin (MIC ≥ 1 mcg/mL) đối với *H. pylori* là 15% (66/445) ở mức cơ bản trong tất cả các nhóm điều trị kết hợp. Tổng cộng > 99% (394/395) bệnh nhân có *H. pylori* được coi là nhạy cảm (MIC $\leq 0,25$

mcg/mL) với amoxicillin ở mức cơ bản. Một bệnh nhân có *H. pylori* ban đầu với MIC amoxicillin = 0,5 mcg/mL.

Kết quả xét nghiệm độ nhạy cảm với clarithromycin và kết quả lâm sàng/vi khuẩn học: Kết quả ban đầu về độ nhạy cảm với clarithromycin đối với *H. pylori* và kết quả diệt trừ *H. pylori* tại lần khám ngày 38 được thể hiện trong Bảng 10:

Bảng 10: Kết quả tính nhạy cảm với clarithromycin của *H. Pylori* và kết quả lâm sàng/vi khuẩn đối với liệu pháp kết hợp (Viên nang giải phóng chậm esomeprazol 40 mg 1 lần/ ngày, amoxicillin 1000 mg 2 lần/ ngày và clarithromycin 500 mg 2 lần/ngày, trong 10 ngày)

Clarithromycin Kết quả trước khi điều trị		<i>H. Pylori</i> âm tính (Đã tiêu diệt)	<i>H. Pylori</i> dương tính (Không bị tiêu diệt) Kết quả sau khi điều trị			
			S*	I*	R*	No MIC
Cảm ứng (S)	182	162	4	0	2	14
Trung gian (I)	1	1	0	0	0	0
Đề kháng (R)	29	13	1	0	13	2

(*) Chỉ bao gồm những bệnh nhân có kết quả xét nghiệm tính nhạy cảm với clarithromycin trước và sau khi điều trị.

* MIC Cảm ứng (S) $\leq$ 0,25 mcg/ml; MIC trung gian (I) = 0,5 mcg/ml; MIC đề kháng (R) $\geq$ 1,0 mcg/ml.

Bệnh nhân không tiết trừ được *H. Pylori* sau khi sử dụng liệu pháp kết hợp esomeprazol, amoxicillin và clarithromycin, có khả năng đề kháng clarithromycin. Do đó, nên thử nghiệm tính nhạy cảm với clarithromycin, nếu có thể. Bệnh nhân bị *H. Pylori* kháng clarithromycin không nên điều trị lại bằng phác đồ chứa clarithromycin.

Kết quả tính nhạy cảm với amoxicillin của *H. Pylori*: Trong các thử nghiệm lâm sàng ở những bệnh nhân được điều trị bằng phối hợp esomeprazol, amoxicillin và clarithromycin, có 83% (176/212) bệnh nhân với MIC nhạy cảm với amoxicillin trước điều trị ($\leq$ 0,25 mcg/ml) đã được loại trừ *H. Pylori* và 17% (36/212) không diệt trừ *H. Pylori*. Trong số 36 bệnh nhân chưa tiết trừ *H. Pylori* có 16 bệnh nhân không có kết quả xét nghiệm tính nhạy cảm sau điều trị và 20 bệnh nhân phân lập *H. Pylori* sau điều trị với MICs nhạy cảm với amoxicillin. 15 bệnh nhân không tiết trừ *H. Pylori* cũng có các chủng *H. Pylori* sau điều trị với MICs kháng clarithromycin. Những người đã phát triển đề kháng với amoxicillin được điều trị cho thấy không có bệnh nhân nhiễm *H. Pylori* phân lập.

Ảnh hưởng đến hệ vi khuẩn đường tiêu hóa: Do giảm lượng acid trong dạ dày (bao gồm do thuốc ức chế bơm proton) làm tăng số lượng vi khuẩn đường tiêu hóa. Điều trị bằng thuốc ức chế bơm proton có thể làm tăng nguy cơ nhiễm trùng đường tiêu hóa như *Salmonella*, *Camlylobacter* hoặc *Clostridium difficile* ở bệnh nhân có nhập viện.

Được lý di truyền

CYP2C19, là enzym đa hình, tham gia vào quá trình chuyển hóa esomeprazol. Alen CYP2C19*1 tương ứng với chức năng chuyển hóa đầy đủ trong khi alen CYP2C19*2 và *3 không có chức năng. Các alen khác liên quan đến enzym không có chức năng hoặc giảm chức năng. Bệnh nhân mang hai alen với chức năng chuyển hóa đầy đủ là những người chuyển hóa nhanh và những người mang hai alen không có chức năng là những người chuyển hóa chậm. Nồng độ của esomeprazol thay đổi tùy theo tình trạng chuyển hóa của bệnh nhân: người chuyển hóa chậm > người chuyển hóa trung gian > người chuyển hóa nhanh. Khoảng 3% người da trắng và 15% - 20% người châu Á là người chuyển hóa chậm.

Nồng độ của esomeprazol toàn thân cao hơn một chút (khoảng 17%) ở những người chuyển hóa trung gian (IM; n=6) so với những người chuyển hóa nhanh (EM; n=17). Sự khác biệt được động học tương tự đã được ghi nhận trên các kiểu gen này trong một nghiên cứu về các đối tượng khỏe mạnh người Trung Quốc bao gồm 7 người chuyển hóa nhanh và 11 người chuyển hóa trung gian. Có rất ít thông tin được động học đối với những người chuyển hóa chậm (PM) từ các nghiên cứu này.

Ở trạng thái ổn định sau khi dùng esomeprazol 40 mg 1 lần/ngày, tỷ lệ AUC ở những người chuyển hóa chậm so với AUC ở những người còn lại trong quần thể (EM) là khoảng 1,5. Sự thay đổi về nồng độ này không được coi là có ý nghĩa lâm sàng.

Quy cách đóng gói: Hộp 3 vỉ × 10 viên nang cứng.

Điều kiện bảo quản: Bảo quản dưới 30°C ở nơi khô ráo, thoáng mát. Tránh ánh sáng, nhiệt độ và độ ẩm cao.

Hạn dùng: 30 tháng kể từ ngày sản xuất.

Tiêu chuẩn chất lượng: Tiêu chuẩn cơ sở

Tên, địa chỉ của cơ sở sản xuất thuốc

SAGA LIFESCIENCES LIMITED

Survey No. 198/2 & 198/3, Chachrawadi Vasna, Tal- Sanand, Dist - Ahmedabad-382210, India (Ấn Độ).

