

HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

Rx

1. Tên thuốc: **STODAVINCI 40**

2. Các dấu hiệu lưu ý và khuyến cáo khi dùng thuốc:

“Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc”

“Để xa tầm tay trẻ em”

“Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng”

3. Thành phần công thức thuốc: Mỗi viên nang cứng chứa:

Thành phần dược chất:

Esomeprazol.....40mg

(Dưới dạng esomeprazol magnesi dihydrat vi hạt bao tan trong ruột 8,5%)

Thành phần tá dược: Mannitol, magnesi cacbonat, dinatri hydrophosphat, starch, đường pharma grade, đường spheres, hydroxy propyl methyl cellulose E5, methacrylic acid copolyme-L3D, natri hydroxyd, diethyl phthalat, bột talc, titan dioxyd, polysorbat 80, nước tinh khiết, vỏ nang cứng số 0.

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

Mô tả dạng bào chế: Viên nang cứng số 0, màu đỏ - vàng. Thuốc trong nang là các vi hạt bao tan trong ruột hình cầu màu trắng ngà.

5. Chỉ định:

** Người lớn:*

- Bệnh trào ngược dạ dày - thực quản (GORD).

+ Điều trị viêm xuróc thực quản do trào ngược.

+ Điều trị dài hạn cho bệnh nhân viêm thực quản đã chữa lành để phòng ngừa tái phát.

+ Điều trị triệu chứng bệnh trào ngược dạ dày – thực quản (GORD).

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

+ Chữa lành loét tá tràng do nhiễm *Helicobacter pylori*.

+ Phòng ngừa tái phát loét dạ dày tá tràng ở bệnh nhân loét do *Helicobacter pylori*.

- *Bệnh nhân cần điều trị thuốc kháng viêm non-steroid (NSAID) liên tục.*

+ Chữa lành loét dạ dày do dùng thuốc NSAID.

+ Phòng ngừa loét dạ dày và loét tá tràng do dùng thuốc NSAID ở bệnh nhân có nguy cơ.

- *Điều trị hội chứng Zollinger-Ellison.*

** Thanh thiếu niên từ 12 tuổi:*

- *Bệnh trào ngược dạ dày - thực quản (GORD).*

+ Điều trị viêm xuróc thực quản do trào ngược.

+ Điều trị dài hạn cho bệnh nhân viêm thực quản đã chữa lành để phòng ngừa tái phát.

+ Điều trị triệu chứng bệnh trào ngược dạ dày – thực quản (GORD).

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

6. Cách dùng, liều dùng:

6.1. Cách dùng:

Thuốc dùng đường uống.

Uống nguyên viên với nước khi đói vào khoảng 1 tiếng trước bữa ăn.

6.2. Liều dùng:

** Người lớn:*

- *Bệnh trào ngược dạ dày-thực quản (GORD).*

+ Điều trị viêm xuróc thực quản do trào ngược: 40mg x 1 lần/ngày trong 4 tuần.

Nên điều trị thêm 4 tuần nữa cho bệnh nhân viêm thực quản chưa được chữa lành hay vẫn có triệu chứng dai dẳng.

+ Điều trị dài hạn cho bệnh nhân viêm thực quản đã chữa lành để phòng ngừa tái phát:



20mg x 1 lần/ngày.

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

20mg x 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 chẩn đoán thêm. Khi đã hết triệu chứng, có thể duy trì việc kiểm soát triệu chứng với liều 20mg x 1 lần/ngày, ở người lớn có thể sử dụng chế độ điều trị khi cần thiết với liều 20mg x 1 lần/ngày, ở những bệnh nhân trào ngược dạ dày – thực quản (GERD) đang sử dụng NSAID có nguy cơ phát triển loét dạ dày tá tràng, không khuyến cáo kiểm soát 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 loét tá tràng do nhiễm *Helicobacter pylori* và phòng ngừa tái phát loét dạ dày tá tràng ở bệnh nhân loét do *Helicobacter pylori*.

20mg esomeprazol, 1g amoxicillin và 500mg clarithromycin, tất cả được dùng 2 lần/ngày trong 7 ngày.

- *Bệnh nhân cần điều trị thuốc kháng viêm non-steroid (NSAID) liên tục.*

+ Chữa lành loét dạ dày do dùng thuốc NSAID: Liều thông thường 20mg x 1 lần/ngày. Thời gian điều trị là 4 – 8 tuần.

+ Phòng ngừa loét dạ dày và loét tá tràng do dùng thuốc NSAID ở bệnh nhân có nguy cơ: 20mg x 1 lần/ngày.

- *Điều trị hội chứng Zollinger-Ellison.*

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

*** Các đối tượng đặc biệt:**

- *Suy giảm chức năng thận:* Không cần chỉnh liều ở bệnh nhân suy giảm 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.

- *Suy giảm chức năng gan:* Không cần chỉnh liều ở bệnh nhân suy gan nhẹ đến trung bình. Đối với bệnh nhân suy gan nặng, không nên vượt quá liều tối đa 20mg esomeprazol.

- *Người cao tuổi:* Không cần chỉnh liều ở người cao tuổi.

- *Thanh thiếu 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 x 1 lần/ngày trong 4 tuần.

Nên điều trị thêm 4 tuần nữa cho bệnh nhân viêm thực quản chưa được chữa lành hay vẫn có triệu chứng dai dẳng.

Điều trị dài hạn cho bệnh nhân viêm thực quản đã chữa lành để phòng ngừa tái phát:

20 mg x 1 lần/ngày.

Điều trị triệu chứng bệnh trào ngược dạ dày – thực quản (GERD): 20 mg x 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 chẩn đoán thêm. Khi các triệu chứng đã hết, việc kiểm soát triệu chứng có thể duy trì với liều 20mg x 1 lần/ngày.

Điều trị loét tá tràng do *Helicobacter pylori*: Khi lựa chọn liệu pháp phối hợp thích hợp, cần xem xét phác đồ điều trị của quốc gia, khả năng kháng thuốc của vi khuẩn đối với từng khu vực, địa phương. Thời gian điều trị (phổ biến nhất là 7 ngày nhưng đôi khi lên đến 14 ngày) và việc sử dụng các tác nhân kháng khuẩn thích hợp. Việc điều trị nên có sự giám sát của bác sĩ chuyên khoa.



Liều dùng khuyến nghị là:

Trọng lượng	Liều phối hợp
30 – 40 kg	Kết hợp 2 loại kháng sinh: Esomeprazol 20mg, amoxicilin 750mg và clarithromycin 7,5mg/kg thể trọng. Dùng kết hợp 2 lần/ngày trong một tuần.
> 40 kg	Kết hợp 2 loại kháng sinh: Esomeprazol 20mg, amoxicilin 1g và clarithromycin 500mg. Dùng kết hợp 2 lần/ngày trong một tuần.

- Trẻ em dưới 12 tuổi: Nên dùng thuốc có dạng bào chế và hàm lượng phù hợp.

7. Chống chỉ định:

- Quá mẫn với esomeprazol, các dẫn chất benzimidazol hay bất cứ thành phần nào của thuốc.

- Không nên dùng đồng thời với nelfinavir.

8. Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc:

Khi có sự hiện diện bất kỳ một triệu chứng báo động nào (như là giảm cân đáng kể không chú 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 trước khi dùng thuốc vì điều trị bằng esomeprazol có thể làm giảm triệu chứng và làm chậm trễ việc chẩn đoán.

Dùng thuốc trong thời gian dài

Bệnh nhân điều trị lâu dài (đặc biệt là những người được điều trị trong thời gian > 1 năm) nên được theo dõi thường xuyên.

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.

Các nhiễm khuẩn đường tiêu hóa: Điều trị bằng thuốc ức chế bơm proton có thể làm tăng nhẹ nguy cơ nhiễm khuẩn đường tiêu hóa do *Salmonella* và *Campylobacter*.

Sự hấp thu của vitamin B₁₂

Esomeprazol, cũng như các thuốc kháng tiết acid khác, có thể làm giảm hấp thu vitamin B₁₂ (cyanocobalamin) do giảm nồng độ acid dịch vị. Điều này nên được cân nhắc ở những bệnh nhân có giảm dự trữ hoặc có nguy cơ giảm hấp thu vitamin B₁₂ khi điều trị lâu dài.

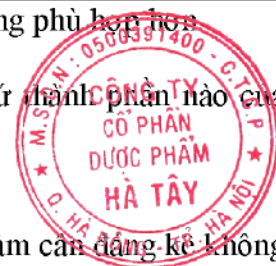
Sự giảm magnesi huyết

Đã có báo cáo về hạ magnesi huyết nghiêm trọng ở các bệnh nhân được điều trị với các thuốc ức chế bơm proton (PPI) như esomeprazol trong ít nhất 3 tháng, và trong hầu hết các trường hợp sử dụng PPI trong 1 năm. Các triệu chứng nghiêm trọng của hạ magnesi huyết như mệt mỏi, cơ cứng cơ, mê sảng, cơ giật, choáng váng và loạn nhịp thất có thể xảy ra, nhưng có thể khởi phát âm thầm và không được lưu tâm. Ở đa số các bệnh nhân, tình trạng hạ magnesi huyết được cải thiện sau khi sử dụng liệu pháp magnesi thay thế và ngừng sử dụng PPI.

Đối với những bệnh nhân phải điều trị kéo dài với PPI hoặc bệnh nhân phải sử dụng PPI cùng với digoxin hoặc các thuốc khác có thể gây hạ magnesi huyết (ví dụ như các thuốc lợi tiểu), các chuyên viên y tế nên cân nhắc đo nồng độ magnesi máu trước khi bắt đầu điều trị với PPI và kiểm tra định kỳ 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 các yếu tố nguy cơ đã biết khác. Các nghiên



cứu quan sát cho thấy 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 cần được chăm sóc theo các hướng dẫn lâm sàng hiện hành và nên được dùng đủ lượng vitamin D và calci cần thiết.

Kết hợp với các sản phẩm thuốc khác

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

Esomeprazol là một chất ức chế CYP2C19. Khi bắt đầu hoặc kết thúc điều trị bằng esomeprazol, nên xem xét khả năng tương tác với các thuốc chuyển hóa qua CYP2C19. Một tương tác được quan sát thấy giữa clopidogrel và omeprazol. Biểu hiện lâm sàng của tương tác này chưa rõ. Để phòng ngừa, không khuyến khích sử dụng đồng thời esomeprazol và clopidogrel.

Khi kê đơn esomeprazol để điều trị theo yêu cầu, nên xem xét các tương tác với các thuốc khác do nồng độ esomeprazol trong huyết tương dao động.

Bệnh lupus ban đỏ bán cấp ở da (SCLE)

Thuốc ức chế bơm proton có liên quan đến các trường hợp SCLE rất hiếm gặp. Nếu các tổn thương xảy ra, đặc biệt là ở những vùng da tiếp xúc với ánh nắng mặt trời và nếu kèm theo đau khớp, bệnh nhân cần được tư vấn bởi bác sĩ và nên xem xét ngừng esomeprazol. SCLE sau khi điều trị trước đó bằng thuốc ức chế bơm proton có thể làm tăng nguy cơ mắc bệnh SCLE với các thuốc ức chế bơm proton khác.

Ảnh hưởng đến các xét nghiệm

Tăng Chromogranin A có thể gây trở ngại cho việc phát hiện các khối u thần kinh nội tiết. Để tránh sự ảnh hưởng này, nên ngừng điều trị esomeprazol ít nhất năm ngày trước khi đo CgA.

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

9.1. Thời kỳ mang thai:

- Phụ nữ đang mang thai:

Dữ liệu lâm sàng của esomeprazol trong thai kỳ còn hạn chế. Đối với hỗn hợp racemic, dữ liệu thu được từ các nghiên cứu trên một lượng lớn phụ nữ mang thai tiếp xúc với omeprazol cho thấy thuốc không có tác động gây dị tật hay độc tính lên thai nhi.

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

Dữ liệu trên phụ nữ có thai (giữa 300-1000 kết quả thai kỳ) chỉ ra rằng thuốc không có khả năng gây dị tật hay độc tính thai nhi/trẻ sơ sinh khi sử dụng esomeprazol.

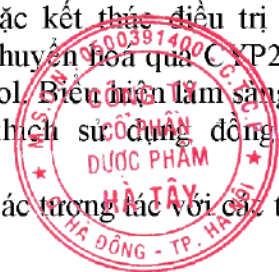
Các nghiên cứu trên động vật không cho thấy thuốc có tác động gây hại trực tiếp hoặc gián tiếp đối với độc tính sinh sản.

- Phụ nữ có khả năng mang thai hoặc đang sử dụng các biện pháp tránh thai:

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

9.2. Thời kỳ cho con bú:

Chưa biết esomeprazol có được bài tiết qua sữa mẹ hay không. Chưa có nghiên cứu trên phụ nữ cho con bú, do đó không nên dùng esomeprazol khi đang cho con bú.



10. Ảnh hưởng của thuốc lên khả năng lái xe, vận hành máy móc:

Esomeprazol ảnh hưởng ít đến khả năng lái xe và vận hành máy móc. Các tác dụng phụ như chóng mặt (ít gặp) và nhìn mờ (ít gặp) đã được báo cáo. Nếu bệnh nhân gặp các tác dụng ngoại ý này thì không nên lái xe hay vận hành máy móc.

11. Tương tác, tương kỵ của thuốc:

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

Các chất ức chế enzym protease: Do tác động dược lực và các đặc tính dược động học tương tự của omeprazol và esomeprazol, không khuyến cáo sử dụng esomeprazol đồng thời với atazanavir và chống chỉ định sử dụng esomeprazol đồng thời với nelfinavir.

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

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

Thuốc có sự hấp thu phụ thuộc pH: Tình trạng giảm pH acid dạ dày khi điều trị bằng esomeprazol và các PPI khác có thể làm tăng hay giảm sự hấp thu của các thuốc hấp thu phụ thuộc pH dịch vị. Giống như các thuốc làm giảm độ pH dịch vị khác, sự hấp thu của các thuốc như ketoconazol, itraconazol và erlotinib có thể giảm và sự hấp thu của digoxin có thể tăng lên trong khi điều trị với esomeprazol. Dùng đồng thời omeprazol (20 mg/ngày) và digoxin ở các đối tượng khỏe mạnh làm tăng sinh khả dụng của digoxin khoảng 10% (lên đến 30% ở 2 trên 10 đối tượng nghiên cứu). Hiếm có các báo cáo về độc tính của digoxin. Tuy nhiên, cần thận trọng khi dùng esomeprazol liều cao ở người cao tuổi. Cần tăng cường theo dõi việc điều trị bằng digoxin.

Thuốc chuyển hoá qua enzym CYP2C19: Esomeprazol ức chế CYP2C19, enzym chính chuyển hóa esomeprazol. Do vậy, khi esomeprazol được dùng chung với các thuốc chuyển hóa qua CYP2C19 như diazepam, citalopram, imipramin, clomipramin, phenytoin..., nồng độ các thuốc này trong huyết tương có thể tăng và cần giảm liều dùng.

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

Phenytoin: Khi dùng đồng thời với esomeprazol 40 mg dạng uống và phenytoin làm tăng 13% nồng độ (trough plasma level) 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.

Cilostazol: Esomeprazol tác dụng như các chất ức chế CYP2C19. Dùng đồng thời esomeprazol với cilostazol làm tăng nồng độ cilostazol và chất chuyển hóa có hoạt tính của nó, xem xét giảm liều cilostazol.

Cisaprid: Ở người tình nguyện khỏe mạnh, khi dùng chung với 40 mg esomeprazol dạng uống và cisaprid, 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 ($t_{1/2}$) 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 dạng uống ở người đang điều trị bằng warfarin trong một thử nghiệm lâm sàng đã cho thấy thời gian đông máu ở trong khoảng có thể chấp nhận. Tuy vậy, sau khi đưa thuốc ra thị trường đã ghi nhận có một số rất hiếm trường hợp tăng INR đáng kể trên lâm sàng khi điều trị đồng thời hai thuốc trên. Nên theo

đổi bệnh nhân khi bắt đầu và khi chấm dứt điều trị đồng thời esomeprazol trong quá trình điều trị với warfarin hoặc những dẫn xuất khác của coumarin.

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

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

Các thuốc không có tương tác về lâm sàng:

Amoxicilin hoặc quinidin: Esomeprazol đã được chứng minh là không ảnh hưởng đáng kể về lâm sàng trên dược động học của amoxicilin hay quinidin.

Naproxen hoặc rofecoxid: Các nghiên cứu thực hiện khi sử dụng đồng thời esomeprazol và naproxen hoặc rofecoxid không xác định được bất kỳ tương tác dược động học nào về lâm sàng trong quá trình nghiên cứu ngắn hạn.

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

Các thuốc ức chế CYP2C19 và/hoặc CYP3A4

Esomeprazol được chuyển hóa bởi CYP2C19 và CYP3A4. Khi dùng đồng thời esomeprazol dạng uống với một chất ức chế CYP3A4, clarithromycin (500 mg, 2 lần/ngày) làm tăng gấp đôi diện tích dưới đường cong (AUC) của esomeprazol.

Dùng đồng thời esomeprazol cùng với chất ức chế cả hai CYP2C19 và CYP3A4 có thể làm tăng hơn 2 lần nồng độ và thời gian tiếp xúc esomeprazol. Không cần chỉnh liều esomeprazol thường xuyên ở những trường hợp này. Tuy nhiên, việc điều chỉnh liều cần được xem xét ở những bệnh nhân bị suy gan nặng hoặc có chỉ định 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.

12. Tác dụng không mong muốn của thuốc:

Tóm tắt dữ liệu an toàn: Các phản ứng ngoại ý phổ biến nhất được báo cáo trong các thử nghiệm lâm sàng bao gồm: đau đầu, đau bụng, tiêu chảy và buồn nôn. Dữ liệu về an toàn là tương tự nhau giữa các dạng thuốc, các chỉ định điều trị, nhóm tuổi và các nhóm bệnh nhân. Không có phản ứng ngoại ý nào liên quan đến liều dùng.

Bảng các phản ứng có hại:

Các tác dụng không mong muốn được xếp theo hệ cơ quan và tần suất xảy ra: Rất thường gặp (ADR $\geq 1/10$), thường gặp ($1/100 \leq \text{ADR} < 1/10$); ít gặp ($1/1000 \leq \text{ADR} < 1/100$); hiếm gặp ($1/10.000 \leq \text{ADR} < 1/1000$); rất hiếm gặp ($\text{ADR} < 1/10.000$), chưa biết (không thể dự đoán được từ các dữ liệu đang có).

Cơ quan	Tần suất	Tác dụng ngoại ý
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/ sốc phản vệ
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng	Ít gặp	Phù ngoại biên
	Hiếm gặp	Giảm natri máu
	Chưa biết	Giảm magnesi huyết, giảm magnesi huyết nghiêm trọng có thể liên quan với giảm calci huyết. Giảm magnesi huyết cũng có thể dẫn đến giảm kali huyết
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	Nhức đầu
	Ít gặp	Choáng váng, dị cảm, ngủ gà
	Hiếm gặp	Rối loạn vị giác
Rối loạn mắt	Ít gặp	Nhìn mờ
Rối loạn tai và bộ phận trong 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
	Ít gặp	Khô miệng
	Hiếm gặp	Viêm miệng, nhiễm <i>Candida</i> đường tiêu hóa
	Chưa biết	Viêm đại tràng vi thể
Rối loạn gan mật	Ít gặp	Tăng men gan
	Hiếm gặp	Viêm gan có hoặc không vàng da
	Rất hiếm gặp	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 nhiễm độc (TEN)
	Chưa biết	Tổn thương lupus ban đỏ bán cấp ở da
Rối loạn cơ xương và mô liên kết	Ít gặp	Gãy xương hông, xương 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, đã có báo cáo về suy thận trên một số bệnh nhân
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 ở, tăng tiết mồ hôi

13. Quá liều và cách xử trí:

- *Quá liều:*

Có rất ít kinh nghiệm về việc dùng quá liều. Các triệu chứng được mô tả có liên quan đến việc dùng liều uống 280 mg là các triệu chứng trên đường tiêu hóa và mệt mỏi. Các liều đơn esomeprazol dạng uống 80 mg và dạng dùng tĩnh mạch 308 mg esomeprazol trong suốt 24 giờ không gây tác dụng không mong muốn.

- *Cách xử trí:*

Chưa có chất giải độc đặc hiệu. Esomeprazol gắn kết mạnh với protein huyết tương và vì vậy không dễ dàng thâm phân được.

Trong trường hợp quá liều, nên điều trị triệu chứng và sử dụng các biện pháp hỗ trợ thích hợp.

14. Đặc tính dược lực học:

Nhóm thuốc điều trị: Esomeprazol là thuốc điều trị các rối loạn liên quan đến acid, thuốc ức chế bơm proton, có mã ATC: A02B C05.

Esomeprazol là dạng đồng phân S- của omeprazol và làm giảm sự bài tiết acid dạ dày bằng một cơ chế tác động chuyên biệt ở tế bào đích. 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 dược lực học tương tự nhau.

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

15. Đặc tính dược động học:

Hấp thu: Esomeprazol được hấp thu nhanh sau khi uống, nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được sau 1-2 giờ. Sinh khả dụng của esomeprazol tăng theo liều dùng và khi dùng nhắc lại, đạt khoảng 68% khi dùng liều 20 mg và 89% khi dùng liều 40 mg. Thức ăn làm chậm và giảm độ hấp thu của esomeprazol, nhưng lại không làm thay đổi đáng kể tác dụng của esomeprazol lên độ acid trong dạ dày

Phân bố: Thể tích phân bố biểu kiến ở trạng thái hằng định trên người khỏe mạnh khoảng 0,22 l/kg thể trọng. 97% esomeprazol gắn kết với protein huyết tương.

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

Thải trừ:

Các tham số dưới đây chủ yếu phản ánh dược động học ở những cá nhân có enzym CYP2C19.

Tổng độ thanh thải huyết tương khoảng 17 l/giờ sau khi dùng liều đơn và khoảng 9 l/giờ sau khi dùng liều lặp lại. Thời gian bán thải trong huyết tương khoảng 1,3 giờ sau khi dùng liều lặp lại 1 lần/ngày. 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.

Tính tuyến tính/ không tuyến tính: 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 sulfon.

Dược động học ở các nhóm bệnh nhân đặc biệt:

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

Giới tính: Sau khi dùng liều đơn esomeprazol 40mg dạng uống, tổng nồng độ và thời gian tiếp xúc trung bình ở phụ nữ cao hơn nam giới khoảng 30%. Không ghi nhận sự khác biệt về nồng độ và thời gian tiếp xúc giữa hai giới sau khi dùng liều lặp lại 1 lần/ngày. Sự khác biệt tương tự cũng được ghi nhận khi dùng esomeprazol đường tĩnh mạch. Những ghi nhận này không ảnh hưởng đến liều dùng esomeprazol.

Suy gan: Sự chuyển hóa của esomeprazol có thể suy giảm ở bệnh nhân bị rối loạn chức năng gan nhẹ đến trung bình. Tốc độ chuyển hóa giảm ở bệnh nhân rối loạn chức năng gan nặng, dẫn đến làm tăng gấp đôi nồng độ và thời gian tiếp xúc của esomeprazol. Vì vậy, không dùng quá liều tối đa 20mg ở bệnh nhân GERD rối loạn chức năng gan nặng. Esomeprazol hoặc các chất chuyển hóa chính không có khuynh hướng tích lũy khi dùng 1 lần/ngày.

Suy thận: Chưa có nghiên cứu nào được thực hiện trên bệnh nhân suy thận. Vì thận chịu trách nhiệm 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 thận.

Người cao tuổi: Sự chuyển hóa của esomeprazol không thay đổi đáng kể ở bệnh nhân cao tuổi (71-80 tuổi).

Trẻ em từ 12 - 18 tuổi: Khi dùng liều lặp lại esomeprazol 20mg và 40mg, diện tích dưới đường cong (AUC) và thời gian tiếp xúc, thời gian đạt nồng độ đỉnh trong huyết tương (t_{max}) ở trẻ từ 12 đến 18 tuổi cho kết quả tương tự như ở người lớn.

16. Quy cách đóng gói:

Hộp 3 vỉ x 10 viên nang cứng, kèm theo tờ hướng dẫn sử dụng thuốc bên trong hộp.

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

- Điều kiện bảo quản: Nơi khô, nhiệt độ dưới 30°C.
- Hạn dùng: 24 tháng kể từ ngày sản xuất. **Không được dùng thuốc đã quá hạn dùng.**
- Tiêu chuẩn chất lượng của thuốc: TCCS.

18. Tên, địa chỉ của cơ sở sản xuất thuốc:

Tên cơ sở sản xuất: CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM HÀ TÂY

Địa chỉ: Tô dân phố số 4, P. La Khê, Q. Hà Đông, TP. Hà Nội

ĐT: 024.33522203 FAX: 024.33522203

ĐT: 024.33824685 FAX: 024.33829054

Hotline: 024.33522525

Tên cơ sở phân phối: CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM DAVINCI - PHÁP

Địa chỉ: Số 405 - D1 Thanh Xuân Bắc, quận Thanh Xuân, thành phố Hà Nội.

ĐT: 024.22420168 FAX: 024.85852670