

R_x - Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

Thidinatol 20

1. Tên thuốc: Thidinatol 20
2. Các dấu hiệu lưu ý và khuyến cáo khi dùng thuốc

Để xa tầm tay trẻ em

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

3. Thành phần công thức thuốc

Mỗi viên nang cứng Thidinatol 20 chứa:

Thành phần dược chất: Esomeprazol (dưới dạng pellet bao tan trong ruột chứa Esomeprazol magnesi trihydrat tương ứng Esomeprazol Magnesi 8,5% w/w) 20 mg

Thành phần tá dược: HPMC E-5, Talc, Natri hydroxid, Sugar spheres, Eudragit L30D, Triethyl citrat, Tween 80, Titan dioxyd vừa đủ 1 viên

Thành phần vỏ nang: Gelatin 59,007 mg, Tá dược vừa đủ (silicon dioxyd, Natri lauryl sulfat, Methylparaben, Propylparaben, glycerin, Acid acetic, Titan dioxyd/Candurin® silver fine, Polyethylen glycol 4000, Acetylated monoglyceride. Sucrose fatty acid esters, Tá dược màu, nước tinh khiết).

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

Mô tả dạng bào chế: Viên nang cứng số 2, màu tím - tím, bên trong chứa pellet màu trắng ngà, nang lạnh lặn, không móp méo, không dính ẩm.

5. Chỉ định

Thidinatol 20 được chỉ định để điều trị ngắn hạn các triệu chứng trào ngược (ví dụ như ợ nóng và trào ngược axit) ở người lớn.

6. Cách dùng, liều dùng

Liều dùng:

Liều khuyến cáo là 20 mg esomeprazole (một viên nang) mỗi ngày.

Có thể cần uống thuốc trong 2 đến 3 ngày liên tiếp để cải thiện các triệu chứng. Thời gian điều trị có thể lên đến 2 tuần. Khi các triệu chứng đã thuyên giảm hoàn toàn, nên ngừng dùng thuốc.

Nếu các triệu chứng không thuyên giảm trong vòng 2 tuần điều trị liên tục, bệnh nhân nên thăm khám bác sĩ.

Đối tượng đặc biệt:

Bệnh nhân suy thận

Không cần điều chỉnh liều ở những bệnh nhân suy giảm chức năng thận. Do thiếu kinh nghiệm điều trị ở những bệnh nhân suy thận nặng, cần thận trọng khi sử dụng thuốc **Thidinatol 20** cho nhóm bệnh nhân này.

Bệnh nhân suy gan

Không cần điều chỉnh liều ở những bệnh nhân suy gan nhẹ đến trung bình. Tuy nhiên, những bệnh nhân suy gan nặng nên được bác sĩ tư vấn trước khi dùng **Thidinatol 20**.

Bệnh nhân cao tuổi (≥ 65 tuổi)

Không cần điều chỉnh liều ở bệnh nhân cao tuổi.

Trẻ em

Thidinatzol 20 không phát huy tác dụng ở trẻ em dưới 18 tuổi với mục đích “điều trị ngăn hạn các triệu chứng trào ngược (ví dụ, ợ nóng và trào ngược axit)”.

Cách dùng:

Dùng đường uống. Nên nuốt toàn bộ viên nang **Thidinatzol 20** với nước. Không được nhai, nghiền hoặc mở nắp viên nang.

7. Chống chỉ định

Quá mẫn với esomeprazol, các dẫn chất của benzimidazol hoặc bất kỳ thành phần nào của thuốc. Không dùng đồng thời esomeprazol cùng với nelfinavir.

8. Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc

Tổng quan

Bệnh nhân nên đi khám bác sĩ nếu gặp phải các triệu chứng sau:

- Sụt cân đáng kể không chủ ý, nôn mửa tái phát, khó nuốt, nôn ra máu hoặc phần đen và khi nghi ngờ hoặc có loét dạ dày, cần loại trừ bệnh ác tính vì điều trị bằng esomeprazole có thể làm giảm các triệu chứng và làm chậm quá trình chẩn đoán.

- Đã từng bị loét dạ dày hoặc phẫu thuật đường tiêu hóa.
- Đã liên tục điều trị triệu chứng chứng khó tiêu hoặc ợ nóng trong 4 tuần trở lên.
- Vàng da hoặc bệnh gan nặng.
- Trên 55 tuổi với các triệu chứng mới hoặc mới thay đổi gần đây.

Bệnh nhân có triệu chứng khó tiêu hoặc ợ nóng tái phát lâu dài nên đi khám bác sĩ định kỳ. Bệnh nhân trên 55 tuổi dùng bất kỳ loại thuốc không kê đơn nào để điều trị chứng khó tiêu hoặc ợ nóng hàng ngày nên thông báo cho dược sĩ hoặc bác sĩ.

Bệnh nhân không nên dùng **Thidinatzol 20** như một sản phẩm thuốc phòng ngừa dài hạn.

Điều trị bằng thuốc ức chế bơm proton (PPI) có thể làm tăng nhẹ nguy cơ nhiễm trùng đường tiêu hóa như *Salmonella* và *Campylobacter* và ở những bệnh nhân nằm viện, có thể nhiễm cả *Clostridium difficile*.

Bệnh nhân nên tham khảo ý kiến bác sĩ trước khi dùng thuốc này nếu họ sắp phải nội soi hoặc xét nghiệm hơi thở urê.

Kết hợp điều trị với các 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, thì nên theo dõi lâm sàng chặt chẽ kết hợp với việc tăng liều atazanavir lên 400 mg với 100 mg ritonavir và không được vượt quá 20 mg 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 được chuyển hóa qua CYP2C19. Một tương tác được quan sát thấy giữa clopidogrel và esomeprazol. Sự liên quan về mặt lâm sàng của tương tác này là không chắc chắn. Để phòng ngừa, không khuyến khích sử dụng đồng thời esomeprazol và clopidogrel.

Khi chỉ định esomeprazol với chế độ liều theo yêu cầu, tương tác với các thuốc khác nên được xem xét do nồng độ của esomeprazol bị dao động.

Ảnh hưởng đến kết quả xét nghiệm

Mức Chromogranin A (CgA) tăng có thể gây trở ngại cho việc phát hiện các khối u thần kinh nội tiết. Để tránh sự cản trở này, nên ngừng điều trị esomeprazol ít nhất 5 ngày trước khi đo CgA. Nếu nồng độ CgA và gastrin vẫn chưa trở lại ngưỡng tham chiếu sau lần đo ban đầu, các phép đo nên được lặp lại 14 ngày sau khi ngừng điều trị bằng thuốc ức chế bơm proton.

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 tổn thương xảy ra, đặc biệt là ở các vùng da tiếp xúc với ánh nắng mặt trời và nếu kèm theo đau khớp, bệnh nhân nên thăm khám bác sĩ ngay lập tức và cần cân nhắc ngừng sử dụng **Thidinatol 20**. SCLE sau khi điều trị trước đó bằng thuốc ức chế bơm proton có thể làm tăng nguy cơ SCLE khi dùng các thuốc ức chế bơm proton khác.

Sucrose

Bệnh nhân bị rối loạn di truyền hiếm gặp như không dung nạp fructose, kém hấp hấp thu glucose-galactose hoặc thiếu hụt enzym sucrase-isomaltase không nên dùng thuốc này.

Natri

Thuốc này có chứa dưới 1 mmol (23 mg) natri trong mỗi viên, về cơ bản được xem như “không chứa natri”.

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

Phụ nữ mang thai:

Một lượng dữ liệu vừa phải về phụ nữ mang thai (khoảng 300-1.000 kết quả thai kỳ) cho thấy esomeprazole không gây dị tật hoặc độc tính cho thai nhi/trẻ sơ sinh.

Các nghiên cứu trên động vật không chỉ ra tác động có hại trực tiếp hoặc gián tiếp liên quan đến độc tính sinh sản.

Để phòng ngừa các tác dụng không mong muốn, tốt nhất là tránh sử dụng **Thidinatol 20** trong thời kỳ mang thai.

Phụ nữ cho con bú

Chưa rõ liệu esomeprazole/chất chuyển hóa có được bài tiết vào sữa mẹ hay không. Không có đủ thông tin về tác dụng của esomeprazole ở trẻ sơ sinh/trẻ nhỏ. Không nên sử dụng esomeprazole trong thời gian cho con bú.

Khả năng sinh sản

Các nghiên cứu trên động vật với hỗn hợp racemic omeprazole, dùng qua đường uống không cho thấy tác động nào đến khả năng sinh sản.

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

Esomeprazol có ảnh hưởng nhỏ tới khả năng lái xe và vận hành máy móc. Những phản ứng bất lợi như chóng mặt (ít gặp), hoa mắt (hiếm gặp) đã được báo cáo. Nếu bị ảnh hưởng, bệnh nhân không nên lái xe và vận hành máy móc.

11. Tương tác, tương kỵ của thuốc

Tương tác:

Ảnh hưởng của esomeprazol đến dược động học của những thuốc khác

Các chất ức chế protease

Omeprazol đã được báo cáo có tương tác với các thuốc ức chế protease. Cơ chế của những tương tác này vẫn chưa được biết. Có thể do trong quá trình điều trị với omeprazol, pH dạ dày

tăng dẫn đến thay đổi hấp thu các chất ức chế protease. Cơ chế tương tác khác có thể thông qua ức chế CYP2C19.

Atazanavir và nelfinavir: Nồng độ trong huyết thanh giảm đã được ghi nhận khi sử dụng đồng thời với omeprazol và việc sử dụng đồng thời này không được khuyến cáo. Sử dụng đồng thời omeprazol (40 mg một lần mỗi ngày) với atazanavir 300 mg hoặc nelfinavir 100 mg trên người tình nguyện khỏe mạnh dẫn đến giảm đáng kể phơi nhiễm atazanavir (giảm khoảng 75% AUC, Cmax và Cmin). Tăng liều atazanavir lên 400 mg không bù đắp được tác động của omeprazol lên mức phơi nhiễm atazanavir. Việc sử dụng đồng thời omeprazol (20 mg mỗi ngày) với atazanavir 400 mg/ritonavir 100 mg cho những người tình nguyện khỏe mạnh đã làm giảm khoảng 30% phơi nhiễm atazanavir so với phơi nhiễm được quan sát khi dùng atazanavir 300 mg hoặc ritonavir 100 mg mỗi ngày mà không dùng omeprazol 20 mg mỗi ngày. Sử dụng đồng thời omeprazol (40 mg mỗi ngày) làm giảm trung bình AUC, Cmax và Cmin của nelfinavir khoảng 36–39% và AUC, Cmax và Cmin của chất chuyển hóa có hoạt tính được lý M8 đã giảm 75-92%. Do các đặc tính dược lực học, đặc tính dược động học tương tự nhau của omeprazol và esomeprazol, không khuyến cáo dùng đồng thời esomeprazol với atazanavir và chống chỉ định dùng đồng thời esomeprazol và nelfinavir.

Đối với saquinavir (dùng đồng thời với ritonavir), nồng độ huyết thanh tăng (80-100%) đã được báo cáo trong quá trình điều trị đồng thời với omeprazole (40 mg một lần một ngày). Điều trị bằng omeprazole 20 mg một lần một ngày không ảnh hưởng đến sự phơi nhiễm của darunavir (dùng đồng thời với ritonavir) và amprenavir (dùng đồng thời với ritonavir).

Điều trị bằng esomeprazole 20 mg một lần một ngày không ảnh hưởng đến sự phơi nhiễm của amprenavir (có hoặc không có ritonavir đồng thời). Điều trị bằng omeprazole 40 mg một lần một ngày không ảnh hưởng đến sự phơi nhiễm của lopinavir (có hoặc không có ritonavir đồng thời).

Methotrexat

Khi sử dụng đồng thời với các thuốc ức chế bơm proton (PPIs), nồng độ methotrexat tăng đã được báo cáo ở một số bệnh nhân. Khi điều trị bằng methotrexat liều cao việc tạm dừng esomeprazol cần được xem xét.

Tacrolimus

Sử dụng đồng thời esomeprazol đã được báo cáo làm tăng nồng độ tacrolimus huyết thanh. Cần tăng cường theo dõi nồng độ tacrolimus cũng như chức năng thận (độ thanh thải creatinin). Điều chỉnh liều tacrolimus nếu cần.

Thuốc hấp thu phụ thuộc vào pH

Ức chế tiết acid dạ dày trong quá trình điều trị với esomeprazol và các thuốc ức chế bơm proton khác (PPIs) có thể làm tăng/giảm hấp thu các thuốc có độ hấp thu phụ thuộc pH. Sử dụng đồng thời có thể làm giảm sự hấp thu các thuốc: ketoconazol, itraconazol, erlotinib và tăng sự hấp thu digoxin trong quá trình điều trị với esomeprazol. Sử dụng đồng thời esomeprazol (20 mg/ngày) và digoxin ở những người khỏe mạnh làm tăng sinh khả dụng của digoxin khoảng 10% (lên đến 30% ở hai trong số 10 người tham gia nghiên cứu). Độc tính của digoxin hiếm khi được ghi nhận. Tuy nhiên, cần thận trọng khi điều trị với esomeprazol liều cao ở người cao tuổi và nên tăng cường theo dõi nồng độ digoxin.

Các thuốc bị chuyển hóa bởi CYP2C19

Esomeprazol ức chế CYP2C19 – enzyme chính chuyển hóa esomeprazol. Vì vậy khi sử dụng đồng thời esomeprazol và các thuốc chuyển hóa qua CYP2C19 như: diazepam, citalopram, imipramine, clomipramine, phenytoin... nồng độ các thuốc này trong huyết tương có thể tăng

lên và có thể cần phải giảm liều. Điều này nên đặc biệt xem xét khi chỉ định dùng esomeprazol với chế độ liều theo yêu cầu.

Diazepam

Dùng đồng thời 30 mg esomeprazol làm giảm 45 % độ thanh thải của CYP2C19 với diazepam.

Phenytoin

Dùng đồng thời 40 mg esomeprazol đường uống và phenytoin làm tăng 13% nồng độ tối thiểu của phenytoin trong huyết tương ở bệnh nhân động kinh. Cần theo dõi nồng độ phenytoin trong huyết tương khi bắt đầu hoặc kết thúc điều trị với esomeprazol.

Voriconazol

Omeprazol (40 mg/lần/ngày) làm tăng Cmax và AUC của voriconazol tương ứng là 15% và 41%.

Cilostazol

Omeprazol cũng như esomeprazol ức chế CYP2C19, điều trị với omeprazol liều 40 mg trên người khỏe mạnh trong một nghiên cứu cắt ngang làm tăng Cmax và AUC của cilostazol tương ứng 18% và 26% và tăng Cmax, AUC của một chất chuyển hóa hoạt động lần lượt là 29% và 69%.

Cisaprid

Trên những người tình nguyện viên khỏe mạnh, việc sử dụng đồng thời esomeprazol 40 mg và cisapride làm tăng 32% diện tích dưới đường cong (AUC) và 31% thời gian bán thải ($T_{1/2}$) của cisapride, tuy nhiên không tăng đáng kể nồng độ đỉnh (Cmax) của cisapride trong huyết tương. Khoảng QT kéo dài hơn một chút sau khi sử dụng cisapride đơn trị, không kéo dài thêm khi dùng cisapride kết hợp esomeprazol.

Warfarin

Sử dụng esomeprazol 40 mg đường uống trên những bệnh nhân đang điều trị với warfarin trong một thử nghiệm lâm sàng cho thấy thời gian đông máu vẫn nằm trong giới hạn cho phép. Tuy nhiên, trên thị trường, một số trường hợp đơn lẻ có chỉ số INR tăng có ý nghĩa lâm sàng đã được báo cáo khi kết hợp điều trị. Khuyến cáo theo dõi tình trạng bệnh nhân khi bắt đầu và kết thúc quá trình điều trị đồng thời esomeprazol với warfarin hoặc các dẫn chất coumarin khác.

Clopidogrel

Kết quả từ các nghiên cứu trên người khỏe mạnh cho thấy có tương tác dược lực học/dược động học giữa clopidogrel (liều nạp 300 mg hoặc liều duy trì 75 mg/ngày) và esomeprazol (40 mg/lần/ngày) làm giảm nồng độ chất chuyển hóa có hoạt tính của clopidogrel trung bình 40% và làm giảm tối đa hiệu quả ức chế kết tập tiểu cầu (thông qua thụ thể ADP) trung bình 14%.

Khi clopidogrel được sử dụng cùng với (esomeprazol 20 mg và aspirin 81 mg) so với clopidogrel đơn trị trong một nghiên cứu trên người khỏe mạnh làm giảm gần 40% chất chuyển hóa có hoạt tính của clopidogrel. Tuy nhiên, hiệu quả ức chế kết tập tiểu cầu tối đa (thông qua thụ thể ADP) trên những người này giống với nhóm sử dụng clopidogrel đơn trị và nhóm sử dụng kết hợp clopidogrel với (esomeprazol và aspirin).

Dữ liệu không thống nhất về mối tương quan giữa tương tác dược lực học/dược động học của esomeprazol với các biến cố tim mạch nghiêm trọng đã được báo cáo từ các nghiên cứu quan sát và nghiên cứu lâm sàng. Việc sử dụng đồng thời clopidogrel và esomeprazol không được khuyến cáo.

Các thuốc đã được nghiên cứu không có tương tác liên quan đến lâm sàng

Amoxicillin hoặc quinidin

Esomeprazol đã được chứng minh không có ảnh hưởng liên quan đến lâm sàng lên đặc tính dược động học của amoxicillin hoặc quinidin.

Naproxen hoặc rofecoxib

Các nghiên cứu đánh giá việc dùng đồng thời esomeprazol và naproxen hoặc rofecoxib không phát hiện bất kỳ tương tác dược động học liên quan đến lâm sàng nào trong các nghiên cứu ngắn hạn.

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

Các thuốc ức chế CYP2C19 và/ hoặc CYP3A4

Esomeprazol được chuyển hóa qua CYP2C19, sử dụng đồng thời esomeprazol và một thuốc ức chế CYP3A4, clarithromycin (500 mg x 2 lần/ngày) dẫn đến tăng gấp đôi diện tích dưới đường cong (AUC) của esomeprazol. Voriconazole ức chế cả CYP2C19 và CYP3A4 làm tăng 280% AUC của omeprazol. Hiệu chỉnh liều esomeprazol không yêu cầu thường xuyên trong các trường hợp này. Tuy nhiên, cần xem xét hiệu chỉnh liều trên các bệnh nhân cao tuổi hoặc được chỉ định điều trị kéo dài.

Các thuốc cảm ứng CYP2C19 và/ hoặc CYP3A4

Các thuốc cảm ứng CYP2C19 hoặc CYP3A4 hoặc cả hai (rifampicin) có thể làm giảm nồng độ của esomeprazol trong huyết thanh do làm tăng chuyển hóa esomeprazol.

Bệnh nhân nhi:

Các nghiên cứu tương tác thuốc chỉ được tiến hành trên người trưởng thành.

Tương kỵ:

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

12. Tác dụng không mong muốn của thuốc

Tóm tắt hồ sơ an toàn

Đau đầu, đau bụng, tiêu chảy và buồn nôn là những tác dụng không mong muốn (ADR) phổ biến nhất đã được báo cáo trong các thử nghiệm lâm sàng (cũng như các báo cáo trên thị trường). Thêm vào đó, hồ sơ an toàn là tương tự cho các công thức khác nhau, các chỉ định khác nhau, các nhóm tuổi khác nhau và các cộng đồng bệnh nhân khác nhau. Không có ADR liên quan tới liều dùng đã được xác định.

Các tác dụng không mong muốn sau đây của thuốc đã được xác định hoặc nghi ngờ trong các thử nghiệm lâm sàng với esomeprazol và trong quá trình thuốc lưu hành trên thị trường.

Tần suất xuất hiện (rất thường gặp $\geq 1/10$; thường gặp $\geq 1/100$ tới $<1/10$; ít gặp $\geq 1/1.000$ tới $<1/100$; hiếm gặp $\geq 1/10.000$ tới $<1/1.000$; rất hiếm $<1/10.000$), không xác định: Không thể ước tính từ những dữ liệu có sẵn.

Tần suất Hệ cơ quan	Thường gặp ($\geq 1/100$ tới $<1/10$)	Ít gặp ($\geq 1/1.000$ tới $<1/100$)	Hiếm gặp ($\geq 1/10.000$ tới $<1/1.000$)	Rất hiếm gặp ($<1/10.000$)	Không xác định
Rối loạn hệ thống tạo máu và bạch huyết			Giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu	Mất bạch cầu hạt, giảm toàn thể huyết cầu	
Rối loạn hệ thống miễn dịch			Phản ứng quá mẫn như sốt, phù mạch, phản		

Tần suất Hệ cơ quan	Thường gặp (≥1/100 tới <1/10)	Ít gặp (≥1/1.000 tới <1/100)	Hiếm gặp (≥1/10.000 tới <1/1.000)	Rất hiếm gặp (<1/10.000)	Không xác định
			ứng phản vệ/sốc		
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng		Phù ngoại biên	Hạ natri huyết		Hạ magnesi huyết, hạ magnesi huyết nặng có thể liên quan hạ calci huyết, hạ kali huyết
Rối loạn tâm thần		Mất ngủ	Kích động, nhảm lẫn, trầm cảm	Hung hăng, ảo giác	
Rối loạn hệ thống thần kinh	Đau đầu	Chóng mặt, dị cảm, buồn ngủ	Rối loạn vị giác		
Rối loạn thị giác			Nhìn mờ		
Rối loạn thính giác, tiền đình		Chóng mặt			
Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất			Co thắt phế quản		
Rối loạn tiêu hóa	Đau bụng, táo bón, tiêu chảy, đầy hơi, buồn nôn/ nôn, polyp tuyến tiền liệt (lành tính)	Khô miệng	Viêm miệng, nấm candida đường tiêu hóa		Viêm đại tràng vi thể
Rối loạn gan mật		Tăng enzym gan	Viêm gan có hoặc không có vàng da	Suy gan, bệnh não gan trên các đối tượng có bệnh lý gan mật trước đó	
Rối loạn da và mô dưới da		Viêm da, ngứa, phát ban, nổi mề đay	Rụng tóc, nhạy cảm với ánh sáng	Hồng ban đa dạng, hội chứng Stevens-Johnson, hoại	Lupus ban đỏ bán cấp

Tần suất Hệ cơ quan	Thường gặp ($\geq 1/100$ tới $< 1/10$)	Ít gặp ($\geq 1/1.000$ tới $< 1/100$)	Hiếm gặp ($\geq 1/10.000$ tới $< 1/1.000$)	Rất hiếm gặp ($< 1/10.000$)	Không xác định
				tử thượng bì nhiễm độc (TEN)	
Rối loạn cơ xương và mô liên kết		Gãy xương hông, cổ tay hoặc cột sống	Đau khớp, đau cơ	Yếu cơ	
Rối loạn thận, tiết niệu				Viêm thận kẽ, một số bệnh nhân suy thận đã được báo cáo đồng thời	
Rối loạn hệ thống sinh sản và tuyến vú				Nữ hóa tuyến vú	
Rối loạn toàn thân			Khó chịu, tăng tiết mồ hôi		

Hướng dẫn xử trí ADR:

Thông báo ngay cho bác sĩ hoặc dược sĩ khi gặp các tác dụng không mong muốn như trên khi sử dụng thuốc hoặc báo cáo các phản ứng có hại của thuốc về Trung tâm Thông tin thuốc và Theo dõi phản ứng có hại của thuốc (ADR) Quốc Gia.

Địa chỉ: 13 – 15 Lê Thánh Tông – Hoàn Kiếm – Hà Nội.

Điện thoại: 024.3.9335.618;

Fax: 024.3.9335642;

Email: di.pvcenter@gmail.com

13. Quá liều và cách xử trí:

Triệu chứng:

Cho tới nay có rất ít dữ liệu về việc cố ý dùng quá liều. Các triệu chứng đã được mô tả có liên quan đến việc dùng liều 280 mg là triệu chứng trên đường tiêu hóa và suy nhược. Các liều đơn 80 mg esomeprazol vẫn an toàn khi dùng.

Xử trí:

Không có thuốc giải độc đặc hiệu. Esomeprazol liên kết mạnh với protein huyết tương, vì vậy thẩm tách máu không có tác dụng. Trong trường hợp quá liều, chủ yếu điều trị triệu chứng và hỗ trợ chung.

14. Đặc tính dược lực học

Nhóm dược lực học: Thuốc điều trị rối loạn tiết acid, ức chế bơm proton.

Mã ATC: A02B C05

Esomeprazol là dạng đồng phân S của omeprazol và làm giảm bài tiết acid dạ dày theo cơ chế tác dụng tại đích thông qua ức chế bơm proton ở tế bào viền của dạ dày. Cả đồng phân R và S của omeprazol đều có hoạt tính dược lực học tương tự nhau

Cơ chế tác dụng:

Esomeprazol là một bazơ yếu được tập trung và chuyển thành dạng có hoạt tính trong môi trường có tính acid mạnh tại tế bào viền của dạ dày, nơi esomeprazol ức chế enzym $H^+K^+-ATPase$ – bơm acid, ức chế dạ dày bài tiết acid cơ bản và cả khi bị kích thích.

Tác dụng dược lực học:

Sau khi dùng liều uống esomeprazol 20 mg và 40 mg, tác dụng khởi phát xảy ra trong 1 giờ. Sau khi dùng liều lặp lại 20 mg esomeprazol/ lần/ ngày trong 5 ngày, lượng acid tạo ra sau khi kích thích bằng thuốc pentagastrin giảm 90 %, đánh giá 6 – 7 giờ sau khi dùng thuốc ở ngày thứ 5.

Sau 5 ngày uống esomeprazol liều 20 mg và 40 mg, pH dạ dày lớn hơn 4 được duy trì tương ứng trong khoảng thời gian 13 giờ và 17 giờ, trên 24 giờ ở những bệnh nhân trào ngược dạ dày – thực quản có triệu chứng (GERD). Tỷ lệ bệnh nhân duy trì pH dạ dày trên 4 trong ít nhất 8, 12 và 16 giờ khi dùng esomeprazol 20 mg tương ứng 76%, 54% và 24 %. Tỷ lệ tương ứng của esomeprazol 40 mg là 97 %, 92 % và 56 %.

Sử dụng AUC làm thông số thay thế cho nồng độ trong huyết tương, mối liên hệ giữa ức chế bài tiết acid và AUC đã được chứng minh.

Chữa lành viêm thực quản trào ngược diễn ra trên khoảng 78 % bệnh nhân sau 4 tuần và 93 % sau 8 tuần điều trị với esomeprazol 40 mg.

Một tuần điều trị với esomeprazol 20 mg, 2 lần/ngày kết hợp với kháng sinh phù hợp, kết quả diệt trừ thành công *H. pylori* trên khoảng 90 % bệnh nhân.

Sau khi điều trị diệt trừ trong một tuần, không cần điều trị duy trì với thuốc chống tiết acid để chữa lành vết loét và điều trị các triệu chứng trong loét tá tràng không biến chứng.

Trong một nghiên cứu lâm sàng ngẫu nhiên, mù đôi, đối chứng – giả dược, bệnh nhân loét dạ dày chảy máu được xác nhận bằng nội soi đặc trưng như Forrest Ia, Ib, IIa hoặc IIb (lần lượt là 9 %, 43 %, 38 % và 10 %), bệnh nhân được ngẫu nhiên nhận điều trị với dung dịch truyền tĩnh mạch esomeprazol (n=375) và giả dược (n=389). Sau khi cầm máu nội soi, bệnh nhân nhận được 80 mg esomeprazol dưới dạng một liều truyền tĩnh mạch trên 30 phút, sau đó truyền tĩnh mạch liên tục 8 mg/ giờ trong 71,5 giờ hoặc giả dược trong 72 giờ. Sau giai đoạn 72 giờ đầu tiên, tất cả bệnh nhân được nhận 40 mg esomeprazol đường uống, nhân mở trong 27 ngày để ức chế tiết acid dạ dày. Chảy máu tái phát sau 3 ngày điều trị xảy ra ở 5,9 % bệnh nhân trong nhóm được điều trị bằng esomeprazol so với 10,3 % bệnh nhân trong nhóm dùng giả dược. Sau 30 ngày điều trị, tỉ lệ chảy máu tái phát là 7,7 % ở nhóm bệnh nhân dùng esomeprazol so với 13,6 % ở nhóm bệnh nhân dùng giả dược.

Trong quá trình điều trị với thuốc chống tiết acid, gastrin huyết thanh tăng lên để đáp ứng lại với việc giảm tiết acid. CgA cũng tăng vì giảm acid dạ dày. Việc tăng CgA trong máu có thể làm cản trở việc chẩn đoán khối u thần kinh nội tiết.

Bằng chứng đã công bố hiện có cho thấy nên ngừng thuốc ức chế bơm proton trong khoảng từ 5 ngày đến 2 tuần trước khi đo CgA. Điều này cho phép nồng độ CgA có thể tăng đột biến sau khi điều trị bằng PPI trở lại phạm vi tham chiếu.

Việc tăng số lượng tế bào tiết histamin (tế bào ECL) có thể liên quan tới tăng nồng độ gastrin huyết thanh đã được quan sát trên cả người lớn và trẻ em điều trị với esomeprazol dài hạn. Những phát hiện được xem xét là không có ý nghĩa lâm sàng.

Trong quá trình điều trị dài hạn với thuốc chống tiết acid, u nang dạ dày đã được báo cáo xảy ra với tần suất tăng. Những thay đổi này là kết quả sinh lý của việc ức chế quá trình tiết acid rõ rệt, những u nang lành tính và có thể đảo ngược.

Giảm acid dạ dày do bất cứ nguyên nhân nào (bao gồm cả PPI) làm tăng số lượng vi khuẩn bình thường đã có mặt trong đường tiêu hóa. Điều trị với PPI có thể dẫn tới tăng nhẹ nguy cơ nhiễm khuẩn tiêu hóa như *Salmonella*, *Campylobacter* và ở những bệnh nhân nằm viện cũng có thể là *Clostridium difficile*.

Hiệu quả lâm sàng và an toàn:

Trong hai nghiên cứu với so sánh với ranitidin, esomeprazol cho thấy hiệu quả tốt hơn trong việc chữa lành vết loét dạ dày ở bệnh nhân đang sử dụng NSAID, bao gồm cả NSAID chọn lọc COX-2.

Trong hai nghiên cứu so sánh với giả dược, esomeprazol cho thấy hiệu quả tốt hơn trong ngăn chặn loét dạ dày – tá tràng ở bệnh nhân sử dụng NSAID (tuổi > 60 và/ hoặc có tiền sử loét), bao gồm cả NSAID chọn lọc COX-2.

Bệnh nhân nhi:

Trong một nghiên cứu trên bệnh nhân nhi GERD (< 1 tuổi tới 17 tuổi) đang điều trị dài hạn với PPI, 61 % trẻ em bị tăng sản nhẹ tế bào ECL, không có ý nghĩa lâm sàng và không có sự phát triển của viêm teo niêm mạc dạ dày hoặc khối u carcinoid.

15. Đặc tính dược động học

Hấp thu:

Esomeprazol không bền với acid và được uống dưới dạng hạt bao tan trong ruột. *In vivo*, sự chuyển đổi sang đồng phân R là không đáng kể. Esomeprazol hấp thu nhanh, nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được sau 1 - 2 giờ sử dụng thuốc. Sinh khả dụng tuyệt đối là 64 % sau khi dùng liều đơn 40 mg và tăng lên 89 % sau khi dùng liều lặp lại hàng ngày. Với liều 20 mg esomeprazol thì những giá trị tương ứng là 50 % và 68 %.

Thức ăn làm chậm và giảm hấp thu của esomeprazol mặc dù điều này không ảnh hưởng đáng kể tới tác dụng của esomeprazol tới acid nội tâm mạc.

Phân bố:

Thể tích phân bố biểu kiến ở trạng thái ổn định trên người khỏe mạnh là khoảng 0,22 L/kg trọng lượng cơ thể. Esomeprazol liên kết 97 % với protein huyết tương.

Chuyển hóa:

Esomeprazol chuyển hóa hoàn toàn qua hệ thống cytochrom P450 (CYP). Phần lớn quá trình chuyển hóa esomeprazol phụ thuộc vào CYP2C19 đa hình, chịu trách nhiệm hình thành các chất chuyển hóa hydroxyl- và desmethyl của esomeprazol. Phần esomeprazol còn lại được chuyển hóa qua CYP3A4, chịu trách nhiệm hình thành esomeprazol sulphon, chất chuyển hóa chính trong huyết tương.

Thải trừ:

Các giá trị đo được dưới đây phản ánh chủ yếu dược động học ở những người với enzym CYP2C19, enzym chuyển hóa chính.

Độ thanh thải toàn phần trong huyết tương khoảng 17 L/giờ sau liều đơn và khoảng 9 L/giờ sau khi dùng liều lặp lại. Thời gian bán thải khoảng 1,3 giờ sau khi dùng liều lặp lại hàng ngày. Esomeprazol được thải trừ hoàn toàn từ huyết tương giữa các liều, không bị tích lũy khi dùng liều lặp lại hàng ngày.

Chất chuyển hóa chính của esomeprazol không có tác dụng giảm tiết acid dạ dày. Hầu hết 80% lượng esomeprazol của một liều uống bị thải trừ qua nước tiểu, phần còn lại được thải trừ qua phân. Ít hơn 1% thuốc chưa chuyển hóa được tìm thấy trong nước tiểu.

Tuyến tính/ phi tuyến tính:

Dược động học của esomeprazol đã được nghiên cứu với liều lên đến 40 mg (2 lần/ ngày). Diện tích dưới đường cong (AUC) tăng lên khi dùng esomeprazol với liều lặp lại. Sự tăng này phụ thuộc vào liều và dẫn đến tăng AUC nhiều hơn tỷ lệ với liều. Sự phụ thuộc thời gian và liều lượng này là do sự giảm của chuyển hóa bước một và thanh thải toàn thân có thể bị gây ra bởi ức chế enzym CYP2C19 do esomeprazol và/ hoặc chất chuyển hóa sulphon của esomeprazol.

Đối tượng bệnh nhân đặc biệt:

Chuyển hóa kém

Khoảng $2,9 \pm 1,5$ % dân số bị suy giảm chức năng của enzym CYP2C19 và được gọi là chuyển hóa kém. Ở những người này, chuyển hóa esomeprazol có thể chủ yếu qua CYP3A4. Sau khi dùng liều lặp lại hàng ngày 40 mg esomeprazol, diện tích dưới đường cong ở những người chuyển hóa kém cao hơn 100% so với nhóm bệnh nhân có chức năng enzym CYP2C19 bình thường. C_{max} trong huyết tương tăng khoảng 60 %. Những phát hiện này không ảnh hưởng tới liều dùng của esomeprazol.

Giới tính

Sau một liều đơn 40 mg esomeprazol, AUC ở phụ nữ cao hơn 30 % so với nam giới. Không có sự khác biệt giới tính sau khi dùng liều lặp lại hàng ngày. Những phát hiện này không ảnh hưởng tới liều dùng của esomeprazol.

Suy gan

Chuyển hóa của esomeprazol ở bệnh nhân bị rối loạn chức năng gan nhẹ đến trung bình có thể bị suy yếu. Tốc độ chuyển hóa bị giảm ở bệnh nhân rối loạn chức năng gan nặng, làm tăng gấp đôi AUC của esomeprazol. Do đó, bệnh nhân rối loạn chức năng gan nặng không được dùng liều vượt quá 20 mg. Esomeprazol và ác chất chuyển hóa chủ yếu của nó không cho thấy bất cứ xu hướng tích lũy nào với liều lặp lại hàng ngày.

Suy thận

Chưa có nghiên cứu nào được thực hiện trên bệnh nhân suy giảm chức năng thận. Vì thận chỉ chịu trách nhiệm thải trừ các chất chuyển hóa của esomeprazol mà không chịu trách nhiệm thải trừ esomeprazol, nên chuyển hóa của esomeprazol dự kiến sẽ không thay đổi ở bệnh nhân suy thận.

Người cao tuổi

Chuyển hóa của esomeprazol không thay đổi đáng kể ở bệnh nhân cao tuổi (71 – 80 tuổi).

Trẻ em

Thanh thiếu niên 12 – 18 tuổi

Sau khi dùng liều lặp lại 20 mg và 40 mg esomeprazol, AUC và t_{max} ở trẻ em từ 12 – 18 tuổi tương tự với kết quả ở người trưởng thành cho cả hai mức liều.

16. Quy cách đóng gói

Hộp 02 vỉ (nhôm – nhôm) x 10 viên, kèm theo tờ hướng dẫn sử dụng thuốc.

Hộp 03 vỉ (nhôm – nhôm) x 10 viên, kèm theo tờ hướng dẫn sử dụng thuốc.

Hộp 10 vỉ (nhôm – nhôm) x 10 viên, kèm theo tờ hướng dẫn sử dụng thuốc.

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

Điều kiện bảo quản: Nơi khô, tránh ánh sáng, nhiệt độ dưới 30⁰C.

Hạn dùng: 24 tháng kể từ ngày sản xuất.

Tiêu chuẩn chất lượng: Tiêu chuẩn cơ sở.

18. Tên, địa chỉ của cơ sở sản xuất



PHARBACOTHAIBINH

Công ty cổ phần Dược phẩm Pharbaco Thái Bình

Trụ sở: Lô CN01 – Cụm công nghiệp An Ninh, Xã An Ninh, Huyện Tiền Hải
Tỉnh Thái Bình, Việt Nam

Sản xuất tại: Lô CN01 – Cụm công nghiệp An Ninh, Xã An Ninh, Huyện Tiền
Hải, Tỉnh Thái Bình, Việt Nam

