

HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

Hộp 3 vỉ, 10 vỉ, 100 vỉ x 10 viên nén bao phim

Rx-Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

Vividol 375/20

Naproxen 375 mg

Esomeprazol 20 mg

(Dưới dạng Esomeprazol magnesi trihydrat)

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

Để xa tầm tay trẻ em

Thành phần công thức cho 1 viên:

Thành phần hoạt chất:

Mỗi viên Vividol 375/20 chứa 375 mg Naproxen và 20 mg Esomeprazol (Dưới dạng Esomeprazol magnesi trihydrat)

Thành phần tá dược:

Croscarmellose natri, Povidon K30, Colloidal silicon dioxid, Talc, Magnesi stearat, Hydroxypropyl methylcellulose 2910, Copovidon, Polyethylen glycol 6000, Methacrylic acid and Methyl methacrylate copolymer (1 : 1), Natri hydroxid, Polyethylen glycol 400, Polysorbat 80, Titan dioxid, Oxid sắt đỏ.

Dạng bào chế: Viên nén dài, bao phim tan trong ruột, màu đỏ, hai mặt trơn, kích thước 7 x 14 mm.

Chỉ định:

Vividol 375/20 được chỉ định làm giảm các dấu hiệu và triệu chứng của viêm xương khớp, viêm khớp dạng thấp, viêm cột sống dính khớp và ở những bệnh nhân có nguy cơ phát triển bệnh viêm loét dạ dày và/hoặc tá tràng liên quan đến thuốc chống viêm không steroid (NSAID).

Vividol 375/20 không được khuyến cáo cho điều trị khởi đầu cơn đau cấp tính do sự hấp thu naproxen trong Vividol 375/20 chậm hơn so với các thuốc có chứa naproxen khác.

Cách dùng, liều dùng:

Cách dùng: Nuốt nguyên viên thuốc cùng với nước, không bẻ, nhai hoặc nghiền. Nên uống ít nhất 30 phút trước ăn.

Liều dùng:

Cần cân nhắc cẩn thận giữa lợi ích và nguy cơ của Vividol 375/20 với các lựa chọn điều trị khác trước khi quyết định sử dụng. Sử dụng liều thấp nhất có hiệu quả trong thời gian ngắn nhất phù hợp với mục tiêu điều trị của từng bệnh nhân. Không chỉ định Vividol 375/20 với liều thấp hơn liều hằng ngày của esomeprazol. Nếu liều esomeprazol phải thấp hơn tổng liều mỗi ngày là 40 mg thì cần xem xét liệu pháp điều trị khác.

Viêm khớp dạng thấp, viêm xương khớp và viêm cột sống dính khớp:

Liều dùng là 1 viên/lần x 2 lần/ngày.

Người cao tuổi:

Các nghiên cứu chỉ ra rằng mặc dù tổng nồng độ naproxen trong huyết tương không thay đổi nhưng tỷ lệ naproxen không gắn kết trong huyết tương tăng lên ở người cao tuổi. Cần thận trọng khi dùng liều cao và một vài trường hợp có thể phải điều chỉnh liều khi dùng thuốc cho người cao tuổi. Cũng như các thuốc khác, khi dùng cho người cao tuổi, cần dùng liều thấp nhất có hiệu quả.

HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

Suy thận vừa đến nặng:

Các thuốc chứa naproxen không được khuyến cáo sử dụng cho bệnh nhân suy thận vừa đến nặng (độ thanh thải creatinin < 30 ml/phút).

Suy gan:

Phải theo dõi chặt chẽ đối với các bệnh nhân suy gan nhẹ đến vừa, cân nhắc giảm liều dựa trên thành phần naproxen trong Vividol 375/20.

Không khuyến cáo dùng Vividol 375/20 cho bệnh nhân suy gan nặng vì liều esomeprazol không được vượt quá 20 mg/ngày ở những bệnh nhân này.

Bệnh nhi:

An toàn và hiệu quả của Vividol 375/20 đối với trẻ em dưới 18 tuổi chưa được thiết lập. Do đó không dùng Vividol 375/20 cho trẻ em.

Một số lưu ý đặc biệt về xử lý thuốc trước và sau khi sử dụng thuốc:

Không có yêu cầu đặc biệt về xử lý thuốc sau khi sử dụng.

Chống chỉ định:

Quá mẫn với các hoạt chất hoặc với bất kỳ thành phần nào của thuốc, dẫn xuất benzimidazol.

Tiền sử hen suyễn, nổi mề đay hoặc các phản ứng dạng dị ứng do sử dụng acid acetylsalicylic hoặc các NSAID khác. Phản ứng phản vệ với NSAID mức độ nặng, thậm chí gây tử vong (hiếm) đã được báo cáo trên các bệnh nhân này. Các phản ứng mẫn cảm như phù mạch, phản ứng/sốc phản vệ đã được báo cáo khi dùng esomeprazol.

Điều trị đau quanh vùng phẫu thuật trong phẫu thuật bắc cầu động mạch vành (CABG).

Ba tháng cuối của thai kỳ.

Suy gan nặng (ví dụ Child-Pugh loại C).

Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc:

Tổng quát:

Nên tránh kết hợp Vividol 375/20 và các NSAID bao gồm cả các chất ức chế chọn lọc cyclooxygenase-2 vì nguy cơ tích lũy gây ra các tác dụng ngoại ý nghiêm trọng liên quan đến NSAID. Có thể dùng với acid acetylsalicylic liều thấp.

Có thể giảm thiểu các tác dụng không mong muốn bằng cách sử dụng liều thấp nhất có hiệu quả trong thời gian ngắn nhất cần thiết để kiểm soát các triệu chứng.

Để ngăn ngừa điều trị quá mức/không cần thiết, người kê đơn nên đánh giá những khoảng thời gian có ý nghĩa lâm sàng dựa trên nguy cơ của từng cá thể và tùy thuộc vào đặc điểm và mức độ nghiêm trọng của việc điều trị bệnh tiềm ẩn, liệu có thể kiểm soát đầy đủ cơn đau với các liều NSAID thấp hơn dưới dạng kết hợp không cố định.

Các yếu tố nguy cơ phát triển biến chứng dạ dày-ruột liên quan đến NSAID bao gồm tuổi cao, sử dụng đồng thời thuốc chống đông máu, các corticosteroid, các NSAID khác bao gồm acid acetylsalicylic liều thấp, bệnh tim mạch gây suy nhược, nhiễm *Helicobacter pylori* và tiền sử loét dạ dày và/hoặc tá tràng và xuất huyết tiêu hóa trên.

Ở những bệnh nhân mắc các tình trạng sau, chỉ nên sử dụng naproxen sau khi xem xét nghiêm ngặt tỷ lệ lợi ích - nguy cơ:

- Bệnh porphyries.
- Bệnh lupus ban đỏ hệ thống và bệnh mô liên kết hỗn hợp, như các trường hợp viêm màng não vô khuẩn hiếm gặp đã được mô tả ở những bệnh nhân này.

Bệnh nhân điều trị dài ngày (đặc biệt là những bệnh nhân điều trị hơn một năm) nên được theo dõi thường xuyên.

Nguy cơ huyết khối tim mạch:

HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

Các thuốc chống viêm không steroid (NSAID), không phải acid acetylsalicylic, dùng đường toàn thân, có thể làm tăng nguy cơ xuất hiện biến cố huyết khối tim mạch, bao gồm cả nhồi máu cơ tim và đột quỵ, có thể dẫn đến tử vong. Nguy cơ này có thể xuất hiện sớm trong vài tuần đầu dùng thuốc và có thể tăng lên theo thời gian dùng thuốc. Nguy cơ huyết khối tim mạch được ghi nhận chủ yếu ở liều cao.

Bác sĩ cần đánh giá định kỳ sự xuất hiện của các biến cố tim mạch, ngay cả khi bệnh nhân không có các triệu chứng tim mạch trước đó. Bệnh nhân cần được cảnh báo về các triệu chứng của biến cố tim mạch nghiêm trọng và cần thăm khám bác sĩ ngay khi xuất hiện các triệu chứng này.

Để giảm thiểu nguy cơ xuất hiện biến cố bất lợi, cần sử dụng naproxen ở liều hàng ngày thấp nhất có hiệu quả trong thời gian ngắn nhất có thể.

Người cao tuổi:

Naproxen: Người lớn tuổi tăng tần suất các phản ứng có hại, đặc biệt là xuất huyết và thủng dạ dày-ruột, có thể gây tử vong. Thành phần esomeprazol của Vividol 375/20 làm giảm tỷ lệ loét ở người cao tuổi.

Ảnh hưởng đường tiêu hóa:

Naproxen: Đã có báo cáo về xuất huyết, loét hoặc thủng đường tiêu hóa có thể gây tử vong do NSAID vào bất kỳ lúc nào trong quá trình điều trị, có hoặc không có triệu chứng cảnh báo hoặc tiền sử các biến cố trên đường tiêu hóa nghiêm trọng trước đó.

Nguy cơ xuất huyết, loét hoặc thủng đường tiêu hóa cao hơn khi tăng liều NSAID, ở những bệnh nhân có tiền sử loét, đặc biệt nếu có biến chứng xuất huyết hoặc thủng đường tiêu hóa, và ở người cao tuổi. Những bệnh nhân này nên bắt đầu điều trị với liều thấp nhất hiện có. Nên xem xét điều trị kết hợp với chất bảo vệ (ví dụ misoprostol hoặc chất ức chế bơm proton) ở những bệnh nhân này và cả những bệnh nhân cần dùng đồng thời acid acetylsalicylic liều thấp, hoặc các thuốc khác có khả năng làm tăng nguy cơ đường tiêu hóa. Thành phần esomeprazol trong Vividol 375/20 là chất ức chế bơm proton.

Bệnh nhân có tiền sử nhiễm độc đường tiêu hóa, đặc biệt là người cao tuổi, cần báo cáo bất kỳ triệu chứng bất thường nào ở bụng (đặc biệt là xuất huyết tiêu hóa) trong giai đoạn bắt đầu điều trị.

Cần thận trọng ở những bệnh nhân dùng đồng thời các thuốc NSAID có thể làm tăng nguy cơ xuất huyết hoặc loét đường tiêu hóa như corticosteroid, thuốc chống đông máu đường uống như warfarin, thuốc ức chế tái hấp thu serotonin có chọn lọc hoặc thuốc chống kết tập tiểu cầu như acid acetylsalicylic.

Nên ngừng điều trị khi xảy ra xuất huyết hoặc loét đường tiêu hóa.

Nên sử dụng các NSAID thận trọng ở những bệnh nhân có tiền sử bệnh tiêu hóa (viêm loét đại tràng, bệnh Crohn) vì có thể làm trầm trọng hơn những tình trạng này.

Esomeprazol: Khi có bất kỳ triệu chứng báo động nào (ví dụ giảm cân đáng kể không chủ ý, nôn mửa tái diễn, khó nuốt, nôn ra máu hoặc phân đen) và khi nghi ngờ hoặc xuất hiện loét dạ dày, bệnh lý ác tính nên được loại trừ vì điều trị bằng esomeprazol magesi có thể làm giảm các triệu chứng và làm trì hoãn chẩn đoán.

Rối loạn tiêu hóa vẫn có thể xảy ra mặc dù đã thêm esomeprazol vào viên kết hợp.

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

Esomeprazol, như tất cả các loại thuốc ngăn chặn acid, có thể làm giảm sự hấp thu vitamin B12 (cyanocobalamin) do giảm hoặc tăng toan dịch vị. Điều này nên được xem xét ở những bệnh nhân bị giảm dự trữ trong cơ thể hoặc có các yếu tố nguy cơ giảm hấp thu vitamin B12 khi điều trị lâu dài.

Ảnh hưởng trên tim mạch và mạch máu não:

HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

Naproxen: Cần theo dõi và tư vấn thích hợp cho những bệnh nhân có tiền sử tăng huyết áp và/hoặc suy tim sung huyết từ nhẹ đến trung bình vì có thể gặp tình trạng giữ nước và phù do NSAID.

Dữ liệu thử nghiệm lâm sàng và dịch tễ học cho thấy việc sử dụng các coxib và một số NSAID (đặc biệt ở liều cao và điều trị lâu dài) có thể làm tăng ít nguy cơ các biến cố huyết khối động mạch (ví dụ như nhồi máu cơ tim hoặc đột quỵ). Mặc dù dữ liệu gợi ý rằng việc sử dụng naproxen (1000 mg mỗi ngày) có thể làm giảm nguy cơ mắc bệnh, nhưng không thể loại trừ một số rủi ro.

Bệnh nhân tăng huyết áp không kiểm soát được, suy tim sung huyết, bệnh tim thiếu máu cục bộ, bệnh động mạch ngoại vi và/hoặc bệnh mạch máu não chỉ nên được điều trị bằng naproxen sau khi đã cân nhắc kỹ. Tương tự, cần cân nhắc trước khi bắt đầu điều trị dài hạn cho bệnh nhân có các yếu tố nguy cơ của bệnh tim mạch (ví dụ: Tăng huyết áp, tăng lipid máu, đái tháo đường, hút thuốc).

Ảnh hưởng trên thận:

Naproxen: Dùng NSAID trong thời gian dài đã dẫn đến hoại tử nhú thận và các tổn thương thận khác. Độc tính trên thận cũng đã được ghi nhận ở những bệnh nhân mà prostaglandin thận có vai trò bù đắp trong việc duy trì tưới máu thận. Ở những bệnh nhân này, sử dụng NSAID có thể làm giảm sự hình thành prostaglandin phụ thuộc liều và thứ hai là lưu lượng máu qua thận, có thể dẫn đến tình trạng mất bù qua thận. Bệnh nhân có nguy cơ cao nhất bị phản ứng này là những người bị suy giảm chức năng thận, giảm thể tích máu, suy tim, rối loạn chức năng gan, mất muối, những người đang dùng thuốc lợi tiểu, thuốc ức chế men chuyển (ACE) hoặc thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II và người cao tuổi. Thường sau khi ngừng điều trị NSAID là phục hồi về trạng thái trước khi điều trị.

Sử dụng ở người suy thận:

Naproxen nên được sử dụng hết sức thận trọng khi bị suy giảm chức năng thận vì nó và các chất chuyển hóa của nó được thải trừ ở mức độ lớn (95%) qua quá trình lọc cầu thận, và cần tiến hành theo dõi creatinin huyết thanh và/hoặc độ thanh thải creatinin ở những bệnh nhân này. Vividol 375/20 chống chỉ định ở những bệnh nhân có độ thanh thải creatinin cơ sở dưới 30 ml/phút.

Thảm phân máu không làm giảm nồng độ naproxen trong huyết tương vì mức độ liên kết cao với protein.

Nên đánh giá chức năng thận trước và trong khi điều trị Vividol 375/20 ở một số bệnh nhân, đặc biệt là những bệnh nhân có lưu lượng máu qua thận bị tổn thương do suy giảm thể tích ngoại bào, xơ gan, hạn chế dòng natri, suy tim sung huyết và bệnh thận từ trước. Một số bệnh nhân cao tuổi có thể bị suy giảm chức năng thận, những bệnh nhân sử dụng thuốc lợi tiểu, thuốc ức chế men chuyển hoặc thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II cũng có thể thuộc nhóm này. Cần cân nhắc giảm liều hàng ngày để tránh khả năng tích tụ quá nhiều chất chuyển hóa naproxen ở những bệnh nhân này.

Ảnh hưởng trên gan:

Kết quả vượt ngưỡng của một hoặc nhiều xét nghiệm gan có thể xảy ra ở những bệnh nhân đang dùng NSAID. Các bất thường về gan có thể là kết quả của việc quá mẫn hơn là do nhiễm độc trực tiếp. Đã có báo cáo các trường hợp hiếm gặp về phản ứng gan nghiêm trọng, bao gồm vàng da và viêm gan tối cấp gây tử vong, hoại tử gan và suy gan, một số trường hợp trong số đó có kết quả tử vong.

Hội chứng gan thận:

Việc sử dụng NSAID có thể liên quan đến suy thận cấp ở bệnh nhân xơ gan nặng. Những bệnh nhân này cũng thường bị rối loạn đông máu đồng thời liên quan đến việc tổng hợp không đầy đủ các yếu tố đông máu. Tác dụng chống kết tập tiểu cầu liên quan đến naproxen có thể làm tăng thêm nguy cơ xuất huyết nặng ở những bệnh nhân này.

Ảnh hưởng huyết học:

Naproxen: Những bệnh nhân bị rối loạn đông máu hoặc đang điều trị bằng thuốc cản trở quá

HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

trình cầm máu nên được theo dõi cẩn thận nếu sử dụng các sản phẩm chứa naproxen.

Những bệnh nhân có nguy cơ chảy máu cao và những bệnh nhân đang điều trị chống đông máu (ví dụ dẫn xuất dicoumarol) có thể tăng nguy cơ chảy máu nếu dùng đồng thời các sản phẩm chứa naproxen.

Naproxen làm giảm kết tập tiểu cầu và kéo dài thời gian chảy máu. Cần lưu ý tác dụng này khi xác định thời gian chảy máu.

Ngừng điều trị Vividol 375/20 ở bệnh nhân có chảy máu chủ động và đáng kể có ý nghĩa lâm sàng từ bất kỳ nguồn nào.

Ảnh hưởng mắt:

Naproxen: Do những phát hiện bất lợi về mắt trong các nghiên cứu trên động vật với NSAID, khuyến cáo nên tiến hành kiểm tra nhãn khoa nếu có bất kỳ thay đổi hoặc rối loạn nào về thị lực.

Ảnh hưởng trên da:

Naproxen: Rất hiếm có các báo cáo về các phản ứng trên da nghiêm trọng, một số gây tử vong, bao gồm viêm da tróc vảy, hội chứng Stevens-Johnson và hoại tử biểu bì nhiễm độc liên quan đến việc sử dụng NSAID. Bệnh nhân có nguy cơ cao nhất bị các phản ứng này trong quá trình đầu điều trị; trong phần lớn các trường hợp, sự khởi phát của phản ứng xảy ra vào tháng đầu tiên. Nên ngưng sử dụng naproxen ở lần xuất hiện đầu tiên của ban da, tổn thương niêm mạc, hoặc bất kỳ dấu hiệu quá mẫn nào.

Esomeprazol: Thuốc ức chế bơm proton có liên quan đến các trường hợp rất hiếm khi mắc bệnh lupus ban đỏ da bán cấp (SCLE). Nếu xảy ra các tổn thương, đặc biệt là ở những vùng da tiếp xúc với ánh nắng mặt trời và nếu kèm theo đau khớp, bệnh nhân nên đi khám kịp thời và chuyên gia chăm sóc sức khỏe nên cân nhắc việc ngừng dùng Vividol 375/20. 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.

Phản ứng phản vệ:

Naproxen: Phản ứng quá mẫn có thể xảy ra ở những người nhạy cảm. Phản ứng phản vệ có thể xảy ra ở cả bệnh nhân có và không có tiền sử quá mẫn hoặc tiếp xúc với acid acetylsalicylic, các NSAID khác hoặc các sản phẩm có chứa naproxen. Chúng cũng có thể xảy ra ở những người có tiền sử phù mạch, phản ứng co giãn phế quản (ví dụ như hen suyễn), viêm mũi và polyp mũi.

Bệnh hen suyễn từ trước:

Naproxen: Việc sử dụng acid acetylsalicylic ở bệnh nhân hen suyễn nhạy cảm với acid acetylsalicylic có liên quan đến co thắt phế quản nghiêm trọng, có thể gây tử vong. Vì phản ứng chéo, bao gồm co thắt phế quản, giữa acid acetylsalicylic và các NSAID khác đã được báo cáo ở những bệnh nhân nhạy cảm với acid acetylsalicylic, Vividol 375/20 không nên dùng cho những bệnh nhân có dạng nhạy cảm với acid acetylsalicylic này và nên được sử dụng thận trọng trên bệnh nhân bị hen phế quản từ trước.

Viêm:

Naproxen: Các hoạt tính chống nhiệt và chống viêm của naproxen có thể làm giảm sốt và các dấu hiệu viêm khác, do đó làm giảm công dụng của chúng cũng như các dấu hiệu chẩn đoán.

Khả năng sinh sản của nữ giới:

Việc sử dụng Vividol 375/20, cũng như các thuốc ức chế tổng hợp cyclooxygenase/prostaglandin có thể làm giảm khả năng sinh sản của phụ nữ và không được khuyến cáo ở phụ nữ cố gắng đẻ thụ thai. Ở phụ nữ gặp khó trong việc thụ thai hoặc đang thăm khám vô sinh, nên xem xét việc ngừng sử dụng Vividol 375/20.

Kết hợp với các sản phẩm thuốc khác:

Không khuyến cáo dùng đồng thời atazanavir với thuốc ức chế bơm proton. Nếu việc kết hợp

HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

atazanavir với thuốc ức chế bơm proton là không thể tránh khỏi, cần theo dõi chặt chẽ trên lâm sàng (ví dụ như tải lượng vi rút) kết hợp với việc tăng liều atazanavir lên 400 mg với 100 mg ritonavir. Không nên sử dụng quá 20 mg esomeprazol và do đó không được dùng đồng thời với atazanavir.

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. Đã ghi nhận tương tác giữa clopidogrel và esomeprazol. Mỗi tương quan lâm sàng của tương tác này là không chắc chắn. Để phòng ngừa, không khuyến khích sử dụng đồng thời esomeprazol và clopidogrel.

Hạ magnesi huyết:

Đã có báo cáo về hạ magnesi huyết nghiêm trọng ở các bệnh nhân được điều trị bằng thuốc ức chế bơm proton (PPI) như esomeprazol trong ít nhất ba tháng và trong hầu hết các trường hợp sử dụng PPI trong một năm. Các biểu hiện nghiêm trọng của hạ magnesi huyết như mệt mỏi, co cứng cơ, mê sảng, co 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 bị ảnh hưởng, 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 hoặc dùng PPI với digoxin hoặc các thuốc có thể gây hạ magnesi huyết (ví dụ như thuốc lợi tiểu), các chuyên gia chăm sóc sức khỏe nên cân nhắc đo nồng độ magnesi trước khi bắt đầu điều trị bằng PPI và kiểm tra định kỳ trong quá trình điều trị.

Gãy xương:

Thuốc ức chế bơm proton, đặc biệt nếu sử dụng với liều lượng cao và trong thời gian dài (> 1 năm), có thể làm tăng nhẹ nguy cơ gãy xương hông, cổ tay và cột sống, chủ yếu ở người lớn tuổi hoặc khi có sự hiện diện của các yếu tố nguy cơ đã biết khác. Các nghiên cứu quan sát cho rằng thuốc ức chế bơm proton có thể làm tăng tổng thể 10-40% nguy cơ gãy xương. Một phần trong mức tăng này có thể do các yếu tố nguy cơ khác. Bệnh nhân có nguy cơ loãng xương nên được chăm sóc theo các hướng dẫn lâm sàng hiện hành và nên được dùng đủ lượng vitamin D và calci.

Tương tác với các xét nghiệm:

Sự tăng nồng độ Chromogranin A (CgA) có thể can thiệp vào việc dò tìm các khối u thần kinh nội tiết. Để tránh sự can thiệp này, nên ngừng điều trị Vividol 375/20 ít nhất 5 ngày trước khi định lượng CgA. Nếu nồng độ CgA và nồng độ gastrin không trở về mức tham chiếu sau lần đo ban đầu, nên định lượng lại sau 14 ngày kể từ khi ngừng điều trị bằng thuốc ức chế bơm proton.

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

Thời kỳ có thai:

Naproxen: Sự ức chế tổng hợp prostaglandin có thể ảnh hưởng xấu đến thai kỳ và/hoặc sự phát triển của phôi thai/thai nhi. Các nghiên cứu dịch tễ học cho thấy nguy cơ sảy thai, dị dạng tim và viêm dạ dày tăng lên khi sử dụng chất ức chế tổng hợp prostaglandin trong giai đoạn đầu thai kỳ. Xác suất tuyệt đối cho nguy cơ dị tật tim mạch tăng từ dưới 1% lên xấp xỉ 1,5%. Nguy cơ được cho là tăng theo liều lượng và thời gian điều trị. Ở động vật, sử dụng chất ức chế tổng hợp prostaglandin đã được chứng minh làm tăng tỷ lệ mất trước và sau khi làm tổ và khả năng chết của phôi thai. Ngoài ra, gia tăng tỷ lệ mắc các dị tật khác nhau, bao gồm cả tim mạch, đã được báo cáo ở động vật sử dụng chất ức chế tổng hợp prostaglandin trong thời kỳ phát sinh cơ quan.

Ở những phụ nữ đang cố gắng thụ thai hoặc trong ba tháng đầu và ba tháng giữa thai kỳ, không nên dùng Vividol 375/20 trừ khi lợi ích cho bệnh nhân cao hơn nguy cơ có thể xảy ra cho thai nhi. Nếu phụ nữ đang cố gắng thụ thai, hoặc trong ba tháng đầu và ba tháng cuối của thai kỳ sử dụng Vividol 375/20, nên điều trị càng ngắn càng tốt.

Trong ba tháng cuối của thai kỳ, tất cả các chất ức chế tổng hợp prostaglandin có thể tiếp xúc với thai nhi làm:

- Nhiễm độc tim phổi (với việc đóng sớm ống động mạch và tăng áp động mạch phổi);

HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

- Rối loạn chức năng thận, có thể tiến triển thành suy thận kèm thiếu ối;

Người mẹ và thai nhi vào cuối thai kỳ, làm:

- Kéo dài thời gian chảy máu, tác dụng chống kết tụ có thể xảy ra ngay cả khi dùng liều rất thấp.
- Ước chế các cơn co thắt tử cung dẫn đến trì hoãn hoặc kéo dài quá trình chuyển dạ.

Do đó, chống chỉ định Vividol 375/20 trong ba tháng cuối thai kỳ.

Esomeprazol: Có rất ít dữ liệu về việc sử dụng esomeprazol ở phụ nữ có thai. Với hỗn hợp racemic omeprazol, dữ liệu về một số lượng lớn hơn các trường hợp mang thai bị phơi nhiễm bắt nguồn từ các nghiên cứu dịch tễ học cho thấy không có tác dụng gây dị tật hoặc độc cho thai. Các nghiên cứu trên động vật với esomeprazol không chỉ ra tác dụng có hại trực tiếp hoặc gián tiếp đối với sự phát triển của phôi thai/thai nhi. Các nghiên cứu trên động vật với hỗn hợp racemic không chỉ ra tác hại trực tiếp hoặc gián tiếp đối với việc mang thai, sinh nở hoặc phát triển sau khi sinh.

Thời kỳ cho con bú:

Naproxen có tiết trong sữa mẹ với lượng thấp. Người ta chưa biết liệu esomeprazol có tiết qua sữa mẹ hay không. Đã có báo cáo công bố trường hợp hỗn hợp racemic omeprazol cho thấy bài tiết một lượng thấp vào sữa mẹ (liều điều chỉnh theo cân nặng < 7%). Vividol 375/20 không được dùng trong thời kỳ cho con bú.

Phụ nữ có khả năng mang thai hoặc đang sử dụng các biện pháp tránh thai nên tham khảo ý kiến bác sỹ cẩn thận trước khi điều trị với thuốc này.

Khả năng sinh sản:

Việc sử dụng NSAID như naproxen có thể làm giảm khả năng sinh sản của phụ nữ. Việc sử dụng Vividol 375/20 không được khuyến cáo ở phụ nữ đang cố gắng thụ thai.

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

Một số tác dụng phụ đã được báo cáo khi sử dụng Vividol 375/20 (ví dụ như hoa mắt, chóng mặt) có thể dẫn đến suy giảm khả năng lái xe và vận hành máy móc.

Tương tác, tương kỵ của thuốc:

Tương tác của thuốc với các thuốc khác và các loại tương tác khác:

Chống chỉ định dùng cùng:

Thuốc kháng retrovirus:

Đã có báo cáo omeprazol, đồng phân của D+S omeprazol (esomeprazol), tương tác với một số loại thuốc kháng retrovirus. Tầm quan trọng lâm sàng và cơ chế đằng sau những tương tác này không phải lúc nào cũng được biết đến. Tăng pH dạ dày trong khi điều trị bằng omeprazol có thể làm thay đổi sự hấp thu của thuốc kháng retrovirus. Các cơ chế tương tác có thể có khác là thông qua CYP2C19. Đối với một số thuốc kháng retrovirus như atazanavir và nelfinavir, nồng độ thuốc trong huyết thanh đã giảm khi dùng cùng với omeprazol. Sử dụng đồng thời omeprazol (40 mg x 1 lần/ngày) với atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg ở những tình nguyện viên khỏe mạnh làm giảm đáng kể nồng độ và thời gian tiếp xúc atazanavir (giảm khoảng 75% AUC, C_{max} và C_{min}). Tăng liều atazanavir lên 400 mg không bù đắp được tác động của omeprazol khi tiếp xúc với atazanavir. Dùng đồng thời omeprazol (40 mg mỗi ngày) làm giảm trị số trung bình AUC, C_{max} và C_{min} của nelfinavir khoảng 36–39% và giảm 75–92% trị số trung bình AUC, C_{max} và C_{min} của chất chuyển hóa có hoạt tính được lý M8.

Đối với các thuốc kháng retrovirus khác, chẳng hạn như saquinavir, đã có báo cáo về tăng nồng độ thuốc trong huyết thanh. Cũng đã có báo cáo một số loại thuốc kháng retrovirus mà nồng độ huyết thanh không thay đổi khi dùng chung với omeprazol.

Không có nghiên cứu tương tác nào được thực hiện với naproxen/esomeprazol 375 mg/20 mg và atazanavir. Tuy nhiên, do các đặc tính dược lực học và dược động học tương tự của omeprazol

HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

và esomeprazol, việc sử dụng đồng thời atazanavir và nelfinavir với esomeprazol không được khuyến cáo và chống chỉ định dùng đồng thời với Vividol 375/20.

Thận trọng khi dùng chung:

Thuốc giảm đau khác bao gồm thuốc ức chế chọn lọc cyclooxygenase-2:

Nên tránh sử dụng đồng thời hai hoặc nhiều NSAID vì điều này có thể làm tăng nguy cơ tác dụng phụ, đặc biệt là loét và chảy máu đường tiêu hóa. Không khuyến cáo sử dụng đồng thời Vividol 375/20 với các NSAID khác, ngoại trừ acid acetylsalicylic liều thấp (≤ 325 mg ngày).

Acid acetylsalicylic:

Vividol 375/20 có thể dùng cùng với acid acetylsalicylic liều thấp (≤ 325 mg/ngày). Trong các thử nghiệm lâm sàng, bệnh nhân dùng kết hợp với acid acetylsalicylic liều thấp không bị tăng loét dạ dày so với bệnh nhân chỉ dùng naproxen/esomeprazol 375 mg/20 mg. Tuy nhiên, việc sử dụng đồng thời với acid acetylsalicylic vẫn có thể làm tăng nguy cơ xảy ra các tác dụng phụ nghiêm trọng.

Dữ liệu dược lực học trên lâm sàng cho thấy việc sử dụng đồng thời naproxen trong hơn một ngày liên tục có thể ức chế tác dụng của acid acetylsalicylic liều thấp đối với hoạt tính tiểu cầu và sự ức chế này có thể kéo dài đến vài ngày sau khi ngừng điều trị bằng naproxen. Sự tương quan về mặt lâm sàng của tương tác này không được biết.

Tacrolimus:

Như tất cả các NSAID, có nguy cơ gây độc cho thận khi naproxen được dùng đồng thời với tacrolimus. Đã có báo cáo dùng đồng thời esomeprazol làm tăng nồng độ tacrolimus trong huyết thanh. Trong quá trình điều trị với Vividol 375/20, nên theo dõi tăng cường nồng độ tacrolimus cũng như chức năng thận (độ thanh thải creatinin) và điều chỉnh liều lượng tacrolimus nếu cần.

Ciclosporin:

Như tất cả các NSAID, nên thận trọng khi dùng đồng thời ciclosporin vì làm tăng nguy cơ độc tính trên thận.

Thuốc lợi tiểu:

Các nghiên cứu trên lâm sàng cũng như các quan sát sau khi đưa ra thị trường cho thấy NSAID có thể làm giảm tác dụng natri lợi niệu của furosemid và các thiazid ở một số bệnh nhân. Đáp ứng này được cho là do ức chế tổng hợp prostaglandin ở thận. Trong khi điều trị đồng thời với NSAID, cần theo dõi bệnh nhân chặt chẽ để tìm các dấu hiệu suy thận, cũng như để đảm bảo hiệu quả lợi tiểu.

Thuốc ức chế tái hấp thu serotonin có chọn lọc (SSRI):

Sử dụng đồng thời NSAID, bao gồm thuốc ức chế chọn lọc COX-2 và SSRI làm tăng nguy cơ xuất huyết tiêu hóa.

Các corticosteroid:

Tăng nguy cơ xuất huyết tiêu hóa khi kết hợp corticosteroid với NSAID bao gồm các chất ức chế chọn lọc COX-2. Thận trọng khi sử dụng NSAID đồng thời với corticosteroid.

Thuốc ức chế men chuyển/thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II:

Các báo cáo cho thấy NSAID có thể làm giảm tác dụng hạ huyết áp của thuốc ức chế men chuyển và thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II. NSAID cũng có thể làm tăng nguy cơ suy thận khi sử dụng thuốc ức chế men chuyển hoặc thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II. Cần thận trọng khi kết hợp NSAID với thuốc ức chế men chuyển hoặc thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II ở những bệnh nhân lớn tuổi, suy giảm thể tích hoặc suy giảm chức năng thận.

Digoxin:

NSAID có thể làm tăng nồng độ glycosid tim trong huyết tương khi dùng đồng thời với glycosid tim như digoxin.

HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

Lithi:

NSAID đã làm tăng nồng độ lithi huyết tương và giảm độ thanh thải lithi ở thận. Những tác dụng này được cho là do NSAID ức chế tổng hợp prostaglandin ở thận. Do đó, khi sử dụng đồng thời NSAID và lithi, các đối tượng cần được quan sát cẩn thận các dấu hiệu ngộ độc lithi.

Methotrexat:

Khi dùng cùng với thuốc ức chế bơm proton, đã có báo cáo tăng nồng độ methotrexat ở một số bệnh nhân. NSAID đã được báo cáo làm giảm bài tiết methotrexat qua ống thận ở mô hình động vật. Điều này có thể cho thấy cả esomeprazol và naproxen đều có thể làm tăng độc tính của methotrexat. Sự tương quan lâm sàng có thể cao hơn ở những bệnh nhân dùng liều cao methotrexat và ở những bệnh nhân bị rối loạn chức năng thận. Thận trọng khi dùng đồng thời Vividol 375/20 với methotrexat. Khi sử dụng methotrexat liều cao, khuyến cáo tạm thời ngừng sử dụng Vividol 375/20.

Các sulphonylurea, hydantoin:

Naproxen gắn kết cao với albumin huyết tương; do đó, nó có khả năng tương tác lý thuyết với các thuốc liên kết với albumin khác như sulphonylurea và hydantoin. Bệnh nhân dùng đồng thời naproxen và hydantoin, sulphonamid hoặc sulphonylurea nên được theo dõi để điều chỉnh liều nếu cần.

Clopidogrel:

Kết quả từ các nghiên cứu ở những đối tượng khỏe mạnh đã cho thấy sự tương tác dược động (PK)/dược lực (PD) giữa clopidogrel (liều nạp 300 mg/liều duy trì 75 mg hàng ngày) và esomeprazol (40 mg uống 1 lần/ngày) dẫn đến giảm nồng độ và thời gian tiếp xúc với chất chuyển hóa có hoạt tính của clopidogrel trung bình là 40%, và làm giảm sự ức chế tối đa kết tập tiểu cầu (gây ra bởi ADP) trung bình là 14%.

Trong một nghiên cứu trên người khỏe mạnh, khi dùng đồng thời clopidogrel với phối hợp liều cố định esomeprazol 20 mg và acid acetylsalicylic 81 mg, nồng độ và thời gian tiếp xúc của chất chuyển hóa của chất có hoạt tính của clopidogrel giảm gần 40% so với sử dụng clopidogrel đơn thuần. Tuy nhiên, mức độ tối đa ức chế kết tập tiểu cầu (gây ra bởi ADP) trên những đối tượng này là như nhau ở cả hai nhóm.

Không có nghiên cứu nào được thực hiện trên lâm sàng về tương tác giữa clopidogrel và sự kết hợp liều cố định của naproxen với esomeprazol.

Dữ liệu chưa nhất quán về biểu hiện lâm sàng của tương tác dược động học và dược lực học của esomeprazol đối với các biến cố tim mạch chính đã được báo cáo từ các nghiên cứu quan sát và nghiên cứu lâm sàng. Để phòng ngừa, không khuyến khích sử dụng đồng thời Vividol 375/20 và clopidogrel.

Thuốc chống đông máu và chất ức chế kết tập tiểu cầu:

NSAID làm tăng tác dụng của chống đông máu đường uống (ví dụ warfarin, dicoumarol), các heparin và các chất ức chế kết tập tiểu cầu.

Dùng đồng thời 40 mg esomeprazol cho bệnh nhân được điều trị bằng warfarin cho thấy, mặc dù có sự tăng nhẹ nồng độ đáy trong huyết tương của đồng phân R ít hoạt lực hơn của warfarin, nhưng thời gian đông máu vẫn nằm trong phạm vi được chấp nhận. Tuy nhiên, từ những trường hợp sử dụng sau lưu hành, đã có báo cáo INR tăng cao có ý nghĩa về mặt lâm sàng khi điều trị đồng thời với warfarin. Nên theo dõi chặt chẽ khi bắt đầu và kết thúc điều trị bằng warfarin hoặc các dẫn xuất coumarin khác.

Thuốc chẹn thụ thể beta:

Naproxen và các NSAID khác có thể làm giảm tác dụng hạ huyết áp của propranolol và các thuốc chẹn beta khác.

Probenecid:

HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

Probenecid dùng đồng thời làm tăng nồng độ anion naproxen trong huyết tương và kéo dài đáng kể thời gian bán thải trong huyết tương.

Thuốc hấp thu phụ thuộc pH dạ dày:

Tình trạng giảm độ acid dạ dày khi điều trị bằng esomeprazol và các PPI khác có thể làm giảm hay tăng sự hấp thu của các thuốc khác có cơ chế hấp thu phụ thuộc pH dạ dày. Giống như các thuốc làm giảm độ acid dạ dày khác, sự hấp thu của các thuốc như ketoconazol, itraconazol, posaconazol và erlotinib có thể giảm khi sự hấp thu của các thuốc như digoxin có thể tăng lên trong khi điều trị với esomeprazol. Nên tránh sử dụng đồng thời với posaconazol và erlotinib. Dùng đồng thời omeprazol (20 mg/ngày) và digoxin ở các đối tượng khỏe mạnh làm tăng sinh khả dụng của digoxin lên 10% (lên đến 30% ở 2/10 đối tượng nghiên cứu).

Thông tin khác liên quan đến tương tác thuốc:

Các nghiên cứu đánh giá việc dùng đồng thời esomeprazol và naproxen (NSAID không chọn lọc) hoặc rofecoxib (NSAID chọn lọc COX-2) đã không xác định được bất kỳ tương tác tương quan nào về mặt lâm sàng.

Cũng như các NSAID khác, dùng đồng thời cholestyramin có thể làm chậm sự hấp thu naproxen.

Ở tình nguyện viên khỏe mạnh, khi dùng chung với 40 mg esomeprazol, diện tích dưới đường cong biểu diễn nồng độ cisaprid trong huyết tương theo thời gian (AUC) tăng lên 32% và thời gian bán thải cisaprid kéo dài thêm 31% nhưng nồng độ đỉnh cisaprid trong huyết tương tăng lên không đáng kể. Khoảng QTc hơi kéo dài sau khi dùng cisaprid riêng lẻ, không kéo dài thêm khi dùng đồng thời cisaprid với esomeprazol.

Esomeprazol đã được chứng minh không có tác động đáng kể về mặt lâm sàng trên dược động học của amoxicillin và quinidin.

Esomeprazol ức chế CYP2C19, enzym chuyển hóa esomeprazol chính. Esomeprazol cũng được CYP3A4 chuyển hóa. Đã quan sát được những điều sau liên quan đến các enzym này:

- Dùng đồng thời với esomeprazol 30 mg làm giảm 45% độ thanh thải diazepam (một cơ chất của CYP2C19). Tương tác này không tương quan đến lâm sàng.
- Dùng đồng thời với esomeprazol 40 mg làm tăng 13% nồng độ đáy của phenytoin trong huyết tương ở bệnh nhân động kinh.
- Dùng đồng thời esomeprazol và một chất ức chế kết hợp CYP2C19 và CYP3A4 như voriconazol có thể làm tăng hơn gấp đôi nồng độ và thời gian tiếp xúc của esomeprazol.
- Dùng đồng thời esomeprazol và chất ức chế CYP3A4, clarithromycin (500 mg 2 lần/ngày) làm tăng gấp đôi diện tích dưới đường cong (AUC) của esomeprazol.

Không cần điều chỉnh liều esomeprazol trong bất kỳ trường hợp nào.

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

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

Dữ liệu trên động vật chỉ ra NSAID có thể làm tăng nguy cơ co giật liên quan đến kháng sinh nhóm quinolon. Bệnh nhân dùng quinolon có thể tăng nguy cơ co giật.

Tương tác thuốc/xét nghiệm trong phòng thí nghiệm:

Naproxen có thể làm giảm kết tập tiểu cầu và kéo dài thời gian chảy máu. Cần lưu ý tác dụng này khi xác định thời gian chảy máu.

Sử dụng naproxen có thể làm tăng nồng độ 17-ketogenic steroid trong nước tiểu vì có tương tác giữa thuốc và/hoặc các chất chuyển hóa của nó với m-di-nitrobenzen được dùng trong xét

HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

nghiệm này. Mặc dù không có thay đổi giả kết quả xét nghiệm 17-hydroxy-corticosteroid (xét nghiệm Porter-Silber), vẫn khuyến tạm dừng điều trị naproxen 72 giờ trước khi làm xét nghiệm đánh giá chức năng thượng thận bằng xét nghiệm Porter-Silber.

Naproxen có thể ảnh hưởng đến một số xét nghiệm 5-hydroxy indoleacetic (5HIAA) trong nước tiểu.

Tương kỵ của 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:

Nguy cơ huyết khối tim mạch (Xem thêm phần cảnh báo và thận trọng)

Tóm tắt hồ sơ an toàn:

Esomeprazol phóng thích ngay lập tức đã được đưa vào công thức thuốc viên để giảm tỷ lệ tác dụng phụ trên đường tiêu hóa do naproxen. Vividol 375/20 đã được chứng minh làm giảm đáng kể sự xuất hiện của loét dạ dày và các tác dụng phụ liên quan đến đường tiêu hóa trên của NSAID so với chỉ dùng naproxen.

Bảng tóm tắt các phản ứng có hại:

Các phản ứng có hại được phân loại theo tần suất và phân loại cơ quan hệ thống. Các loại tần suất được xác định theo quy ước sau: Rất thường gặp ($\geq 1/10$), thường gặp ($\geq 1/100$ đến $<1/10$), ít gặp ($\geq 1/1.000$ đến $<1/100$), hiếm gặp ($\geq 1/10.000$ đến $<1/1.000$), rất hiếm gặp ($<1/10.000$), chưa rõ tần suất (không thể ước tính từ dữ liệu có sẵn).

NAPROXEN/ESOMEPRASOL 375 MG/20 MG

Các tác dụng phụ sau đây đã được báo cáo ở những bệnh nhân dùng naproxen/esomeprazol 375 mg/20 mg trong các thử nghiệm lâm sàng:

	Rất thường gặp	Thường gặp	Ít gặp	Hiếm gặp
Nhiễm khuẩn và nhiễm ký sinh trùng			Nhiễm trùng	Viêm túi thừa
Rối loạn máu và hệ bạch huyết				Tăng bạch cầu ái toan, giảm bạch cầu
Rối loạn hệ miễn dịch				Phản ứng quá mẫn
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng			Rối loạn ngon miệng	Giữ nước, tăng kali huyết, tăng acid uric huyết
Rối loạn tâm thần			Lo lắng, trầm cảm, mất ngủ	Nhầm lẫn, giấc mơ bất thường
Rối loạn hệ thần kinh		Chóng mặt, nhức đầu, rối loạn vị giác	Dị cảm, ngứa	Mất ngủ, run
Rối loạn tai và mê đạo			Ù tai, chóng mặt	
Rối loạn tim			Rối loạn nhịp tim, đánh trống ngực	Nhồi máu cơ tim, nhịp tim nhanh

HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

Rối loạn mạch		Tăng huyết áp		
Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất			Hen suyễn, co thắt phế quản, khó thở	
Rối loạn hệ tiêu hóa	Chứng khó tiêu	Đau bụng, táo bón, tiêu chảy, viêm thực quản, đầy hơi, loét dạ dày/tá tràng*, viêm dạ dày, buồn nôn, nôn	Khô miệng, khó chịu, chảy máu đường tiêu hóa, viêm miệng	Viêm lưỡi, nôn ra máu, xuất huyết trực tràng
Rối loạn da và mô dưới da		Ban da	Viêm da, tăng tiết mồ hôi, ngứa, mề đay	Rụng tóc, tụ máu
Rối loạn cơ xương và mô liên kết		Đau khớp	Đau cơ	
Rối loạn thận và tiết niệu				Protein niệu, suy thận
Rối loạn hệ sinh sản và ngực				Rối loạn kinh nguyệt
Rối loạn chung và tình trạng tại chỗ dùng thuốc		Phù	Suy nhược, mệt mỏi, sốt	
Xét nghiệm			Xét nghiệm chức năng gan bất thường, tăng creatinin huyết thanh	

* Được phát hiện bằng nội soi định kỳ

Naproxen:

Đã có báo cáo về các tác dụng phụ sau đây ở những bệnh nhân dùng naproxen trong các thử nghiệm lâm sàng và các báo cáo sau khi đưa ra thị trường.

	Thường gặp	Ít gặp/hiếm
Nhiễm khuẩn và nhiễm ký sinh trùng	Viêm túi thừa	Viêm màng não vô trùng, nhiễm trùng, nhiễm trùng huyết
Rối loạn máu và hệ bạch huyết		Mất bạch cầu hạt, thiếu máu bất sản, tăng bạch cầu ái toan, giảm bạch cầu hạt, thiếu máu tán huyết, giảm bạch cầu, bệnh hạch bạch huyết, giảm toàn thể huyết cầu, giảm tiểu cầu

HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

Rối loạn hệ miễn dịch		Phản ứng dị ứng, phản ứng phản vệ, phản ứng quá mẫn
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng		Rối loạn ngon miệng, giữ nước, tăng đường huyết, tăng kali huyết, tăng acid uric huyết, hạ đường huyết, thay đổi cân nặng
Rối loạn tâm thần	Trầm cảm, mất ngủ	Kích động, lo lắng, nhầm lẫn, giấc mơ bất thường, ảo giác, căng thẳng
Rối loạn hệ thần kinh	Chóng mặt, buồn ngủ, nhức đầu, choáng váng, chóng mặt	Rối loạn chức năng nhận thức, hôn mê, co giật, mất khả năng tập trung, viêm dây thần kinh thị giác, dị cảm, ngứa, run
Rối loạn mắt	Rối loạn thị giác	Mờ mắt, viêm kết mạc, đục giác mạc, phù gai thị, viêm gai thị
Rối loạn tai và mê đạo	Ù tai, rối loạn thính giác	Khiếm thính
Rối loạn tim	Đánh trống ngực	Rối loạn nhịp tim, suy tim sung huyết, nhồi máu cơ tim, nhịp tim nhanh
Rối loạn mạch		Tăng huyết áp, hạ huyết áp, viêm mạch
Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất	Khó thở	Hen suyễn, co thắt phế quản, viêm phổi tăng bạch cầu ái toan, viêm phổi, phù phổi, suy hô hấp
Rối loạn hệ tiêu hóa	Khó tiêu, đau bụng, buồn nôn, nôn, tiêu chảy, táo bón, ợ chua, loét dạ dày tá tràng, viêm miệng	Khô miệng, viêm thực quản, loét dạ dày, viêm dạ dày, viêm lưỡi, ợ hơi, đầy hơi, loét dạ dày/tá tràng, xuất huyết và/hoặc thủng đường tiêu hóa, phân đen, nôn ra máu, viêm tụy, viêm đại tràng, đợt cấp của bệnh viêm ruột (viêm loét đại tràng, bệnh Crohn), loét tiêu hóa ngoài dạ dày, xuất huyết trực tràng, viêm miệng loét
Rối loạn gan mật		Ứ mật, viêm gan, vàng da, suy gan
Rối loạn da và mô dưới da	Ngứa, tụ máu, ban xuất huyết, phát ban da	Rụng tóc, ngoại ban, nổi mề đay, phản ứng bọng nước bao gồm hội chứng Stevens-

HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

		Johnson và hoại tử biểu bì nhiễm độc (TEN), hồng ban đa dạng, ban đỏ nốt, ban đỏ nhiễm sắc cố định, liken phẳng, lupus ban đỏ hệ thống, viêm da nhạy cảm với ánh sáng, phản ứng nhạy cảm với ánh sáng, bao gồm các trường hợp hiếm gặp giống như loạn chuyển hóa porphyrin biểu hiện da (giả rối loạn chuyển hóa porphyrin), viêm da tróc vảy, phù thần kinh mạch, phản ứng mụn mủ
Rối loạn cơ xương và mô liên kết		Yếu cơ, đau cơ
Rối loạn thận và tiết niệu		Viêm cầu thận, đái ra máu, viêm thận kẽ, hội chứng thận hư, thiếu niệu/đa niệu, protein niệu, suy thận, hoại tử nhú thận, hoại tử ống thận
Rối loạn hệ sinh sản và ngực		Vô sinh, rối loạn kinh nguyệt
Rối loạn chung và tình trạng tại chỗ dùng thuốc	Mệt mỏi, phù, đồ mờ hồi, khát nước	Suy nhược, khó chịu, sốt
Xét nghiệm		Xét nghiệm chức năng gan bất thường, tăng thời gian chảy máu, tăng creatinin huyết thanh

Esomeprazol:

Các phản ứng có hại của thuốc sau đây đã được xác định hoặc nghi ngờ trong chương trình thử nghiệm lâm sàng đối với esomeprazol tan trong ruột và/hoặc từ việc sử dụng sau lưu hành. Không tìm thấy phản ứng phụ nào liên quan đến liều lượng.

	Thường gặp	Ít gặp	Hiếm gặp	Rất hiếm gặp	Chưa biết
Rối loạn máu và hệ bạch huyết			Giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu	Mất bạch cầu hạt, giảm bạch cầu	
Rối loạn hệ miễn dịch			Phản ứng quá mẫn, ví dụ sốt, phù mạch và phản ứng/sốc phản vệ		
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng		Phù ngoại vi	Hạ natri máu		Hạ magesi huyết, hạ magesi huyết nặng có thể dẫn

HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

					đến hạ calci huyết; hạ magnesi huyết cũng có thể liên quan đến hạ kali máu
Rối loạn tâm thần		Mất ngủ	Kích động, nhảm lẩn, trầm cảm	Gây hấn, ảo giác	
Rối loạn hệ thần kinh	Đau đầu	Chóng mặt, dị cảm, buồn ngủ	Rối loạn vị giác		
Rối loạn mắt			Nhìn mờ		
Rối loạn tai và mê đạo		Chóng mặt			
Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất			Co thắt phế quản		
Rối loạn hệ tiêu hóa	Đau bụng, tiêu chảy, đầy hơi, buồn nôn/nôn, táo bón, polyp tuyến đáy dạ dày (lành tính)	Khô miệng	Viêm miệng, nhiễm nấm Candida đường tiêu hóa	Viêm đại tràng vi thể	
Rối loạn gan mật		Tăng men gan	Viêm gan có hoặc không có vàng da	Suy gan, bệnh não gan ở bệnh nhân có bệnh gan từ trước	
Rối loạn da và mô dưới da		Viêm da, ngứa, mề dầy, phát ban	Rụng tóc, nhạy cảm với ánh sáng	Ban đỏ đa dạng, hội chứng Stevens-Johnson, hoại tử biểu bì nhiễm độc (TEN)	Lupus ban đỏ da bán cấp
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 và tiết niệu				Viêm thận kẽ	

HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

Rối loạn hệ sinh sản và ngực				Chứng vú to ở nam giới	
Rối loạn chung và tình trạng tại chỗ dùng thuốc			Khó chịu, tăng tiết mồ hôi		

Mô tả các phản ứng bất lợi đã chọn:

Naproxen:

Dữ liệu thử nghiệm lâm sàng và dịch tễ học cho thấy việc sử dụng các coxib và một số NSAID (đặc biệt ở liều cao và điều trị lâu dài) có thể làm tăng ít nguy cơ các biến cố huyết khối động mạch (ví dụ như nhồi máu cơ tim hoặc đột quỵ). Mặc dù dữ liệu gợi ý rằng việc sử dụng naproxen (1000 mg mỗi ngày) có thể làm giảm nguy cơ mắc bệnh, nhưng không thể loại trừ một số rủi ro.

Đã có được báo cáo về phù, tăng huyết áp và suy tim liên quan đến điều trị bằng NSAID.

Các tác dụng ngoại ý thường thấy nhất là về đường tiêu hóa. Có thể xảy ra loét dạ dày, thủng hoặc xuất huyết tiêu hóa, đôi khi gây tử vong, đặc biệt ở người lớn tuổi. Buồn nôn, nôn, tiêu chảy, đầy hơi, táo bón, khó tiêu, đau bụng, phân đen, nôn ra máu, viêm loét miệng, đợt cấp của viêm đại tràng và bệnh Crohn đã được báo cáo sau khi sử dụng. Viêm dạ dày ít được thấy.

Phát triển Vividol 375/20 bằng esomeprazol để giảm tỷ lệ tác dụng phụ trên đường tiêu hóa do naproxen và đã được chứng minh là làm giảm đáng kể sự xuất hiện của loét dạ dày và/hoặc tá tràng và các tác dụng phụ liên quan đến đường tiêu hóa trên của NSAID so với chỉ dùng naproxen.

Quá liều và cách xử trí:

Quá liều:

Không có dữ liệu lâm sàng về quá liều Vividol 375/20.

Bất kỳ tác dụng nào của quá liều Vividol 375/20 chủ yếu phản ánh tác dụng của quá liều với naproxen.

Quá liều naproxen:

Quá liều naproxen đáng kể có thể được đặc trưng bởi hôn mê, chóng mặt, buồn ngủ, đau vùng thượng vị, khó chịu ở bụng, ợ chua, khó tiêu, buồn nôn, thay đổi thoáng qua chức năng gan, giảm prothrombin máu, rối loạn chức năng thận, toan chuyển hóa, ngưng thở, mất phương hướng hoặc nôn. Xuất huyết tiêu hóa có thể xảy ra. Có thể xảy ra tăng huyết áp, suy thận cấp, suy hô hấp và hôn mê, nhưng hiếm gặp. Phản ứng phản vệ đã được báo cáo khi uống NSAID ở liều điều trị, và cũng có thể xảy ra sau khi dùng quá liều. Một số bệnh nhân đã bị co giật, nhưng không rõ liệu có liên quan đến thuốc hay không. Chưa biết liều bao nhiêu sẽ đe dọa tính mạng.

Quá liều esomeprazol:

Các triệu chứng được mô tả liên quan đến quá liều esomeprazol có chủ ý (kính nghiệm hạn chế về liều vượt quá 240 mg/ngày) là thoáng qua. Liều duy nhất 80 mg esomeprazol không có biến cố xảy ra.

Xử trí:

Liên quan đến naproxen:

Xử trí bệnh nhân bằng cách chăm sóc hỗ trợ và điều trị triệu chứng sau khi dùng quá liều NSAID, đặc biệt đối với các ảnh hưởng đường tiêu hóa và tổn thương thận. Không có thuốc giải độc đặc hiệu.

Thăm phân máu không làm giảm nồng độ naproxen trong huyết tương vì mức độ liên kết cao

HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

với protein của nó. Có thể chỉ định gây nôn và/hoặc dùng than hoạt tính (60 đến 100 g ở người lớn, 1 đến 2 g/kg ở trẻ em) và/hoặc thuốc nhuận tràng thẩm thấu ở những bệnh nhân uống trong vòng 4 giờ có triệu chứng hoặc sau khi dùng quá liều lớn. Lợi tiểu cưỡng bức, kiểm hóa nước tiểu hoặc hấp phụ máu có thể không hữu ích do liên kết với protein cao.

Liên quan đến esomeprazol:

Chưa biết có thuốc giải độc đặc hiệu. Esomeprazol liên kết chặt chẽ với protein huyết tương và do đó không thể thẩm tách dễ dàng. Như trong mọi trường hợp quá liều, nên điều trị triệu chứng và sử dụng các biện pháp hỗ trợ chung.

Đặc tính dược lực học:

Nhóm dược lý: Hệ Cơ – Xương – Thuốc chống viêm và chống thấp khớp, không steroid – Naproxen và Esomeprazol.

Mã ATC: M01AE52

Cơ chế hoạt động:

Vividol 375/20 có vỏ chứa esomeprazol magnesi phóng thích tức thì và nhân chứa naproxen phóng thích chậm bao tan trong ruột. Do đó, esomeprazol được phóng thích trong dạ dày trước khi naproxen hòa tan trong ruột non. Lớp bao tan trong ruột ngăn ngừa phóng thích naproxen ở nồng độ pH dưới 5.

Naproxen là một NSAID có đặc tính giảm đau và hạ sốt. Cơ chế hoạt động của anion naproxen, giống như của các NSAID khác, tuy chưa được hiểu hoàn toàn nhưng có thể liên quan đến sự ức chế men tổng hợp prostaglandin.

Esomeprazol là một chất ức chế bơm proton, có tác dụng ức chế bài tiết acid dịch vị bằng cách ức chế đặc hiệu bơm H^+/K^+ -ATPase trong tế bào thành của dạ dày. Trong vùng acid của tế bào thành, esomeprazol được proton hóa và được chuyển dạng thành chất ức chế có hoạt tính, dẫn xuất sulphenamid. Do tác động đặc hiệu lên bơm proton, esomeprazol ức chế bước cuối cùng trong quá trình sản xuất acid, do đó làm giảm acid dịch vị. Tác dụng này có liên quan đến liều với mức liều hàng ngày là 20-40 mg và dẫn đến ức chế bài tiết acid dạ dày.

Tác dụng dược lực học:

Tác dụng lên bài tiết acid dạ dày:

Đã đạt được hiệu quả tối ưu (duy trì pH dạ dày cao) với công thức chứa 20 mg esomeprazol. Sau 9 ngày dùng Vividol 375/20 hai lần mỗi ngày, pH dạ dày trên 4 được duy trì trong các khoảng thời gian là 3 ở những tình nguyện viên khỏe mạnh. Giá trị tương ứng cho Esomeprazol 20 mg là 71,5 % thời gian và hệ số biến thiên là 18%.

Ảnh hưởng lên Gastrin huyết thanh:

Tác dụng của esomeprazol trên nồng độ gastrin huyết thanh được đánh giá trên khoảng 2700 bệnh nhân trong các thử nghiệm lâm sàng kéo dài đến 8 tuần và hơn 1300 bệnh nhân trong các thử nghiệm kéo dài đến 6-12 tháng. Mức gastrin trung bình khi đối tăng liên quan đến liều. Sự gia tăng đạt đến mức ổn định trong vòng 2-3 tháng điều trị và trở về mức cơ bản trong vòng bốn tuần sau khi dùng thuốc.

Ảnh hưởng lên tế bào ECL (giống enterochromaffin):

Trong hơn 1000 bệnh nhân điều trị bằng esomeprazol (10, 20 hoặc 40 mg/ngày) kéo dài đến 6-12 tháng, tỷ lệ tăng sản tế bào ECL tăng theo thời gian và liều dùng. Không có bệnh nhân nào tiến triển thành u tế bào ECL, loạn sản, hoặc tân sinh u trong niêm mạc dạ dày.

Ảnh hưởng đến nội tiết:

Esomeprazol không ảnh hưởng đến chức năng tuyến giáp khi uống với liều 20 hoặc 40 mg trong 4 tuần. Các tác động khác lên hệ nội tiết cũng đã được đánh giá trong các nghiên cứu về omeprazol. Uống omeprazol với liều 30-40 mg trong 2-4 tuần không ảnh hưởng đến quá trình chuyển hóa carbohydrat, đến nồng độ tuần hoàn của hormon tuyến cận giáp, cortisol, estradiol,

HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

testosteron, prolactin, cholecystokinin hoặc secretin.

Ảnh hưởng lên hệ vi khuẩn đường tiêu hóa:

Giảm acid dạ dày do bất kỳ nguyên nhân nào, bao gồm cả sử dụng thuốc ức chế bơm proton (PPI), sẽ làm tăng số lượng các vi khuẩn thường gặp của đường tiêu hóa trong dạ dày. Điều trị bằng thuốc PPI có thể làm tăng nhẹ nguy cơ của các bệnh nhiễm khuẩn tiêu hóa như nhiễm *Salmonella*, *Campylobacter* và nhiễm *Clostridium difficile* ở những bệnh nhân nằm viện.

Đặc tính dược động học:

Hấp thu:

Naproxen:

Tại trạng thái ổn định sau khi dùng Vividol 375/20 hai lần mỗi ngày, naproxen đạt nồng độ đỉnh trong huyết tương trung bình sau 3 giờ ở cả liều sáng và tối.

Tương đương sinh học giữa Vividol 375/20 và naproxen bao tan trong ruột đã được chứng minh ở cả hai liều 375 mg và 500 mg, dựa trên diện tích dưới đường cong (AUC) và nồng độ đỉnh trong huyết tương (C_{max}) của naproxen. Naproxen được hấp thu qua đường tiêu hóa với sinh khả dụng *in vivo* đạt 95%.

Nồng độ ổn định của naproxen đạt được sau 4-5 ngày dùng thuốc.

Esomeprazol:

Sau khi dùng Vividol 375/20 hai lần mỗi ngày, esomeprazol nhanh chóng hấp thu với nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được trong khoảng thời gian trung bình 0,43-1,2 giờ kể cả lần uống sáng hay tối, cả ở ngày đầu tiên dùng thuốc và ở trạng thái ổn định. Nồng độ đỉnh trong huyết tương của esomeprazol ở trạng thái ổn định cao hơn so với nồng độ đỉnh đạt được trong ngày đầu tiên uống Vividol 375/20.

Phân bố:

Naproxen:

Naproxen có thể tích phân bố 0,16 L/kg. Ở nồng độ điều trị, naproxen gắn hơn 99% vào albumin. Anion naproxen đã được tìm thấy trong sữa mẹ với nồng độ tương đương khoảng 1% nồng độ naproxen tối đa trong huyết tương.

Esomeprazol:

Thể tích phân bố ở trạng thái ổn định ở những người khỏe mạnh là khoảng 16 L. Esomeprazol liên kết 97% với protein huyết tương.

Chuyển hóa:

Naproxen:

Naproxen được chuyển hóa ở gan qua hệ thống cytochrom P450 (CYP), CYP2C9 và CYP1A2 thành 6-O-desmethyl naproxen. Cả naproxen và các chất chuyển hóa của nó đều không phải là chất cảm ứng enzym chuyển hóa. Cả naproxen và 6-O-desmethyl naproxen tiếp tục chuyển hóa thành dạng liên hợp acylglucuronid. Phù hợp với thời gian bán thải của naproxen, diện tích dưới đường cong (AUC) tăng lên khi dùng liều lặp lại Vividol 375/20 hai lần mỗi ngày.

Esomeprazol:

Esomeprazol chuyển hóa chủ yếu ở gan qua hệ enzym CYP. Con đường chuyển hóa chính của esomeprazol qua CYP 2C19, đây là isoenzym có tính đa kiểu hình, chịu trách nhiệm cho quá trình hydroxyl hóa và desmethyl hóa esomeprazol. Phần còn lại chuyển hóa qua CYP3A4, một isoenzym đặc hiệu khác chịu trách nhiệm chuyển hóa thành esomeprazol sulphon, đây là chất chuyển hóa chính trong huyết tương. Các chất chuyển hóa chính của esomeprazol không có tác dụng ức chế bài tiết acid dịch vị.

Khi dùng Vividol 375/20 liều lặp lại, diện tích dưới đường cong (AUC) của esomeprazol tăng lên. Mức tăng này phụ thuộc liều và dẫn đến tương quan không tuyến tính giữa liều và AUC khi

HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

dùng liều lặp lại. Tăng hấp thu esomeprazol khi dùng Vividol 375/20 với liều lặp lại cũng có thể là một lý do khiến nồng độ thuốc phụ thuộc vào liều lượng và thời gian dùng.

Thải trừ:

Naproxen:

Sau khi dùng Vividol 375/20 hai lần mỗi ngày, thời gian bán thải trung bình của naproxen là khoảng 15 giờ sau khi dùng liều buổi tối, không thay đổi khi dùng liều lặp lại.

Độ thanh thải của naproxen là 0,13 ml/phút/kg. Khi dùng naproxen ở bất kỳ liều nào, khoảng 95% naproxen được thải trừ qua nước tiểu, chủ yếu dưới dạng naproxen (< 1%), 6-O-desmethyl naproxen (<1%) hoặc các chất liên hợp (66% đến 92%). Một lượng nhỏ ($\leq 3\%$) của liều dùng được thải trừ qua phân. Ở bệnh nhân suy thận, có tích lũy các chất chuyển hóa.

Esomeprazol:

Sau khi dùng Vividol 375/20 hai lần một ngày, thời gian bán thải trung bình của esomeprazol là khoảng 1 giờ sau cả liều buổi sáng và buổi tối vào ngày đầu dùng thuốc, kéo dài hơn ở mức độ không đáng kể khi đạt trạng thái cân bằng (1,2-1,5 giờ).

Gần 80% liều uống esomeprazol được bài tiết dưới dạng chất chuyển hóa qua nước tiểu, phần còn lại thải trừ qua phân. Dưới 1% thải trừ nguyên vẹn qua nước tiểu.

Đối tượng đặc biệt:

Người cao tuổi:

Không có dữ liệu cụ thể về dược động học của Vividol 375/20 ở bệnh nhân trên 65 tuổi.

Các nghiên cứu chỉ ra rằng mặc dù tổng nồng độ naproxen trong huyết tương không thay đổi, nhưng tỷ lệ naproxen không gắn huyết tương tăng lên ở người cao tuổi, mặc dù tỉ lệ không gắn chỉ < 1% tổng nồng độ naproxen. Nồng độ đáy naproxen không gắn kết ở người cao tuổi khoảng từ 0,12% đến 0,19% tổng nồng độ naproxen, so với 0,05% đến 0,075% ở đối tượng trẻ hơn. Ý nghĩa lâm sàng của phát hiện này là không rõ ràng, mặc dù có thể sự gia tăng nồng độ naproxen tự do có thể liên quan đến sự gia tăng tỷ lệ các tác dụng ngoại ý trên một liều dùng nhất định ở một số bệnh nhân cao tuổi.

Giá trị AUC và C_{max} ở trạng thái ổn định của esomeprazol tăng nhẹ trên bệnh nhân cao tuổi so với người trẻ (tăng tương ứng 25% và 18%). Không cần thiết phải điều chỉnh liều esomeprazol dựa trên tuổi của bệnh nhân.

Chủng tộc

Không có nghiên cứu về sự khác biệt chủng tộc ảnh hưởng đến dược động học của naproxen.

Khoảng 3% người da trắng và 15-20% người châu Á không có men chức năng CYP2C19 và được gọi là nhóm người "chuyển hóa kém". Trên những đối tượng này, sự chuyển hóa của esomeprazol được xúc tác chủ yếu bởi CYP3A4. Sau khi sử dụng liều lặp lại esomeprazol 40 mg một lần một ngày, AUC trung bình ở nhóm người "chuyển hóa kém" cao hơn khoảng 100% so với những người có men chức năng CYP2C19 (nhóm người "chuyển hóa mạnh").

Suy gan:

Dược động học của Vividol 375/20 chưa được xác định ở bệnh nhân suy chức năng gan.

Bệnh gan mạn tính do rượu và có thể là các dạng xơ gan khác làm giảm tổng nồng độ naproxen trong huyết tương, nhưng nồng độ naproxen không liên kết trong huyết tương lại tăng lên. Chưa rõ điều này ảnh hưởng như thế nào đến liều Vividol 375/20 nhưng cần thận trọng khi sử dụng liều thấp nhất có hiệu quả.

AUC của esomeprazol trên bệnh nhân suy gan nặng (Child Pugh loại C) tăng gấp 2-3 lần so với bệnh nhân có chức năng gan bình thường. Do đó, không được dùng quá 20 mg esomeprazol mỗi ngày cho bệnh nhân suy gan nặng. Tuy nhiên không cần hiệu chỉnh liều thành phần esomeprazol của Vividol 375/20 cho bệnh nhân có phân loại Child Pugh loại A và B.

HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

Suy thận:

Được động học của Vividol 375/20 chưa được xác định ở bệnh nhân suy thận.

Naproxen, chất chuyển hóa và chất liên hợp của nó chủ yếu được bài tiết qua thận, do đó có nguy cơ tích lũy chất chuyển hóa trên bệnh nhân suy thận. Sự đào thải naproxen giảm ở bệnh nhân suy thận nặng. Chống chỉ định dùng Vividol 375/20 ở bệnh nhân suy thận từ trung bình đến nặng (độ thanh thải creatinin < 30 ml/phút).

Chưa có nghiên cứu esomeprazol ở bệnh nhân suy giảm chức năng thận. Vì thận chịu trách nhiệm đào thải các chất chuyển hóa của esomeprazol nhưng không thải trừ hợp chất gốc, nên sự chuyển hóa của esomeprazol dự kiến sẽ không bị thay đổi ở những bệnh nhân bị suy giảm chức năng thận.

Giới tính:

Ở trạng thái ổn định, AUC và C_{max} của esomeprazol ở nữ giới tăng nhẹ (13%) so với nam giới. Không cần thiết hiệu chỉnh liều esomeprazol dựa vào giới tính.

Quy cách đóng gói: Vi 10 viên. Hộp 03 vi, 10 vi, 100 vi.

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

Điều kiện bảo quản: Để ở nhiệt độ dưới 30°C, tránh ẩm và ánh sáng.

Hạn dùng của thuốc: 36 tháng kể từ ngày sản xuất.

Tiêu chuẩn chất lượng: TCCS.

Tên, địa chỉ của cơ sở sản xuất, cơ sở đăng ký và tiếp thị thuốc:



Cơ sở sản xuất: Chi nhánh Công ty CP Dược phẩm Agimexpharm -
Nhà Máy Sản Xuất Dược Phẩm Agimexpharm
Đường Vũ Trọng Phụng, Khóm Thanh An, P. Mỹ Thới,
TP. Long Xuyên, An Giang
ĐT: 0296 3857300 Fax: 0296 3857301



Cơ sở đăng ký & tiếp thị: Công ty Cổ Phần Sundial Pharma
Số 109 Đường D1, Phường Tân Hưng, Quận 7, TP.HCM
ĐT: 028 22535379 Fax: 028 22535374

Ngày 22 tháng 7 năm 2024

CƠ SỞ SẢN XUẤT

**CHI NHÁNH CTY CPDP AGIMEXPHARM -
NHÀ MÁY SẢN XUẤT DP AGIMEXPHARM**



TL. Tổng Giám đốc
PTGD. Quản lý Chất lượng

ĐS. PHẠM THỊ BÍCH THỦY

Ngày 26 tháng 7 năm 2024

CƠ SỞ ĐĂNG KÝ

CTY CP SUNDIAL PHARMA



Tổng Giám đốc

ĐẶNG VĂN HOÀNG