

32818161

BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC
ĐÃ PHÊ DUYỆT
27 -03- 2018

Lần đầu:...../...../.....



Rx Thuốc Bán Theo Đơn

Esomeprazol 40,0 mg

NEXOMIUM 40

PV PHARMA

Rx Thuốc Bán Theo Đơn

Esomeprazol 40,0 mg

NEXOMIUM 40

PV PHARMA

GMP WHO

D 12,5 x R 4,5 x C 5,7

Sản xuất tại:

PV PHARMA

CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHÚC VINH
Lô CN4-6-2 KCN Thạch Thất - Quốc Oai,
Xã Phùng Xá, huyện Thạch Thất, TP Hà Nội.
Tel: 024.32009289 Fax: 024.35592948.
Số lô sản xuất:
Ngày sản xuất:
Hạn dùng:

ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN:
Nơi khô, nhiệt độ không quá 30°C, tránh ánh sáng.
SỐ ĐĂNG KÝ:
Để xa tầm tay trẻ em
Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

Rx Thuốc Bán Theo Đơn

Esomeprazol 40,0 mg

NEXOMIUM 40

PV PHARMA

Hộp 4 vỉ x 7 viên nén bao phim lam trong ruột

Rx Thuốc Bán Theo Đơn

Esomeprazol 40,0 mg

NEXOMIUM 40

PV PHARMA

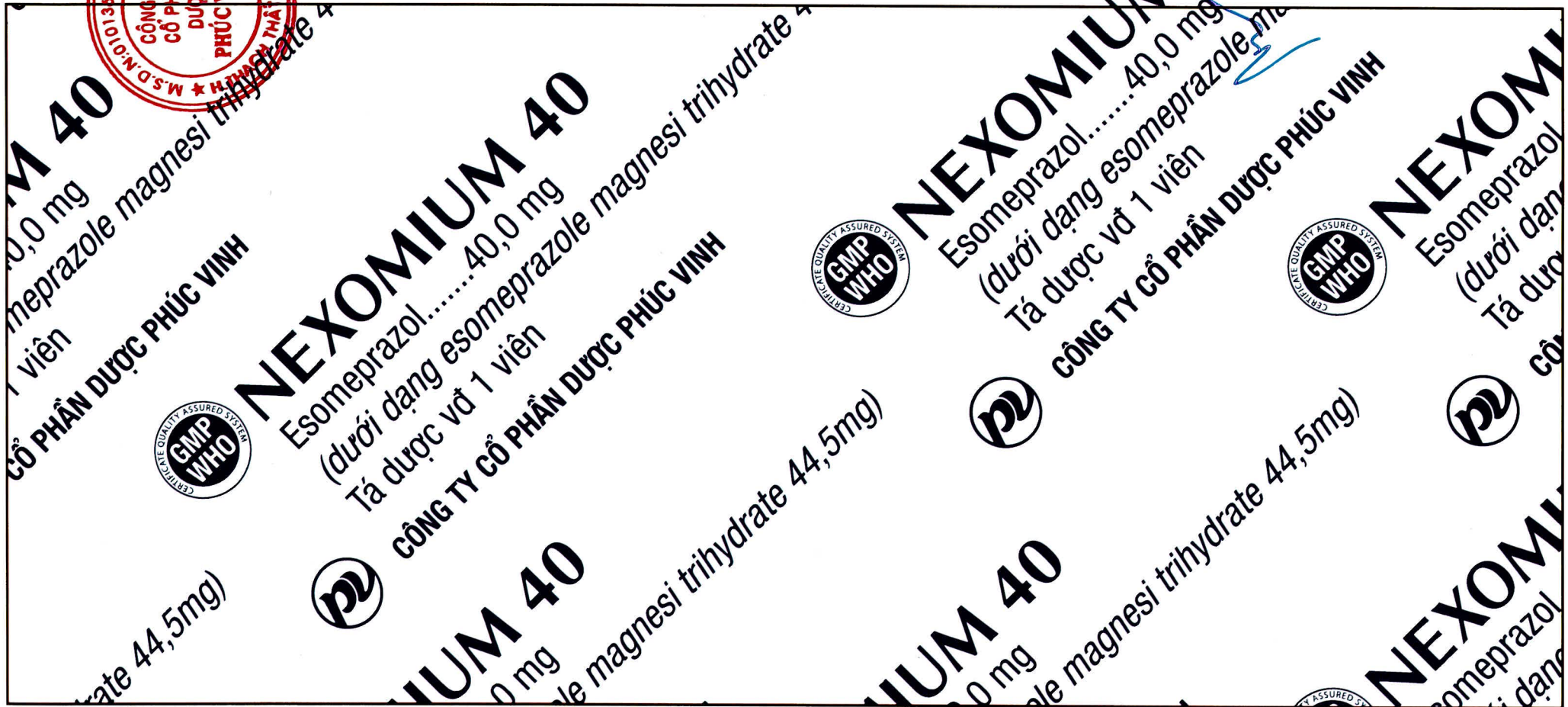
PV PHARMA

NEXOMIUM 40

THÀNH PHẦN: công thức cho 1 viên
Esomeprazol 40,0 mg
(dưới dạng esomeprazole magnesium trihydrate 44,5mg)
Tã được vđ 1 viên

**CHỈ ĐỊNH, CÁCH DÙNG, CHỐNG CHỈ ĐỊNH
VÀ CÁC THÔNG TIN KHÁC:**
Xem tờ hướng dẫn sử dụng bên trong hộp.

Vỉ nhôm_Nexomium



In 1 màu

Số lô, hạn dùng được dập nổi bằng nhiệt của máy ép vỉ trên màng nhôm (mặt sau của vỉ thuốc)

TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

I. HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC CHO NGƯỜI BỆNH

1. Tên sản phẩm: NEXOMIUM 40

2. Các câu khuyến cáo

Thông báo ngay cho bác sỹ hoặc dược sỹ những tác dụng không mong muốn
gặp phải khi sử dụng thuốc

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

Để xa tầm tay trẻ em

Thuốc bán theo đơn

3. Thành phần: Cho 1 viên

Esomeprazol 40 mg

(dưới dạng esomeprazole magnesi trihydrate ... 44,5mg)

Tá dược vừa đủ 1 viên

(Tá dược gồm: Mannitol, Dibasic calcium phosphate, Sodium bicarbonate, Polyvinyl pyrrolidone (K-30), Croscarmellose sodium, Magnesium stearate, Ethanol 96%, Methacrylic Acid - Methyl Methacrylate Copolymer (1:1), Dibutyl phthalate, Titan dioxyd, Bột talc, Phẩm màu sắt (III) oxyd, Phẩm màu sunset yellow lake)

4. Mô tả sản phẩm: Viên nén bao phim tan trong ruột, hình thuôn dài, màu hồng đậm, nhẵn bóng, không nứt cạnh, không dính tay, đồng đều về màu sắc.

5. Quy cách đóng gói: Hộp 4 vỉ x 7 viên nén bao phim tan trong ruột

6. Thuốc dùng cho bệnh gì:

NEXOMIUM 40 được chỉ định ở người lớn cho:

Bệnh trào ngược dạ dày-thực quản (GERD):

- Điều trị loét thực quản do trào ngược.

Điều trị kéo dài sau khi đã điều trị phòng ngừa tái xuất huyết do loét dạ dày tá tràng bằng đường tĩnh mạch.

Điều trị hội chứng Zollinger Ellison.

NEXOMIUM 40 được chỉ định ở trẻ vị thành niên từ 12 tuổi trở lên cho:

Bệnh trào ngược dạ dày-thực quản (GERD):

- Điều trị loét thực quản do trào ngược.

7. Nên dùng thuốc này như thế nào và liều lượng:

Liều dùng:

Người lớn:

Bệnh trào ngược dạ dày - thực quản (GERD)

- Điều trị loét thực quản do trào ngược:

Uống 40 mg, 1 lần/ngày trong 4 tuần. Nên điều trị thêm 4 tuần nữa cho bệnh nhân loét thực

quản chưa được chữa lành hay vẫn có triệu chứng dai dẳng.

Điều trị kéo dài sau khi đã điều trị phòng ngừa tái xuất huyết do loét dạ dày tá tràng bằng đường tĩnh mạch:

Uống 40 mg, 1 lần/ngày trong 4 tuần sau khi đã điều trị phòng ngừa tái xuất huyết do loét dạ dày tá tràng bằng đường tĩnh mạch.

Điều trị hội chứng Zollinger - Ellison:

Liều khởi đầu khuyến cáo uống 40 mg, ngày 2 lần, 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 vớiesomeprazol ở liều 80 - 160 mg mỗi ngày. Khi liều hàng ngày lớn hơn 80 mg/ngày, nên chia liều dùng làm 2 lần.

Các đối tượng đặc biệt:

Suy giảm chức năng thận:

Không cần phải giảm liều ở bệnh nhân tổn thương chức năng thận. Do ít kinh nghiệm về việc dùng thuốc ở bệnh nhân suy thận nặng, nên thận trọng khi điều trị ở các bệnh nhân này.

Suy giảm chức năng gan:

Không cần phải giảm liều ở bệnh nhân tổn thương gan ở mức độ từ nhẹ đến trung bình. Ở bệnh nhân suy gan nặng, không nên dùng quá liều tối đa 20 mg.

Người cao tuổi:

Không cần điều chỉnh liều ở người cao tuổi.

Trẻ vị thành niên từ 12 tuổi trở lên:

Bệnh trào ngược dạ dày - thực quản (GERD)

- Điều trị loét thực quản do trào ngược:

Uống 40 mg, 1 lần/ngày trong 4 tuần. Nên điều trị thêm 4 tuần nữa cho bệnh nhân loét thực quản chưa được chữa lành hay vẫn có triệu chứng dai dẳng.

Trẻ em dưới 12 tuổi:

Dạng bào chế này không thích hợp với trẻ dưới 12 tuổi.

Cách dùng:

Nên nuốt nguyên viên cùng với nước đun sôi để nguội. Không nên nhai hay nghiền nát viên. Đối với bệnh nhân khó nuốt, có thể phân tán viên thuốc trong nửa ly nước không chứa carbonat. Không dùng các nước uống khác vì lớp bọc giúp thuốc tan trong đường ruột có thể bị hòa tan. Khuấy cho đến khi viên thuốc phân tán hoàn toàn và uống dịch phân tán chứa vi hạt này ngay lập tức hoặc trong vòng 30 phút. Tráng ly lại bằng nửa ly nước và uống. Không được nhai hoặc nghiền nát các vi hạt này.

Đối với bệnh nhân không thể nuốt được, có thể phân tán viên thuốc trong nước không chứa carbonat và dùng qua ống thông dạ dày. Cần phải lựa chọn bơm tiêm và ống thông phù hợp.

8. Khi nào không nên dùng thuốc này:

Tiền sử quá mẫn với esomeprazol, phân nhóm benzimidazol, hoặc quá mẫn với bất kỳ thành phần nào của thuốc.

Không nên sử dụng esomeprazol đồng thời với *nelfinavir* (xem “Tương tác thuốc”).

9. Tác dụng không mong muốn:

Tóm tắt các tác dụng không mong muốn của esomeprazol:

Đau đầu, đau bụng, tiêu chảy, buồn nôn là các tác dụng ngoại ý đã được ghi nhận trong các nghiên cứu lâm sàng (và cũng được theo dõi sau khi thuốc lưu hành ra thị trường). Ngoài ra, các tác dụng không mong muốn xuất hiện tương tự như đối với các thuốc có cùng hoạt chất esomeprazol, cùng chỉ định điều trị, nhóm tuổi và nhóm bệnh nhân khác nhau. Chưa xác định được sự xuất hiện tác dụng không mong muốn liên quan đến liều.

Danh sách báo cáo tác dụng không mong muốn của thuốc

Các phản ứng ngoại ý do thuốc sau đây đã được ghi nhận hay nghi ngờ trong các chương trình nghiên cứu lâm sàng của esomeprazol và theo dõi sau khi thuốc ra thị trường. Không có phản ứng nào liên quan đến liều dùng.

Các phản ứng này được xếp theo tần suất xảy ra: Rất thường gặp > 1/10; thường gặp \geq 1/100 đến < 1/10; ít gặp \geq 1/1000 đến < 1/100; hiếm gặp \geq 1/10.000 đến < 1/1000; rất hiếm gặp < 1/10.000; chưa biết (không thể dự đoán từ các dữ liệu đang có).

Rối loạn máu và hệ bạch huyết:

Hiếm gặp: Giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu.

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

Rối loạn hệ miễn dịch:

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

Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng:

Ít gặp: Phù ngoại vi.

Hiếm gặp: Giảm natri máu.

Rất hiếm gặp: Giảm magiê máu (xem mục “Cảnh báo”); giảm magiê máu nặng có thể liên quan tới giảm canxi máu. Giảm magiê máu cũng có thể dẫn đến giảm kali máu.

Rối loạn tâm thần:

Ít gặp: Mất ngủ.

Hiếm gặp: Kích động, lú lẫn, trầm cảm.

Rất hiếm gặp: Nóng nảy, ảo giác.

Rối loạn hệ thần kinh:

Thường gặp: Nhức đầu.

Ít gặp: Choáng váng, dị cảm, buồn ngủ.

Hiếm gặp: Rối loạn vị giác.

Rối loạn mắt:

Hiếm gặp: Nhìn mờ

Rối loạn tai và mê đạo:

Ít gặp: Chóng mặt.

Rối loạn hô hấp, ngược 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 Candida 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: 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: Hồng ban đa dạng, hội chứng Stevens-Johnson, hoại tử biểu bì gây độc (TEN)

Chưa biết: Lupus ban đỏ bán cấp da (Xem “Cảnh báo”)

Rối loạn cơ xương và mô liên kết:

Ít gặp: Gãy xương hông, cổ tay và cột sống (xem mục “Cảnh báo”)

Hiếm gặp: Đau khớp, đau cơ

Rất hiếm: Yếu cơ

Rối loạn thận và tiết niệu:

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

Rối loạn hệ sinh sản và tuyến vú:

Rất hiếm: Nữ hóa tuyến vú

Các rối loạn tổng quát và tại chỗ:

Hiếm gặp: Khó ở, tăng tiết mồ hôi

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Phải ngừng thuốc khi có biểu hiện ADR nặng.

10. Nên tránh dùng những thuốc hoặc thực phẩm gì khi đang dùng thuốc này?

Do ức chế bài tiết acid, esomeprazol làm tăng pH dạ dày, ảnh hưởng đến sinh khả dụng của các thuốc hấp thu phụ thuộc pH: ketoconazol, muối sắt, digoxin.

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.

Dùng đồng thời esomeprazol với voriconazol có thể làm tăng lượng thuốc esomeprazol trong máu theo thời gian hơn gấp 2 lần, xem xét ở những bệnh nhân dùng liều cao esomeprazol (240 mg/ngày) như khi điều trị hội chứng Zollinger - Ellison.

Dùng esomeprazol với các thuốc gây cảm ứng CYP2C19 và CYP3A4 như rifampin làm giảm nồng độ esomeprazol, tránh dùng đồng thời.

Có thể tăng nguy cơ hạ magnesi huyết khi dùng esomeprazol cùng các thuốc cũng gây hạ magnesi huyết như thuốc lợi tiểu thiazid hoặc lợi tiểu quai. Kiểm tra nồng độ magiê trước khi bắt đầu dùng thuốc ức chế bơm proton và định kỳ sau đó.

Atazanavir: Có thể làm thay đổi sự hấp thu khi uống atazanavir, làm giảm nồng độ thuốc này trong huyết tương, có thể làm giảm tác dụng kháng virus. Không nên dùng đồng thời thuốc ức chế bơm proton và atazanavir.

Clopidogrel: Dùng cùng thuốc ức chế bơm proton làm giảm nồng độ trong huyết tương của chất chuyển hóa có hoạt tính của clopidogrel, làm giảm tác dụng kháng tiểu cầu.

Digoxin: Hạ magnesi huyết do dùng kéo dài thuốc ức chế bơm proton làm cơ tim tăng nhạy cảm với digoxin, có thể làm tăng nguy cơ độc với tim của digoxin. Ở người bệnh đang dùng digoxin, kiểm tra nồng độ magnesi trước khi bắt đầu dùng thuốc ức chế bơm proton và định kỳ sau đó.

Sucralfat: ức chế hấp thu và làm giảm sinh khả dụng của thuốc ức chế bơm proton. Dùng các thuốc ức chế bơm proton ít nhất 30 phút trước khi dùng sucralfat.

Tacrolimus: Tăng nồng độ trong huyết thanh của tacrolimus.

Warfarin: Tăng INR và thời gian prothrombin khi dùng warfarin đồng thời với thuốc ức chế bơm proton, có thể gây chảy máu bất thường và tử vong. Theo dõi INR và thời gian prothrombin khi dùng đồng thời esomeprazol và warfarin.

Dùng đồng thời esomeprazol và clarithromycin làm tăng nồng độ esomeprazol và 14-hydroxylarithromycin trong máu.

Dùng đồng thời esomeprazol và diazepam làm giảm chuyển hóa diazepam và tăng nồng độ diazepam trong huyết tương.

11. Cần làm gì khi một lần quên không dùng thuốc:

Khi quên một hoặc nhiều lần dùng thuốc, người bệnh nên bỏ qua liều đã quên và tiếp tục dùng thuốc với liều quy định tiếp theo. Không được dùng gấp đôi để bù vào liều đã quên uống.

12. Cần bảo quản thuốc này như thế nào:

Nơi khô, nhiệt độ dưới 30⁰C, tránh ánh sáng.

13. Những dấu hiệu và triệu chứng khi dùng thuốc quá liều:

Triệu chứng quá liều:

Cho đến nay có rất ít thông tin về việc dùng quá liều có chủ đích. Các triệu chứng được mô tả có liên quan đến việc dùng liều 280 mg là các triệu chứng trên đường tiêu hóa và tình trạng mệt mỏi. Các liều đơn esomeprazol 80 mg vẫn an toàn khi dùng.

14. Cần phải làm gì khi dùng thuốc quá liều khuyến cáo:

Xử trí:

Không có thuốc giải độc đặc hiệu cho esomeprazol. Esomeprazol gắn kết mạnh với protein huyết tương. Vì vậy không dễ dàng thâm phân được. Trong trường hợp quá liều, chủ yếu điều trị triệu chứng và sử dụng các biện pháp hỗ trợ.

15. Những điều cần thận trọng khi dùng thuốc này:

15.1. Các tình trạng cần thận trọng khi dùng thuốc.

Thận trọng khi có sự xuất hiện của bất kỳ một triệu chứng báo động nào (như là giảm cân đáng kể không chủ ý, nôn tái phát, khó nuốt, nôn ra máu hay đại tiện phân đen) và khi nghi ngờ hoặc bị loét dạ dày nên loại trừ bệnh lý ác tính vì điều trị bằng NEXOMIUM 40 có thể làm giảm triệu chứng và làm chậm trễ việc chẩn đoán.

Điều trị thời gian dài:

Bệnh nhân điều trị thời gian dài (đặc biệt những người đã điều trị hơn 1 năm) nên được theo dõi thường xuyên.

Điều trị theo yêu cầu:

Bệnh nhân điều trị theo yêu cầu nên liên hệ với bác sỹ nếu có các triệu chứng thay đổi.

Diệt trừ *Helicobacter pylori*:

Khi kê toa esomeprazole để diệt trừ *Helicobacter pylori*, nên xem xét các tương tác thuốc có thể xảy ra trong phác đồ điều trị 3 thuốc. Clarithromycin là chất ức chế mạnh CYP3A4 và vì thế nên xem xét chống chỉ định và tương tác đối với clarithromycin khi dùng phác đồ 3 thuốc cho bệnh nhân đang dùng các thuốc khác chuyển hóa qua CYP3A4 như cisaprid.

Nhiễm khuẩn đường tiêu hóa:

Điều trị bằng thuốc ức chế bơm proton có thể làm tăng nhẹ nguy cơ nhiễm khuẩn đường tiêu hóa do *Salmonella* và *Campylobacter* (Xem phần "Dược lực học").

Hấp thu Vitamin B12:

Esomeprazol, cũng như các thuốc kháng axit khác, có thể làm giảm hấp thu vitamin B12 (cyanocobalamin) do sự giảm hoặc thiếu axit dịch vị. Điều này nên được cân nhắc ở những bệnh nhân có giảm dự trữ vitamin B12 hoặc có yếu tố nguy cơ giảm hấp thu vitamin B12 khi điều trị dài hạn.

Giảm magiê máu:

Đã có các báo cáo về giảm magiê máu nặng ở những bệnh nhân điều trị bằng thuốc ức chế bơm proton (PPI) như esomeprazol trong ít nhất 3 tháng, và trong đa số các trường hợp là trong 1 năm. Biểu hiện nặng của giảm magiê máu như mệt mỏi, co cứng, mê sảng, co giật, choáng váng và loạn nhịp thất có thể xảy ra nhưng khởi phát âm thầm và không được lưu tâm. Ở đa số các bệnh nhân, tình trạng giảm magiê máu được cải thiện sau khi sử dụng liệu pháp magiê thay thế và ngừng sử dụng PPI.

Đối với các bệnh nhân cần được điều trị kéo dài hoặc những bệnh nhân dùng đồng thời PPI và digoxin hoặc các thuốc khác có thể gây hạ magiê máu (ví dụ như các thuốc lợi tiểu), nhân viên y tế nên cân nhắc định lượng nồng độ magiê máu trước khi bắt đầu điều trị PPI và định kỳ theo dõi trong quá trình điều trị.

Nguy cơ gãy xương:

Khi dùng các thuốc ức chế bơm proton, đặc biệt khi dùng liều cao và kéo dài (> 1 năm), có thể làm tăng nguy cơ gãy xương chậu, xương cổ tay hoặc cột sống do loãng xương, đặc biệt ở bệnh nhân cao tuổi hoặc khi có sự hiện diện của yếu tố nguy cơ khác. Các nghiên cứu quan sát chỉ ra rằng các thuốc ức chế bơm proton có thể làm tăng tổng thể nguy cơ gãy xương khoảng 10-40%. Một phần trong mức tăng này có thể do các yếu tố nguy cơ khác. Những bệnh nhân có nguy cơ gãy xương do loãng xương nên dùng đủ calci và vitamin D, đánh giá tình trạng xương và quản lý theo hướng dẫn điều trị.

Lupus ban đỏ bán cấp (SCLE):

Các chất ức chế bơm proton thường gây ra SCLE. Nếu có tổn thương xảy ra, đặc biệt là các vùng da tiếp xúc với ánh nắng, và nếu kèm theo đau khớp, thì bệnh nhân nên tìm đến sự giúp đỡ của nhân viên y tế kịp thời và các chuyên gia chăm sóc sức khỏe nên xét xét ngừng dùng thuốc. Bệnh nhân bị SCLE sau khi điều trị trước đó với một thuốc ức chế bơm proton nào đó, có thể làm tăng nguy cơ bị SCLE với các thuốc ức chế bơm proton khác.

Kết hợp với các thuốc khác:

Không khuyến cáo dùng đồng thời esomeprazol với atazanavir (xem mục "Tương tác thuốc"). Nếu sự phối hợp atazanavir với thuốc ức chế bơm proton là không thể tránh khỏi, cần theo dõi chặt chẽ trên lâm sàng khi tăng liều atazanavir đến 400mg kết hợp với 100mg ritonavir; không nên sử dụng quá 20mg esomeprazol.

Esomeprazol là chất ức chế CYP2C19. Khi bắt đầu hay kết thúc điều trị với esomeprazol, cần xem xét nguy cơ tương tác thuốc với các thuốc chuyển hóa qua CYP2C19. Đã có ghi nhận tương tác giữa clopidogrel và omeprazol (xem mục "Tương tác thuốc"). Không rõ mối liên quan lâm sàng của tương tác này. Biện pháp thận trọng là không khuyến khích dùng đồng thời esomeprazol và clopidogrel.

Khi kê toa esomeprazol theo chế độ điều trị khi cần thiết, nên xem xét đến mối liên quan về tương tác với các thuốc khác do nồng độ esomeprazol trong huyết tương có thể thay đổi (Xem "Tương tác thuốc")

Ảnh hưởng tới các xét nghiệm:

Sự tăng nồng độ Chromogranin A (CgA) có thể can thiệp vào việc dò tìm các khối u thần kinh nội tiết. Nhằm tránh sự can thiệp này, nên tạm thời ngừng điều trị bằng esomeprazol ít nhất 5 ngày trước khi định lượng CgA (xem mục "Dược động học").

15.2. Các khuyến cáo dùng thuốc cho phụ nữ có thai và cho con bú

Thời kỳ mang thai

Chưa có đủ dữ liệu lâm sàng về việc dùng NEXOMIUM 40 MG trên phụ nữ có thai. Khi dùng hỗn hợp đồng phân racemic của omeprazol, dữ liệu trên số lượng lớn phụ nữ có thai có dùng thuốc từ các nghiên cứu dịch tễ chứng tỏ thuốc không gây dị tật hoặc độc tính trên bào thai. Các nghiên cứu về esomeprazol trên động vật không cho thấy thuốc có tác động có hại trực tiếp hay gián tiếp trên sự phát triển của phôi/thai nhi. Các nghiên cứu trên động vật với hỗn hợp racemic cũng không cho thấy có tác động có hại trực tiếp hay gián tiếp trên tình trạng mang thai, sự sinh nở hoặc sự phát triển sau sinh. Nên thận trọng khi kê toa cho phụ nữ có thai.

Một số lượng trung bình về dữ liệu có được trên phụ nữ có thai (kết quả giữa 300-1000 phụ nữ có thai) chỉ ra thuốc không gây dị tật hoặc không có độc tính trên trẻ sơ sinh/thai nhi.

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

Thời kỳ cho con bú

Chưa biết esomeprazol có bài tiết qua sữa mẹ hay không. Không có nghiên cứu nào cho thấy tác dụng của esomeprazol ảnh hưởng tới trẻ sơ sinh. Vì vậy, không nên dùng NEXOMIUM 40 trong khi cho con bú.

15.3. Ảnh hưởng của thuốc đối với công việc (Người vận hành máy móc, đang lái tàu xe, người làm việc trên cao):

Esomeprazol có ảnh hưởng nhỏ lên khả năng lái xe và vận hành máy móc. Các tác dụng phụ như chóng mặt (không phổ biến) và nhìn mờ (tỷ lệ) đã được báo cáo. Do vậy, nếu những bệnh nhân nào bị gặp phải tác dụng phụ, khuyến cáo không nên lái xe hay vận hành máy móc.

16. Khi nào cần tham vấn bác sỹ:

Khi gặp bất kỳ tác dụng không mong muốn hoặc quá liều cần đến gặp ngay bác sỹ để tham vấn.

Nếu cần thêm thông tin xin hỏi ý kiến bác sỹ hoặc dược sỹ

17. Hạn dùng:

36 tháng kể từ ngày sản xuất.

18. Tên, địa chỉ của cơ sở sản xuất:

Nhà sản xuất

Công ty Cổ phần Dược Phúc Vinh

Địa chỉ: Lô CN4-6.2 Khu công nghiệp Thạch Thất – Quốc Oai, xã Phùng Xá, huyện Thạch Thất, thành phố Hà Nội.

Điện thoại: 04.35599908 Fax: 04.35592948

Nhà phân phối

Công ty Cổ phần Dược Phúc Vinh

Địa chỉ: Lô CN4-6.2 Khu công nghiệp Thạch Thất – Quốc Oai, xã Phùng Xá, huyện Thạch Thất, thành phố Hà Nội.

Điện thoại: 04.35599908 Fax: 04.35592948

19. Ngày xem xét sửa đổi, cập nhật lại nội dung tờ hướng dẫn sử dụng thuốc

II. HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC CHO CÁN BỘ Y TẾ

1. ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC:

Nhóm dược lý: Thuốc ức chế bơm proton.

Mã ATC: A02BC05

Esomeprazol là dạng đồng phân S của omeprazol và làm giảm sự bài tiết axit dạ dày bằng cơ chế tác dụng chuyên biệt thông qua chất ức chế đặc hiệu bơm axit ở tế bào thành dạ dày. Cả hai dạng đồng phân R- và S- của omeprazol đều có tác dụng dược lực học tương tự nhau.

Cơ chế tác dụng:

Esomeprazol là một bazơ yếu và được biến đổi thành dạng có hoạt tính trong môi trường có tính axit cao tiết ra từ tế bào thành dạ dày, tại đây thuốc ức chế men $H^+K^+-ATPase$ (bơm axit) và ức chế cả sự tiết dịch nền lẫn sự tiết dịch do kích thích.

Tác dụng dược lực học:

Sau khi dùng liều uống esomeprazol 20mg và 40 mg, thuốc phát huy tác dụng trong vòng 1 giờ. Sau khi dùng lặp lại liều esomeprazol 20mg, 1 lần/ngày trong 5 ngày, nồng độ đỉnh axit sau khi kích thích bằng pentagastrin giảm 90% khi đo ở thời điểm 6-7 giờ sau khi dùng thuốc ở ngày thứ 5.

Sau 5 ngày dùng liều uống esomeprazol 40mg, độ pH trong dạ dày > 4 được duy trì trong thời gian trung bình tương ứng là 13 và 17 giờ trong vòng 24 giờ ở bệnh nhân trào ngược dạ dày thực quản có triệu chứng. Tỷ lệ bệnh nhân duy trì độ pH trong dạ dày > 4 tối thiểu trong 8, 12 và 16 giờ tương ứng là 97%, 92% và 56% đối với esomeprazol 40 mg.

Khi dùng AUC như một tham số đại diện cho nồng độ thuốc trong huyết tương, người ta đã chứng minh được có mối liên hệ giữa sự ức chế tiết axit với nồng độ thuốc và thời gian tiếp xúc.

Khi dùng esomeprazol 40mg, khoảng 78% bệnh nhân viêm thực quản do trào ngược được chữa lành sau 4 tuần và khoảng 93% được chữa lành sau 8 tuần.

Điều trị bằng esomeprazol 20mg, 2 lần/ngày và kháng sinh thích hợp trong 1 tuần đã diệt trừ *Helicobacter pylori* thành công ở khoảng 90% bệnh nhân. Sau khi điều trị trong thời gian 1 tuần, không cần dùng thêm thuốc kháng tiết axit đơn trị liệu nào để chữa lành loét và giảm triệu chứng ở bệnh nhân loét tá tràng không biến chứng.

Trong quá trình điều trị bằng thuốc kháng tiết axit dịch vị, nồng độ gastrin huyết thanh tăng đáp ứng với sự giảm acid dịch vị. Nồng độ CgA cũng tăng do sự giảm axit dịch vị. Sự tăng nồng độ CgA có thể ảnh hưởng đến việc xác định khối u nội tiết. Các báo cáo y văn chỉ ra rằng nên ngừng điều trị bằng các thuốc ức chế bơm proton ít nhất 5 ngày trước khi định lượng CgA. Nếu nồng độ CgA và gastrin không trở về bình thường sau 5 ngày, nên tiến hành định lượng lại sau 14 ngày kể từ khi dùng sử dụng esomeprazol.

Tăng số tế bào ECL có lẽ do tăng nồng độ gastrin huyết thanh đã được ghi nhận ở cả trẻ em và người lớn khi điều trị dài hạn với esomeprazol. Điều này được coi là không có ý nghĩa lâm sàng.

Sau thời gian dài điều trị bằng thuốc kháng tiết axit dịch vị, u nang tuyến đã được ghi nhận

xảy ra với tần suất xuất cao hơn. Những thay đổi này, là do ức chế bài tiết axit dịch vị, thì lành tính và có thể phục hồi được.

Giảm axit dạ dày do bất kỳ nguyên nhân nào, kể cả dùng thuốc ức chế bơm proton, làm tăng số lượng vi khuẩn trong đường tiêu hóa. Điều trị bằng thuốc ức chế bơm proton có thể làm tăng nhẹ nguy cơ nhiễm khuẩn đường tiêu hóa do *Salmonella* và *Campylobacter*, và có thể là *Clostridium difficile* trên bệnh nhân nội trú.

Trên quần thể trẻ em:

Trong một nghiên cứu trên bệnh nhi bị trào ngược dạ dày thực quản (< 1 tuổi đến 17 tuổi) được điều trị bằng PPI dài hạn, 61% số trẻ có tăng sản nhẹ tế bào ECL không có ý nghĩa lâm sàng và không phát triển viêm dạ dày teo hay khối u dạng ung thư.

2. ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC:

Hấp thu

Esomeprazol dễ bị hủy trong môi trường axit và được uống dưới dạng hạt bao tan trong ruột. Trên *in vivo* sự chuyển đổi sang dạng đồng phân R thì không đáng kể. Esomeprazol được hấp thu nhanh với nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được khoảng 1-2 giờ sau khi uống. Sinh khả dụng tuyệt đối là 64% sau khi uống liều đơn 40mg và tăng lên 89% sau khi dùng liều lặp lại 1 lần/ngày. Đối với liều esomeprazol 20mg, các trị số này tương ứng là 50% và 68%.

Thức ăn làm chậm và giảm sự hấp thu esomeprazol mặc dù điều này không ảnh hưởng đáng kể đến tác động của esomeprazol lên sự tiết axit dạ dày.

Phân bố

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

Chuyển hóa

Esomeprazol được chuyển hóa hoàn toàn qua hệ thống cytochrom P450 (CYP). Phần lớn của quá trình chuyển hóa esomeprazol phụ thuộc vào men đa hình CYP2C19, 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 sulfon, chất chuyển hóa chính trong huyết tương.

Thải trừ

Các thông số dưới đây chủ yếu phản ánh dược động học cá thể với bệnh nhân có men CYP2C19 chuyển hóa mạnh.

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 tới sự tăng tiết axit dạ dày. Khoảng 80% esomeprazol dùng đường uống được đào thải qua nước tiểu, lượng còn lại được

đào thải qua phân. Ít hơn 1% thuốc dạng không đổi được tìm thấy trong nước tiểu.

Đô tuyến tính/phi tuyến tính

Dược động học của esomeprazol đã được nghiên cứu với liều lên đến 40mg, 2 lần/ngày. Diện tích 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 phần có lẽ do sự ức chế men CYP2C19 của esomeprazol và/hoặc chất chuyển hóa sulfon.

Quần thể bệnh nhân đặc biệt:

Chuyển hóa kém

Khoảng $2,9 \pm 1,5\%$ bệnh nhân không có men chức năng CYP2C19 và được gọi là nhóm người chuyển hóa kém. Ở các cá nhân này, sự chuyển hóa của esomeprazol được xúc tác chủ yếu bởi CYP3A4. Sau khi dùng liều lặp lại esomeprazol 40mg, 1 lần/ngày, AUC trung bình ở người chuyển hóa kém cao hơn khoảng 100% so với bệnh nhân có men chức năng CYP2C19 (nhóm người chuyển hóa mạnh). Nồng độ đỉnh trung bình trong huyết tương tăng khoảng 60%. Những ghi nhận này không ảnh hưởng liều dùng esomeprazol.

Giới tính

Sau khi dùng liều đơn esomeprazol 40mg, AUC trung bình ở phụ nữ cao hơn nam giới khoảng 30%. Không ghi nhận có sự khác biệt về AUC giữa các giới tính sau khi dùng liều lặp lại 1 lần/ngày. Những ghi nhận này không ảnh hưởng đến liều lượng esomeprazol.

Suy giảm chức năng thận

Chưa có nghiên cứu nào được thực hiện trên bệnh nhân suy giảm chức năng thận. Vì thận chịu trách nhiệm trong việc bài tiết các chất chuyển hóa của esomeprazol nhưng không chịu trách nhiệm cho sự đào thải thuốc dưới dạng không đổi, người ta cho là sự chuyển hóa của esomeprazol không thay đổi ở bệnh nhân suy giảm chức năng thận.

Người cao tuổi

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

Trẻ em

Trẻ vị thành niên 12-18 tuổi

Sau khi sử dụng liều lặp lại 40mg esomeprazol, tổng nồng độ và thời gian tiếp xúc (AUC) và thời gian đạt nồng độ tối đa trong huyết tương (t_{max}) ở trẻ 12-18 tuổi tương tự như ở người lớn đối với cả hai liều esomeprazol

3. Chỉ định

NEXOMIUM 40 được chỉ định ở người lớn cho:

Bệnh trào ngược dạ dày-thực quản (GERD): Điều trị loét thực quản do trào ngược

Điều trị kéo dài sau khi đã điều trị phòng ngừa tái xuất huyết do loét dạ dày tá tràng bằng đường tĩnh mạch.

Điều trị hội chứng Zollinger Ellison.

NEXOMIUM 40 được chỉ định ở trẻ vị thành niên từ 12 tuổi trở lên cho:

Bệnh trào ngược dạ dày-thực quản (GERD): Điều trị loét thực quản do trào ngược.

4. Liều dùng và cách dùng

Liều dùng:

Người lớn:

Bệnh trào ngược dạ dày - thực quản (GERD)

- Điều trị loét thực quản do trào ngược:

Uống 40 mg, 1 lần/ngày trong 4 tuần. Nên điều trị thêm 4 tuần nữa cho bệnh nhân loét thực quản chưa được chữa lành hay vẫn có triệu chứng dai dẳng.

Điều trị kéo dài sau khi đã điều trị phòng ngừa tái xuất huyết do loét dạ dày tá tràng bằng đường tĩnh mạch:

Uống 40 mg, 1 lần/ngày trong 4 tuần sau khi đã điều trị phòng ngừa tái xuất huyết do loét dạ dày tá tràng bằng đường tĩnh mạch.

Điều trị hội chứng Zollinger - Ellison:

Liều khởi đầu khuyến cáo uống 40 mg, ngày 2 lần, 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 ở liều 80 - 160 mg mỗi ngày. Khi liều hàng ngày lớn hơn 80 mg/ngày, nên chia liều dùng làm 2 lần.

Các đối tượng đặc biệt:

Suy giảm chức năng thận:

Không cần phải giảm liều ở bệnh nhân tổn thương chức năng thận. Do ít kinh nghiệm về việc dùng thuốc ở bệnh nhân suy thận nặng, nên thận trọng khi điều trị ở các bệnh nhân này.

Suy giảm chức năng gan:

Không cần phải giảm liều ở bệnh nhân tổn thương gan ở mức độ từ nhẹ đến trung bình. Ở bệnh nhân suy gan nặng, không nên dùng quá liều tối đa 20 mg.

Người cao tuổi:

Không cần điều chỉnh liều ở người cao tuổi.

Trẻ vị thành niên từ 12 tuổi trở lên:

Bệnh trào ngược dạ dày - thực quản (GERD)

- Điều trị loét thực quản do trào ngược:

Uống 40 mg, 1 lần/ngày trong 4 tuần. Nên điều trị thêm 4 tuần nữa cho bệnh nhân loét thực quản chưa được chữa lành hay vẫn có triệu chứng dai dẳng.

Trẻ em dưới 12 tuổi:

Dạng bào chế này không thích hợp với trẻ dưới 12 tuổi.

Cách dùng:

Nên nuốt nguyên viên cùng với nước đun sôi để nguội. Không nên nhai hay nghiền nát viên.

Đối với bệnh nhân khó nuốt, có thể phân tán viên thuốc trong nửa ly nước không chứa carbonat. Không dùng các nước uống khác vì lớp bọc giúp thuốc tan trong đường ruột có thể bị hòa tan. Khuấy cho đến khi viên thuốc phân tán hoàn toàn và uống dịch phân tán chứa vi hạt này ngay lập tức hoặc trong vòng 30 phút. Tráng ly lại bằng nửa ly nước và uống. Không được nhai hoặc nghiền nát các vi hạt này.

Đối với bệnh nhân không thể nuốt được, có thể phân tán viên thuốc trong nước không chứa carbonat và dùng qua ống thông dạ dày. Cần phải lựa chọn bơm tiêm và ống thông phù hợp.

5. Chống chỉ định

Tiền sử quá mẫn với esomeprazol, phân nhóm benzimidazol, hoặc quá mẫn với bất kỳ thành phần nào của thuốc.

Không nên sử dụng esomeprazol đồng thời với *nelfinavir* (xem “Tương tác thuốc”)

6. Các trường hợp thận trọng khi dùng thuốc

6.1. Các tình trạng cần thận trọng khi dùng thuốc.

Thận trọng khi có sự xuất hiện của bất kỳ một triệu chứng báo động nào (như là giảm cân đáng kể không chủ ý, nôn tái phát, khó nuốt, nôn ra máu hay đại tiện phân đen) và khi nghi ngờ hoặc bị loét dạ dày nên loại trừ bệnh lý ác tính vì điều trị bằng NEXOMIUM 40 có thể làm giảm triệu chứng và làm chậm trễ việc chẩn đoán.

Điều trị thời gian dài:

Bệnh nhân điều trị thời gian dài (đặc biệt những người đã điều trị hơn 1 năm) nên được theo dõi thường xuyên.

Điều trị theo yêu cầu:

Bệnh nhân điều trị theo yêu cầu nên liên hệ với bác sỹ nếu có các triệu chứng thay đổi.

Diệt trừ *Helicobacter pylori*:

Khi kê toa esomeprazole để diệt trừ *Helicobacter pylori*, nên xem xét các tương tác thuốc có thể xảy ra trong phác đồ điều trị 3 thuốc. Clarithromycin là chất ức chế mạnh CYP3A4 và vì thế nên xem xét chống chỉ định và tương tác đối với clarithromycin khi dùng phác đồ 3 thuốc cho bệnh nhân đang dùng các thuốc khác chuyển hóa qua CYP3A4 như cisaprid.

Nhiễm khuẩn đường tiêu hóa:

Điều trị bằng thuốc ức chế bơm proton có thể làm tăng nhẹ nguy cơ nhiễm khuẩn đường tiêu hóa do *Salmonella* và *Campylobacter* (Xem phần "Dược lực học").

Hấp thu Vitamin B12:

Esomeprazol, cũng như các thuốc kháng axit khác, có thể làm giảm hấp thu vitamin B12 (cyanocobalamin) do sự giảm hoặc thiếu axit dịch vị. Điều này nên được cân nhắc ở những bệnh nhân có giảm dự trữ vitamin B12 hoặc có yếu tố nguy cơ giảm hấp thu vitamin B12 khi điều trị dài hạn.

Giảm magiê máu:

Đã có các báo cáo về giảm magiê máu nặng ở những bệnh nhân điều trị bằng thuốc ức chế bơm proton (PPI) như esomeprazol trong ít nhất 3 tháng, và trong đa số các trường hợp là trong 1 năm. Biểu hiện nặng của giảm magiê máu như mệt mỏi, co cứng, mê sảng, co giật, choáng váng và loạn nhịp thất có thể xảy ra nhưng khởi phát âm thầm và không được lưu tâm. Ở đa số các bệnh nhân, tình trạng giảm magiê máu được cải thiện sau khi sử dụng liệu pháp magiê thay thế và ngừng sử dụng PPI.

Đối với các bệnh nhân cần được điều trị kéo dài hoặc những bệnh nhân dùng đồng thời PPI và digoxin hoặc các thuốc khác có thể gây hạ magiê máu (ví dụ như các thuốc lợi tiểu), nhân viên y tế nên cân nhắc định lượng nồng độ magiê máu trước khi bắt đầu điều trị PPI và định kỳ theo dõi trong quá trình điều trị.

Nguy cơ gãy xương:

Khi dùng các thuốc ức chế bơm proton, đặc biệt khi dùng liều cao và kéo dài (> 1 năm), có thể làm tăng nguy cơ gãy xương chậu, xương cổ tay hoặc cột sống do loãng xương, đặc biệt ở bệnh nhân cao tuổi hoặc khi có sự hiện diện của yếu tố nguy cơ khác. Các nghiên cứu quan sát chỉ ra rằng các thuốc ức chế bơm proton có thể làm tăng tổng thể nguy cơ gãy xương khoảng 10-40%. Một phần trong mức tăng này có thể do các yếu tố nguy cơ khác. Những bệnh nhân có nguy cơ gãy xương do loãng xương nên dùng đủ calci và vitamin D, đánh giá tình trạng xương và quản lý theo hướng dẫn điều trị.

Lupus ban đỏ bán cấp (SCLE):

Các chất ức chế bơm proton thường gây ra SCLE. Nếu có tổn thương xảy ra, đặc biệt là các vùng da tiếp xúc với ánh nắng, và nếu kèm theo đau khớp, thì bệnh nhân nên tìm đến sự giúp đỡ của nhân viên y tế kịp thời và các chuyên gia chăm sóc sức khỏe nên xét nghiệm ngưng thuốc. Bệnh nhân bị SCLE sau khi điều trị trước đó với một thuốc ức chế bơm proton nào đó, có thể làm tăng nguy cơ bị SCLE với các thuốc ức chế bơm proton khác.

Kết hợp với các thuốc khác:

Không khuyến cáo dùng đồng thời esomeprazol với atazanavir (xem mục "Tương tác thuốc"). Nếu sự phối hợp atazanavir với thuốc ức chế bơm proton là không thể tránh khỏi, cần theo dõi chặt chẽ trên lâm sàng khi tăng liều atazanavir đến 400mg kết hợp với 100mg ritonavir; không nên sử dụng quá 20mg esomeprazol.

Esomeprazol là chất ức chế CYP2C19. Khi bắt đầu hay kết thúc điều trị với esomeprazol, cần xem xét nguy cơ tương tác thuốc với các thuốc chuyển hóa qua CYP2C19. Đã có ghi nhận tương tác giữa clopidogrel và omeprazol (xem mục "Tương tác thuốc"). Không rõ mối liên quan lâm sàng của tương tác này. Biện pháp thận trọng là không khuyến khích dùng đồng thời esomeprazol và clopidogrel.

Khi kê toa esomeprazol theo chế độ điều trị khi cần thiết, nên xem xét đến mối liên quan về tương tác với các thuốc khác do nồng độ esomeprazol trong huyết tương có thể thay đổi (Xem "Tương tác thuốc")

Ảnh hưởng tới các xét nghiệm:

Sự tăng nồng độ Chromogranin A (CgA) có thể can thiệp vào việc dò tìm các khối u thần kinh nội tiết. Nhằm tránh sự can thiệp này, nên tạm thời ngừng điều trị bằng esomeprazol ít nhất 5 ngày trước khi định lượng CgA (xem mục "Dược động học").

6.2. Các khuyến cáo dùng thuốc cho phụ nữ có thai và cho con bú

Thời kỳ mang thai

Chưa có đủ dữ liệu lâm sàng về việc dùng NEXOMIUM 40 trên phụ nữ có thai. Khi dùng hỗn hợp đồng phân racemic của omeprazol, dữ liệu trên số lượng lớn phụ nữ có thai có dùng thuốc từ các nghiên cứu dịch tễ chứng tỏ thuốc không gây dị tật hoặc độc tính trên bào thai. Các nghiên cứu về esomeprazol trên động vật không cho thấy thuốc có tác động có hại trực tiếp hay gián tiếp trên sự phát triển của phôi/thai nhi. Các nghiên cứu trên động vật với hỗn hợp racemic cũng không cho thấy có tác động có hại trực tiếp hay gián tiếp trên tình trạng mang thai, sự sinh nở hoặc sự phát triển sau sinh. Nên thận trọng khi kê toa cho phụ nữ có thai.

Một số lượng trung bình về dữ liệu có được trên phụ nữ có thai (kết quả giữa 300-1000 phụ nữ có thai) chỉ ra thuốc không gây dị tật hoặc không có độc tính trên trẻ sơ sinh/thai nhi.

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

Thời kỳ cho con bú

Chưa biết esomeprazol có bài tiết qua sữa mẹ hay không. Không có nghiên cứu nào cho thấy tác dụng của esomeprazol ảnh hưởng tới trẻ sơ sinh. Vì vậy, không nên dùng NEXOMIUM 40 trong khi cho con bú.

6.3. Ảnh hưởng của thuốc đối với công việc (Người vận hành máy móc, đang lái tàu xe, người làm việc trên cao):

Esomeprazol có ảnh hưởng nhỏ lên khả năng lái xe và vận hành máy móc. Các tác dụng phụ như chóng mặt (không phổ biến) và nhìn mờ (tỷ lệ) đã được báo cáo. Do vậy, nếu những bệnh nhân nào bị gặp phải tác dụng phụ, khuyến cáo không nên lái xe hay vận hành máy móc.

7. Tương tác của thuốc với các thuốc khác và các loại tương tác khác

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

Các chất ức chế men protease:

Đã có báo cáo rằng omeprazol tương tác với một số chất ức chế men protease. Chưa rõ tầm quan trọng về lâm sàng và cơ chế tác động của các tương tác đã được ghi nhận. Tăng độ pH dạ dày trong quá trình điều trị với omeprazol có thể dẫn tới thay đổi sự hấp thu của chất ức chế men protease. Cơ chế tương tác khác có thể xảy ra là thông qua sự ức chế enzym CYP2C19. Đối với atazanavir và nelfinavir, giảm nồng độ thuốc trong huyết thanh đã được ghi nhận khi dùng chung với omeprazol, do đó không khuyến cáo dùng đồng thời các thuốc này.

Ở người tình nguyện khỏe mạnh, sử dụng đồng thời omeprazol (40mg, 1 lần/ngày) và atazanavir 300mg/ritonavir 100mg làm giảm đáng kể nồng độ và thời gian tiếp xúc atazanavir (giảm AUC, C_{max} và C_{min} khoảng 75%). Tăng liều atazanavir đến 400mg đã không bù trừ tác động của omeprazol trên nồng độ và thời gian tiếp xúc atazanavir.

Dùng phối hợp với omeprazol (40mg, 1 lần/ngày) làm giảm trị số trung bình AUC, C_{max} và C_{min} của nelfinavir khoảng 36-39% và giảm khoảng 75-92% trị số trung bình AUC, C_{max} và C_{min} của chất chuyển hóa hoạt tính có tác động dược lý M8. Do 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 (Xem “Thận trọng”) và chống chỉ định sử dụng esomeprazol đồng thời với nelfinavir (Xem “Chống chỉ định”).

Đối với saquinavir (sử dụng đồng thời với ritonavir), tăng nồng độ thuốc trong huyết thanh (80-100%) khi dùng đồng thời với omeprazol (40mg, 1 lần/ngày). Điều trị với omeprazol 20mg, 1 lần/ngày, không ảnh hưởng đến sự tiếp xúc của darunavir (khi dùng đồng thời với ritonavir) và amprenavir (khi dùng đồng thời với ritonavir). Điều trị với omeprazole 20mg, 1 lần/ngày, không ảnh hưởng đến sự tiếp xúc amprenavir (sử dụng hay không sử dụng với ritonavir). Điều trị với esomeprazol 20mg, 1 lần/ngày, không ảnh hưởng đến sự tiếp xúc của amprenavir (sử dụng hay không sử dụng đồng thời với ritonavir). Điều trị với omeprazol 40mg, 1 lần/ngày không ảnh hưởng tới sự tiếp xúc của lopinavir (sử dụng đồng thời với ritonavir).

Methotrexat:

Khi dùng đồng thời các PPI, nồng độ methotrexat được báo cáo là tăng lên ở một số bệnh nhân. Khi dùng liều cao methotrexat, nên cân nhắc 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 theo dõi nồng độ tacrolimus cũng như chức năng thận (độ thanh thải creatinin) nên tăng cường thực hiện, và nếu cần thiết, có thể điều chỉnh liều tacrolimus.

Đối với những thuốc hấp thu phụ thuộc độ pH:

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

Những thuốc chuyển hóa qua CYP2C19:

Esomeprazol ức chế CYP2C19, men chính chuyển hóa esomeprazol. Do vậy, khi phối hợp esomeprazol với các thuốc chuyển hóa bằng CYP2C19 như diazepam, citalopram, imipramin, clomipramin, phenytoin..., nồng độ các thuốc này trong huyết tương có thể tăng và cần giảm liều dùng. Điều này cần được đặc biệt chú ý khi kê toa esomeprazol theo chế độ điều trị khi cần thiết.

Diazepam:

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

Phenytoin:

Khi dùng đồng thời với esomeprazol 40mg làm tăng 13% nồng độ đáy (C_{trough}) của phenytoin trong huyết tương ở bệnh nhân động kinh. Nên theo dõi nồng độ phenytoin trong huyết tương khi bắt đầu hay ngưng điều trị với esomeprazol.

Voriconazol:

Omeprazol (40mg, 1 lần/ngày) làm tăng 15% C_{max} và 41% AUC của voriconazol (một cơ chất của CYP2C19).

Cilostazol:

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

Cisaprid:

Ở người tình nguyện khỏe mạnh, khi dùng chung với 40mg 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 QT_c hơi kéo dài sau khi dùng cisaprid riêng lẻ, không bị kéo dài hơn nữa khi dùng đồng thời cisaprid với esomeprazol (xem "Cảnh báo").

Warfarin:

Khi dùng đồng thời 40mg esomeprazol ở người đang điều trị bằng warfarin trong một thử nghiệm lâm sàng đã cho thấy thời gian đông máu ở trong khoảng có thể chấp nhận. Tuy vậy, sau một thời gian lưu hành thuốc đã ghi nhận có một số rất hiếm trường hợp tăng INR đáng kể trên lâm sàng khi điều trị đồng thời hai thuốc trên. Nên theo dõi bệnh nhân khi bắt đầu và khi chấm dứt điều trị đồng thời esomeprazol với warfarin hoặc các dẫn chất khác của coumarin.

Clopidogrel:

Kết quả từ các nghiên cứu trên đối tượng khỏe mạnh đã chỉ ra tương tác Dược động học/Dược lực học (PK/PD) giữa clopidogrel (liều nạp 300 mg/liều duy trì hàng ngày 75mg) và esomeprazol (40mg uống 1 lần/ngày) dẫn đến giảm nồng độ và thời gian tiếp xúc với chất

chuyển hóa có hoạt tính của clopidogrel trung bình 40% và giảm sự ức chế tối đa kết tập tiểu cầu (gây ra bởi ADP) trung bình 14%.

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

Số liệu chưa nhất quán về biểu hiện lâm sàng của tương tác Dược động học/Dược lực học của esomeprazol trên các biến cố tim mạch chính đã được báo cáo từ các nghiên cứu quan sát và nghiên cứu lâm sàng. Nhằm mục đích thận trọng, việc dùng đồng thời clopidogrel không được khuyến khích.

Các thuốc được biết không có tương tác trên lâm sàng:

Amoxicillin, quinidin:

Esomeprazol đã được chứng tỏ là không có tác động đáng kể về lâm sàng trên dược động học của amoxicillin, quinidin.

Naproxen hoặc rofecoxib:

Những nghiên cứu ngắn hạn đánh giá việc sử dụng đồng thời esomeprazol với naproxen hay rofecoxib chưa xác định được bất cứ tương tác dược động học nào liên quan về mặt lâm sàng.

Ảnh hưởng của thuốc khác lên dược động học của esomeprazol:

Thuốc ức chế CYP2C19 và/hoặc CYP3A4:

Esomeprazol được chuyển hóa bởi CYP2C19 và CYP3A4. Khi dùng đồng thời esomeprazol với một chất ức chế CYP3A4, clarithromycin (500 mg, 2 lần/ngày) làm tăng gấp đôi diện tích dưới đường cong (AUC) của esomeprazol. Dùng đồng thời esomeprazol cùng với một chất ức chế cả hai CYP2C19 và CYP3A4 có thể làm tăng hơn 2 lần nồng độ và thời gian tiếp xúc của esomeprazol. Chất ức chế CYP2C19 và CYP3A4 voriconazol làm tăng AUC của omeprazol lên 280%. Không cần điều chỉnh liều esomeprazol thường xuyên trong những tình huống này. Tuy nhiên, sự điều chỉnh liều cần được lưu ý ở những bệnh nhân suy gan nặng hoặc điều trị lâu dài.

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.

Quần thể trẻ em:

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

8. Tác dụng không mong muốn

Tóm tắt tính an toàn của esomeprazol:

Đau đầu, đau bụng, tiêu chảy, buồn nôn là các tác dụng ngoại ý đã được ghi nhận trong các

nghiên cứu lâm sàng (và cũng được theo dõi sau khi thuốc lưu hành ra thị trường). Ngoài ra, các tác dụng không muốn xuất hiện tương tự như đối với các thuốc có cùng hoạt chất esomeprazol, cùng chỉ định điều trị, nhóm tuổi và nhóm bệnh nhân khác nhau. Chưa xác định được sự xuất hiện tác dụng không mong muốn liên quan đến liều.

Danh sách báo cáo tác dụng không mong muốn của thuốc

Các phản ứng ngoại ý do thuốc sau đây đã được ghi nhận hay nghi ngờ trong các chương trình nghiên cứu lâm sàng của esomeprazol và theo dõi sau khi thuốc ra thị trường. Không có phản ứng nào liên quan đến liều dùng.

Các phản ứng này được xếp theo tần suất xảy ra: Rất thường gặp > 1/10; thường gặp \geq 1/100 đến < 1/10; ít gặp \geq 1/1000 đến < 1/100; hiếm gặp \geq 1/10.000 đến < 1/1000; rất hiếm gặp < 1/10.000; chưa biết (không thể dự đoán từ các dữ liệu đang có).

Rối loạn máu và hệ bạch huyết:

Hiếm gặp: Giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu

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

Rối loạn hệ miễn dịch:

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

Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng:

Ít gặp: Phù ngoại biên

Hiếm gặp: Giảm natri máu

Rất hiếm gặp: Giảm magiê máu (xem mục “Cảnh báo”); giảm magiê máu nặng có thể liên quan tới giảm canxi máu. Giảm magiê máu cũng có thể dẫn đến giảm kali máu

Rối loạn tâm thần:

Ít gặp: Mất ngủ

Hiếm gặp: Kích động, lú lẫn, trầm cảm

Rất hiếm gặp: Nóng nảy, ảo giác

Rối loạn hệ thần kinh:

Thường gặp: Nhức đầu

Ít gặp: Choáng váng, dị cảm, buồn ngủ

Hiếm gặp: Rối loạn vị giác

Rối loạn mắt:

Hiếm gặp: Nhìn mờ

Rối loạn tai và mê đạo:

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 Candida 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: 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: Hồng ban đa dạng, hội chứng Stevens-Johnson, hoại tử biểu bì gây độc (TEN)

Chưa biết: Lupus ban đỏ bán cấp da (Xem “Cảnh báo”)

Rối loạn cơ xương và mô liên kết:

Ít gặp: Gãy xương hông, cổ tay và cột sống (xem mục “Cảnh báo”)

Hiếm gặp: Đau khớp, đau cơ

Rất hiếm: Yếu cơ

Rối loạn thận và tiết niệu:

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

Rối loạn hệ sinh sản và tuyến vú:

Rất hiếm: Nữ hóa tuyến vú

Các rối loạn tổng quát và tại chỗ:

Hiếm gặp: Khó ở, tăng tiết mồ hôi.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Phải ngừng thuốc khi có biểu hiện ADR nặng.

9. Quá liều và cách xử trí

Triệu chứng quá liều:

Cho đến nay có rất ít thông tin về việc dùng quá liều có chủ đích. Các triệu chứng được mô tả có liên quan đến việc dùng liều 280 mg là các triệu chứng trên đường tiêu hóa và tình trạng mệt mỏi. Các liều đơn esomeprazol 80 mg vẫn an toàn khi dùng.

Xử trí:

Không có thuốc giải độc đặc hiệu cho esomeprazol. Esomeprazol gắn kết mạnh với protein huyết tương và vì vậy không dễ dàng thẩm phân được. Trong trường hợp quá liều, chủ yếu điều trị triệu chứng và sử dụng các biện pháp hỗ trợ.

10. Hạn dùng:

36 tháng kể từ ngày sản xuất.

TU QU CỤC TRƯỞNG
P. TRƯỞNG PHÒNG
Nguyễn Thị Thu Thủy



20

Ngày 25 tháng 08 năm 2017



TRƯỞNG GIÁM ĐỐC
Đào Đình Bằng