



Mẫu hộp **Nexipraz 40**

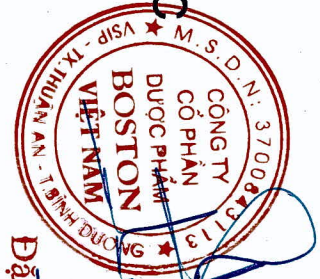
Ngày 23 tháng 05 năm 2018

Huo vt

plc 11/1/18

BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC
ĐÃ PHÊ DUYỆT
Lần đầu: 05/05/2018

Mặt trước



Dặng Minh Đức

Rx THUỐC KÉ ĐƠN
NEXIPRAZ® 40 Esomeprazol 40 mg

Mỗi viên nang cứng kháng dịch vị chứa:
Esomeprazol 40 mg
(dưới dạng vi hạt bao tan trong ruột
esomeprazol magnesi trihydrat)

Chỉ định, cách dùng, chống chỉ định và các thông tin khác: xem trong tờ hướng dẫn sử dụng thuốc kèm theo.
Bảo quản nơi khô, dưới 30°C, tránh ánh sáng

**ĐỀ XA TÀM TAY TRẺ EM
ĐỌC KỸ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG TRƯỚC KHI DÙNG**

Rx THUỐC KÉ ĐƠN
NEXIPRAZ® 40 Esomeprazol 40 mg Viên nang cứng kháng dịch vị

Tiêu chuẩn: TCCS
SDK/Reg.No. :

Thuốc uống

Hộp 5 vỉ x 7 viên nang cứng kháng dịch vị

Chủ sở hữu nhãn hiệu hàng hóa
BOSTON PHARMACEUTICAL INC., USA
Cơ sở sản xuất: CTCP DƯỢC PHẨM BOSTON VIỆT NAM
Số 43, đường số 8, KCN Việt Nam – Singapore,
phường Bình Hòa, thị xã Thuận An, tỉnh Bình Dương.

Rx THUỐC KÉ ĐƠN
NEXIPRAZ® 40 Esomeprazol 40 mg

35 viên nang cứng kháng dịch vị

▲ Qui cách: 110 x 90 x 42 mm

Thiết kế	P. KD (kiểu dáng)	P. QA (nội dung)
----------	-------------------	------------------

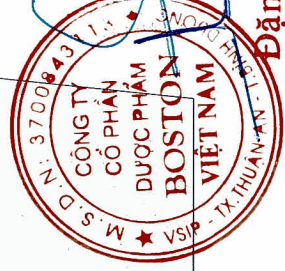




Mẫu hộp **Nexipraz 40**

Ngày 23. tháng 02. năm 2018...

Mặt sau



Đăng Minh Đức

<https://hathuocngocanh.com/>

▲ Qui cách: 110 x 90 x 42 mm

Thiết kế	P. KD (kiểu dáng)	P. QA (nội dung)



Mẫu vỉ **Nexipraz 40**

Ngày 23 tháng 03 năm 2018



22 ✓

- ▲ Qui cách: 105 x 77 mm
- ▲ Màu sắc: ● Pantone 3282C

Thiết kế	P. KD (kiểu dáng)	P. QA (nội dung)



Rx Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC NEXIPRAZ 40

Để xa tầm tay trẻ em

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

THÀNH PHẦN

Mỗi viên nang cứng kháng dịch vị chứa

Thành phần hoạt chất:

Esomeprazol.....40 mg

(dưới dạng vi hạt bao tan trong ruột esomeprazol magnesi trihydrat)

Thành phần tá dược:

Vi hạt: Mannitol, dinatri hydrophosphat, magnesi carbonat, starch, đường, hydroxy propyl methyl cellulose, methacrylicacid copolymer, natri hydroxyd, diethyl phthalat, talc, titan dioxyd, polysorbat 80.

Vỏ nang: Gelatin, titan dioxyd, erythrosin, patent blue.

Mực in: Shellac, dehydrated alcohol, isopropyl alcohol, butyl alcohol, propylen glycol, oxid sắt đen.

DẠNG BÀO CHẾ

Viên nang cứng kháng dịch vị.

Viên nang cứng số 2, thân màu trắng, có in chữ “BOSTON” màu đen, nắp màu tím, bên trong chứa vi hạt màu trắng đục đến nâu nhạt.

CHỈ ĐỊNH

Nexipraz 40 được chỉ định cho các trường hợp sau:

Người lớn:

Bệnh trào ngược dạ dày thực quản (GERD)

- Điều trị viêm xức thực quản do trào ngược.
- Điều trị dài hạn cho bệnh nhân viêm thực quản đã chữa lành để phòng ngừa tái phát.
- Điều trị triệu chứng bệnh trào ngược dạ dày – thực quản (GERD)

Kết hợp với một phác đồ kháng khuẩn thích hợp để diệt trừ Helicobacter pylori và

- Chữa lành loét tá tràng có nhiễm *Helicobacter pylori* và
- Phòng ngừa tái phát loét dạ dày – tá tràng ở bệnh nhân loét có nhiễm *Helicobacter pylori*.

Bệnh nhân cần điều trị bằng thuốc kháng viêm không steroid (NSAID) liên tục

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

SV

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.

Trẻ vị thành niên từ 12 tuổi trở lên:

Bệnh trào ngược dạ dày thực quản (GERD)

- Điều trị viêm xước thực quản do trào ngược.
- Điều trị dài hạn cho bệnh nhân viêm thực quản đã chữa lành để phòng ngừa tái phát.
- Điều trị triệu chứng bệnh trào ngược dạ dày – thực quản (GERD)

CÁCH DÙNG VÀ LIỀU DÙNG

Cách dùng

Nexipraz 40 được khuyến cáo dùng vào buổi sáng, uống nguyên viên, không được nhai hoặc nghiền.

Đối với bệnh nhân nuốt khó khăn và trẻ em có thể uống hoặc nuốt thức ăn bán rắn: Bệnh nhân có thể mở viên nang và hòa vi hạt vào một nửa cốc nước hoặc một lượng nước có tính acid yếu như nước ép cam, nước ép táo và uống ngay.

Liều dùng

Người lớn và trẻ vị thành niên từ 12 tuổi trở lên

Bệnh trào ngược dạ dày thực quản (GERD)

- Điều trị viêm xước thực quản do trào ngược: 40 mg x 1 lần/ngày trong 4 tuần. Nên điều trị thêm 4 tuần cho những bệnh nhân viêm thực quản chưa được chữa lành hay vẫn có triệu chứng dai dẳng.
- Điều trị dài hạn cho bệnh nhân viêm thực quản đã chữa lành để phòng ngừa tái phát: 20 mg, 1 lần/ngày.
- Điều trị triệu chứng bệnh trào ngược dạ dày – thực quản (GERD): 20 mg, 1 lần/ngày ở bệnh nhân không bị viêm thực quản. Nếu không kiểm soát được triệu chứng sau 4 tuần, bệnh nhân nên được thăm dò cận lâm sàng kỹ hơn để xác định chẩn đoán. Khi đã hết triệu chứng, có thể duy trì sự kiểm soát triệu chứng với liều 20 mg, 1 lần/ngày. Ở người lớn có thể sử dụng chế độ điều trị khi cần thiết với liều 20 mg, 1 lần/ngày. Ở những bệnh nhân trào ngược dạ dày thực quản (GERD) đang sử dụng NSAID có nguy cơ phát triển loét dạ dày tá tràng, không khuyến cáo kiểm soát các triệu chứng bằng chế độ điều trị khi cần thiết.

Người lớn

Kết hợp với một phác đồ kháng khuẩn thích hợp để diệt trừ Helicobacter pylori và

- Chữa lành loét tá tràng có nhiễm *Helicobacter pylori*: Esomeprazol 20 mg, amoxicillin 1 g và clarithromycin 500 mg, tất cả được dùng 2 lần/ngày trong 7 ngày.
- Phòng ngừa tái phát loét dạ dày - tá tràng ở bệnh nhân loét có nhiễm *Helicobacter pylori*: Esomeprazol 20 mg, amoxicillin 1 g và clarithromycin 500 mg, tất cả được dùng 2 lần/ngày trong 7 ngày.

Bệnh nhân cần điều trị bằng thuốc kháng viêm không steroid (NSAID) liên tục

- Chữa lành loét dạ dày do dùng thuốc NSAID: liều thông thường 20 mg, 1 lần/ngày. Thời gian điều trị là 4 – 8 tuần.
- Phòng ngừa loét dạ dày và loét tá tràng do dùng thuốc NSAID ở bệnh nhân có nguy cơ: 20 mg, 1 lần/ngày.

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

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

Trẻ vị thành niên từ 12 tuổi trở lên

Điều trị loét tá tràng do Helicobacter pylori

Khi lựa chọn liệu pháp phối hợp thích hợp, cần xem xét hướng dẫn chính thức của quốc gia, vùng và địa phương về sự đề kháng của vi khuẩn, thời gian điều trị (thông thường là 7 ngày nhưng đôi khi có thể lên tới 14 ngày), và cách dùng các thuốc kháng khuẩn thích hợp. Quá trình điều trị cần được theo dõi bởi chuyên viên y tế.

Liều dùng khuyến cáo là:

Cân nặng 30 – 40 kg: Kết hợp với hai kháng sinh: dùng đồng thời esomeprazol 20 mg, amoxicillin 750 mg và clarithromycin 7,5 mg/kg cân nặng, 2 lần/ngày trong 1 tuần.

Cân nặng trên 40 kg: Kết hợp với hai kháng sinh: dùng đồng thời esomeprazol 20 mg, amoxicillin 1 g và clarithromycin 500 mg, 2 lần/ngày trong 1 tuần.

Đối tượng đặc biệt

Trẻ em dưới 12 tuổi: Dùng dạng bào chế khác thích hợp hơn

Người suy thận: Không cần phải điều chỉnh liều lượng ở bệnh nhân suy thận. Do ít có kinh nghiệm về việc dùng thuốc ở bệnh nhân suy thận nặng nên phải thận trọng khi điều trị cho những bệnh nhân này.

Người suy gan: Không cần phải điều chỉnh liều lượng ở bệnh nhân suy gan ở mức độ nhẹ đến trung bình. Đối với bệnh nhân suy gan nặng không nên dùng quá liều tối đa là 20 mg.

Người cao tuổi: Không cần phải điều chỉnh liều lượng ở người cao tuổi.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

– Quá mẫn với esomeprazol, phân nhóm benzimidazol hay các thành phần khác trong công thức.

– Esomeprazol không nên dùng đồng thời với nelfinavir.

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

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

– Những bệnh nhân điều trị dài hạn (đặc biệt những người điều trị trên 1 năm) nên được giám sát thường xuyên.

– Bệnh nhân điều trị theo chế độ khi cần thiết nên liên hệ với bác sĩ nếu có các triệu chứng thay đổi về đặc tính. Khi kê toa esomeprazol theo chế độ điều trị 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.

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

– Điều trị bằng thuốc ức chế bơm proton (PPI) có thể dẫn đến tăng nhẹ nguy cơ nhiễm trùng đường tiêu hóa như *Salmonella* và *Campylobacter*.

– Không khuyến cáo dùng đồng thời esomeprazol với atazanavir. Nếu sự kết hợp atazanavir với một thuốc ức chế bơm proton là không tránh khỏi, nên theo dõi chặt chẽ trên lâm sàng khi tăng liều atazanavir lên 400 mg và kết hợp với 100 mg ritonavir, không nên dùng quá 20 mg esomeprazol. Esomeprazol là chất ức chế CYP2C19. Khi bắt đầu hoặc kết thúc điều trị với esomeprazol, nên xem xét khả năng tương tác với các thuốc chuyển hóa qua CYP2C19. Tương tác giữa clopidogrel và omeprazol đã được ghi nhận, tuy nhiên liên hệ với kết quả lâm sàng còn chưa chắc chắn. Do đó, để đề phòng, không nên dùng đồng thời esomeprazol và clopidogrel.

Esomeprazol, cũng như các thuốc kháng acid khác, có thể làm giảm hấp thu vitamin B12 (cyanocobalamin) do sự giảm hoặc thiếu acid 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.

– Đã có các báo cáo về giảm maginesi máu nặng ở những bệnh nhân điều trị bằng thuốc PPI như esomeprazol trong ít nhất 3 tháng, và trong đa số các trường hợp là trong 1 năm. Biểu hiện nặng của giảm maginesi máu như mệt mỏi, co cứng, mê sảng, co giật, choáng váng và loạn nhịp thất có thể xảy ra nhưng cũng có thể khởi phát âm thầm và không được lưu tâm. Ở đa số các bệnh nhân, tình trạng giảm maginesi máu được cải thiện sau khi sử dụng liệu pháp maginesi thay thế và ngưng 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 maginesi máu (như các thuốc lợi tiểu), nhân viên y tế nên cân nhắc định lượng nồng độ maginesi máu trước khi bắt đầu điều trị với PPI và định kỳ theo dõi trong quá trình điều trị.

– Nguy cơ gãy xương: Các thuốc PPI đặc biệt khi dùng liều cao và trong thời gian dài (trên 1 năm), có thể tăng nhẹ nguy cơ gãy xương hông, cổ tay, cột sống chủ yếu là ở người cao tuổi hoặc có sự hiện diện của các yếu tố nguy cơ khác. Nghiên cứu quan sát cho thấy rằng thuốc PPI có thể làm tăng nguy cơ gãy xương lên khoảng 10 – 40%. Một trường hợp có thể còn do các yếu tố nguy cơ khác. Bệnh nhân có nguy cơ bị loãng xương cần được chăm sóc theo hướng dẫn lâm sàng hiện tại và cần bổ sung 1 lượng vitamin D, canxi thích hợp.

– Lupus ban đỏ bán cấp ở da (SCLE): Việc sử dụng các thuốc PPI có liên quan đến dạng lupus ban đỏ bán cấp ở da. Nếu tổn thương xảy ra, đặc biệt là ở các khu vực da tiếp xúc với ánh nắng, và nếu đi kèm với đau khớp, bệnh nhân nên đến cơ sở y tế gần nhất để được chăm sóc và hỗ trợ, đồng thời bác sĩ điều trị nên xem xét việc ngưng sử dụng Nexipraz 40. Một bệnh nhân có tổn thương da dạng lupus ban đỏ bán cấp sau khi điều trị với một thuốc PPI có thể làm tăng nguy cơ gặp phản ứng tương tự với các thuốc PPI khác.

– Tương tác với các xét nghiệm: Sự tăng nồng độ Chromogranin A (CgA) có thể ảnh hưởng đến việc phát hiện các khối u thần kinh nội tiết. Để tránh sự can thiệp này, nên dùng điều trị với esomeprazol ít nhất là 5 ngày trước khi đo CgA.

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

Phụ nữ có thai

Chưa có đủ dữ liệu lâm sàng về việc dùng Nexipraz 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

ngiên cứu dịch tể 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. Cho nên phải thận trọng khi sử dụng esomeprazol cho phụ nữ có thai.

Phụ nữ cho con bú

Chưa biết esomeprazol có bài tiết qua sữa mẹ hay không, vì vậy không nên dùng Nexipraz 40 cho phụ nữ đang cho con bú.

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

Esomeprazol có ảnh hưởng nhẹ đến khả năng lái xe và sử dụng máy móc. Tác dụng phụ như chóng mặt (không phổ biến) và mờ mắt (hiếm) đã được báo cáo. Nếu bệnh nhân bị ảnh hưởng thì không nên lái xe hay sử dụng máy móc.

TƯƠNG TÁC, TƯƠNG Kỵ CỦA THUỐC

Tương tác của thuốc

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

Đối với những thuốc hấp thu phụ thuộc độ pH

– *Thuốc hấp thu phụ thuộc độ pH*: 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, esomeprazol có thể làm giảm sự hấp thu của các thuốc như ketoconazol, itraconazol và erlotinib hoặc tăng sự hấp thu của digoxin khi được dùng đồng thời. Dùng đồng thời esomeprazol (20 mg/ngày) và digoxin ở các đối tượng khỏe mạnh làm tăng sinh khả dụng của digoxin khoảng 10% (lên đến 30% ở 2 trên 10 đối tượng nghiên cứu). Hiếm có các báo cáo về độc tính của digoxin. Tuy nhiên, cần thận trọng khi dùng esomeprazol liều cao ở những bệnh nhân cao tuổi. Cần tăng cường theo dõi việc điều trị bằng digoxin.

– *Chất ức chế protease*: Đã có báo cáo tương tác của omeprazol với một số thuốc ức chế protease. Chưa rõ mức độ nghiêm trọng trên lâm sàng và cơ chế đằng sau những báo cáo tương tác đã được ghi nhận. Tăng pH dạ dày trong khi điều trị với omeprazol có thể dẫn tới sự thay đổi hấp thu của các thuốc ức chế protease, các tương tác khác có thể xảy ra thông qua ức chế enzym CYP2C19. Đối với atazanavir và nelfinavir, nồng độ trong huyết thanh giảm đáng kể khi dùng cùng omeprazol, do đó không khuyến cáo dùng đồng thời các thuốc này.

Ở người tình nguyện khỏe mạnh, sử dụng đồng thời omeprazol (40 mg, 1 lần/ngày) và atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg làm giảm đáng kể nồng độ và thời gian tiếp xúc atazanavir (giảm AUC, C_{max} , C_{min} khoảng 75%). Tăng liều atazanavir đến 400 mg đã không bù trừ tác động của omeprazol trên nồng độ và thời gian tiếp xúc atazanavir. Dùng phối hợp omeprazol (20 mg, 1 lần/ngày) với atazanavir 400 mg ritonavir 100 mg ở người tình nguyện khỏe mạnh làm giảm khoảng 30% nồng độ và thời gian tiếp xúc atazanavir khi so sánh với nồng độ và thời gian tiếp xúc ghi nhận trong trường hợp dùng atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg, 1 lần/ngày, mà không dùng omeprazol 20 mg, 1 lần/ngày. Dùng phối hợp với omeprazol (40 mg, 1 lần/ngày) làm giảm trị số trung bình AUC, C_{max} , C_{min} của nelfinavir khoảng 36-39% và giảm khoảng 75-92% trị số trung bình AUC, C_{max} , C_{min} của chất chuyển hóa hoạt tính có tác dụng dược lý M8.

Đối với saquinavir (dùng đồng thời với ritonavir), nồng độ trong huyết thanh tăng lên 80 – 100% khi điều trị đồng thời với omeprazol (40 mg x 1 lần/ ngày). Omeprazol và esomeprazol liều từ 20 – 40 mg x 1 lần/ ngày không có ảnh hưởng đáng kể đến sinh khả dụng và AUC của các

thuốc protease khác như darunavir, lopinavir (khi dùng đồng thời với ritonavir) và amprenavir (kể cả có hoặc không dùng đồng thời với ritonavir). Điều trị với esomeprazol 20 mg, 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 40 mg, 1 lần/ngày, không ảnh hưởng đến sự tiếp xúc của lopinavir (sử dụng đồng thời với ritonavir). Do tác dụng dược lực và các đặc tính dược động học tương tự của omeprazol và esomeprazol, không khuyến cáo sử dụng esomeprazol đồng thời với atazanavir và chống chỉ định sử dụng esomeprazol đồng thời với nelfinavir.

Thuốc được chuyển hóa qua CYP2C19

– Esomeprazol ức chế CYP2C19, enzym chính chuyển hóa esomeprazol. Vì vậy, khi esomeprazol được dùng chung với các thuốc chuyển hóa qua CYP2C19 như diazepam, citalopram, imipramin, clomipramin, phenytoin... nồng độ các thuốc này trong huyết tương có thể tăng và phải 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 30 mg làm giảm 45% độ thanh thải diazepam (một cơ chất của CYP2C19).

– *Phenytoin*: Khi dùng đồng thời với esomeprazol 40 mg làm tăng 13% nồng độ đáy 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 (40 mg, 1 lần/ngày) làm tăng 15% C_{max} và 45% AUC của voriconazol (một cơ chất của CYP2C19).

– *Warfarin*: Khi dùng đồng thời 40 mg esomeprazol ở người đang điều trị bằng warfarin trong một thử nghiệm lâm sàng cho thấy thời gian đông máu nằm trong khoảng có thể chấp nhận. Tuy nhiên, trên thực tế đã có báo cáo về một số trường hợp chỉ số INR tăng có ý nghĩa về lâm sàng khi dùng đồng thời 2 thuốc trên. Nên theo dõi bệnh nhân khi bắt đầu và khi chấm dứt sử dụng esomeprazol trên bệnh nhân đang điều trị bằng warfarin hoặc các dẫn xuất coumarin khác.

– *Cilostazol*: 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 một chất chuyển hóa có hoạt tính của nó tương ứng 29% và 69%.

– *Cisaprid*: Ở người tình nguyện khỏe mạnh, khi dùng đồng thời với 40 mg esomeprazol, AUC của cisaprid tăng lên 32% và thời gian bán thải ($t_{1/2}$) của cisaprid kéo dài thêm 31% nhưng nồng độ đỉnh cisaprid trong huyết tương tăng lên không đáng kể. Khoảng QTc hơi kéo dài sau khi dùng cisaprid riêng lẻ, không bị kéo dài hơn nữa khi dùng đồng thời esomeprazol với cisaprid.

– *Amoxicillin và quinidin*: Esomeprazol được chứng tỏ là không có tác động đáng kể về lâm sàng trên dược động học của amoxicillin và quinidin.

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

– *Clopidogrel*: Kết quả từ các nghiên cứu trên các đối tượng khỏe mạnh đã chỉ ra tương tác dược động/ dược lực (PK/PD) giữa clopidogrel (liều nạp 300 mg/ liều duy trì hằng ngày 75 mg) 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 khoảng 40% và giảm sự ức chế tối đa kết tập tiểu cầu (gây bởi ADP) khoảng 14%. Khi so sánh với clopidogrel đơn trị, phối hợp clopidogrel với esomeprazol 20 mg và aspirin 81 mg cho thấy nồng độ và thời gian tiếp xúc với chất chuyển hóa có hoạt tính của clopidogrel vẫn giảm đi khoảng 40%, tuy nhiên mức ức chế tối đa kết tập tiểu

cầu của 2 nhóm là tương đương nhau. Số liệu chưa nhất quán về biểu hiện lâm sàng của tương tác dược động/dược lực 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.

Chưa biết cơ chế

- *Methotrexat*: Khi dùng chung với các PPI, nồng độ methotrexat có thể tăng ở một số bệnh nhân. Cần phải xem xét việc tạm ngưng esomeprazol khi sử dụng methotrexat liều cao.

- *Tacrolimus*: Dùng đồng thời với esomeprazol sẽ làm tăng nồng độ của tacrolimus cần thực hiện giám sát nồng độ của tacrolimus cũng như chức năng thận (độ thanh thải creatinin) và điều chỉnh liều lượng của tacrolimus khi cần thiết.

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

- Esomeprazol được chuyển hóa bởi CYP2C19 và CYP3A4. Khi dùng đồng thời esomeprazol với một chất ức chế CYP3A4 như clarithromycin (500 mg x 2 lần/ ngày) có thể làm tăng gấp đôi AUC của esomeprazol. Dùng đồng thời esomeprazol cùng với một chất ức chế cả hai CYP2C19 và CYP3A4 có thể làm tăng hơn hai 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.

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

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 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 đưa 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 ≥ 1/100 đến < 1/10; ít gặp ≥ 1/1000 đến < 1/100; hiếm gặp ≥ 1/10.000 đến < 1/1000, rất hiếm gặp < 1/10.000; chưa biết (không thể dự đoán từ các dữ liệu đang có).

Cơ quan/mức độ	Tác dụng phụ
<i>Rối loạn máu và hệ bạch huyết</i>	
Hiếm	Giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu.
Rất hiếm	Giảm bạch cầu, giảm huyết cầu
<i>Rối loạn hệ thống miễn dịch</i>	
Hiếm	Phản ứng quá mẫn như sốt, phù mạch thần kinh, sốc phản vệ.
<i>Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng</i>	
Hiếm	Hạ natri máu
Ít gặp	Phù ngoại biên
Chưa rõ	Giảm maggesi máu, giảm maggesi máu nặng có thể liên quan đến giảm calci máu.

<i>Rối loạn tâm thần</i>	
Ít gặp	Mất ngủ
Hiếm	Kích động, lú lẫn, trầm cảm
Rất hiếm	Hung hăng, ảo giác
<i>Rối loạn thần kinh</i>	
Thường gặp	Đau đầu
Ít gặp	Chóng mặt, dị cảm, buồn ngủ
Hiếm	Rối loạn vị giác.
<i>Rối loạn mắt</i>	
Hiếm	Mờ mắt
<i>Rối loạn tai</i>	
Ít gặp	Sự chóng mặt
<i>Rối loạn hô hấp</i>	
Hiếm	Co thắt phế quản
<i>Rối loạn tiêu hóa</i>	
Thường gặp	Đau bụng, táo bón, tiêu chảy, đầy hơi, nôn, buồn nôn.
Ít gặp	Khô miệng
Hiếm	Viêm miệng, nhiễm nấm Candida đường tiêu hóa
Chưa rõ	Viêm đại tràng vi thể.
<i>Rối loạn gan mật</i>	
Ít gặp	Men gan tăng
Hiếm	Viêm gan có hoặc không có vàng da
Rất hiếm	Suy gan, bệnh não ở bệnh nhân có bệnh gan từ trước.
<i>Da và rối loạn mô dưới da</i>	
Ít gặp	Viêm da, ngứa, phát ban, nổi mề đay
Hiếm	Rụng tóc, nhạy cảm ánh sáng

Rất hiếm	Hồng ban đa dạng, hội chứng Stevens-Johnson, hoại tử biểu bì gây độc (TEN)
Chưa rõ	Lupus ban đỏ bán cấp ở da
<i>Cơ xương khớp, rối loạn mô liên kết</i>	
Ít gặp	Gãy xương hông, cổ tay hoặc cột sống.
Hiếm	Đau khớp, đau cơ
Rất hiếm	Nhược cơ.
<i>Rối loạn thận và tiết niệu</i>	
Rất hiếm	Viêm thận kẽ; ở một số bệnh nhân suy thận đã được báo cáo cùng một lúc.
<i>Rối loạn chung</i>	
Hiếm	Mệt mỏi, tăng tiết mồ hôi
<i>Hệ sinh sản</i>	
Rất hiếm	Nữ hóa tuyến vú ở nam giới

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Quá liều

Có rất ít kinh nghiệm về việc dùng thuốc quá liều có chủ ý. Các triệu chứng mô tả khi dùng liều 280 mg là triệu chứng trên đường tiêu hóa và trạng thái suy nhược. An toàn khi dùng liều duy nhất 80 mg x 1 lần/ ngày.

Cách xử trí

Chưa có thuốc giải độc đặc hiệu.

Trong bất kỳ trường hợp quá liều, nên xử lý bằng điều trị triệu chứng và biện pháp hỗ trợ.

Không dễ loại trừ bằng phương pháp thẩm tách máu do thuốc gắn kết mạnh với protein huyết tương.

ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

ATC: A02B C05.

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

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

– *Tác động lên sự tiết acid dịch vị:* Sau khi dùng liều uống esomeprazol 20 mg và 40 mg, thuốc khởi phát tác động trong vòng 1 giờ. Sau khi dùng lặp lại liều esomeprazol 20 mg, 1

lần/ngày trong 5 ngày, sự tiết acid tối đa trung bình sau khi kích thích bằng pentagestrin 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 20 mg và 40 mg, độ pH trong dạ dày > 4 đã 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 76%, 54% và 24% đối với esomeprazol 20 mg và 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 chứng minh được có mối quan hệ giữa sự ức chế tiết acid với nồng độ thuốc và thời gian tiếp xúc.

– *Tác động trị liệu của sự ức chế acid:* Khi dùng esomeprazol 40 mg, 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.

Trong một nghiên cứu ngẫu nhiên, mù đôi, đối chứng với giả dược, bệnh nhân đã chẩn đoán xác định xuất huyết tiêu hóa qua nội soi theo phân loại Forrest Ia, Ib, IIa or IIb (chiếm tỉ lệ tương ứng là 9%, 43%, 38% và 10%) được điều trị ngẫu nhiên với esomeprazol dung dịch tiêm truyền (n=375) hoặc giả dược (n=389). Sau khi điều trị nội soi để cầm máu, bệnh nhân được cho dùng giả dược hoặc được truyền tĩnh mạch liều cao 80 mg esomeprazol trong 30 phút và tiếp theo truyền tĩnh mạch liên tục 8 mg/giờ trong 72 giờ. Sau 72 giờ đầu điều trị, tất cả bệnh nhân được tiếp tục điều trị kháng tiết acid bằng esomeprazol 40 mg dạng uống, nhãn mở trong 27 ngày. Tỷ lệ tái xuất huyết xảy ra trong vòng 3 ngày là 5,9% ở nhóm được điều trị bằng esomeprazol so với giả dược là 10,3%. Vào ngày thứ 30 sau khi điều trị, tỷ lệ tái xuất huyết ở nhóm điều trị bằng esomeprazol so với giả dược là 7,7% so với 13,6%.

– *Các tác động khác có liên quan đến sự ức chế acid:* Trong quá trình điều trị bằng thuốc kháng tiết acid dịch vị, nồng độ gastrin huyết thanh tăng đáp ứng với sự giảm acid dịch vị. Nồng độ CgA cũng tăng do sự giảm acid dịch vị. Sự tăng nồng độ CgA có thể can thiệp vào sự dò tìm khối u nội tiết. Các báo cáo y văn chỉ ra rằng nên ngưng 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 điều trị bằng thuốc kháng tiết acid dịch vị đã ghi nhận sự tăng nhẹ tần suất xuất hiện nang tuyến dạ dày. Những thay đổi này, là do ức chế bài tiết acid dịch vị, thì lành tính và có thể phục hồi được.

Giảm acid dạ dày do bất kỳ nguyên nhân nào, kể cả dùng thuốc ức chế bơm proton, làm tăng số lượng vi khuẩn thường trú 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 nội trú.

Trong hai nghiên cứu dùng ranitidin như là thuốc so sánh, esomeprazol chứng tỏ có hiệu quả tốt hơn làm lành các vết loét dạ dày ở bệnh nhân đang dùng NSAID, kể cả thuốc NSAID chọn lọc trên COX-2.

Trong hai nghiên cứu có đối chứng với giả dược, esomeprazol cho thấy có hiệu quả tốt hơn trong việc ngăn ngừa loét dạ dày và tá tràng ở bệnh nhân dùng thuốc NSAID (có độ tuổi > 60 và/hoặc bị loét trước đó), kể cả thuốc NSAID chọn lọc trên COX-2.

– *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.

ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

Hấp thu

Esomeprazol dễ bị hủy trong môi trường acid và được uống dưới dạng vi hạt tan trong ruột. Esomeprazol được hấp thu nhanh, nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được khoảng 1 – 2 giờ sau khi uống. Sinh khả dụng của liều đơn 40 mg khoảng 64% và tăng lên khoảng 89% sau khi dùng liều lặp lại 1 lần/ ngày. Thức ăn làm chậm và giảm sự hấp thu esomeprazol, mặc dù điều này không ảnh hưởng đáng kể tác động của esomeprazol lên sự tiết acid dạ dày.

Phân bố

Thể tích phân bố khi nồng độ thuốc ổn định ở người khỏe mạnh là 0,22 L/kg trọng lượng cơ thể. Esomeprazol gắn kết với protein huyết tương là khoảng 97%.

Chuyển hóa

Esomeprazol được chuyển hóa hoàn toàn qua hệ thống cytochrom P450 (CYP). Esomeprazol được chuyển hóa chủ yếu nhờ CYP2C19 thành các chất chuyển hóa hydroxy và desmethyl không còn hoạt tính. Phần còn lại được chuyển hóa phụ thuộc vào CYP3A4, tạo thành esomeprazol sulfon, là chất chuyển hóa chính trong huyết tương.

Thải trừ

Tổng độ thanh thải huyết tương khoảng 17 L/ giờ sau khi dùng liều duy nhất và khoảng 19 L/ giờ sau khi dùng liều lặp lại. Thời gian bán thải trong huyết tương là khoảng 1,3 giờ sau khi lặp lại liều 1 lần/ ngày. Esomeprazol được thải trừ hoàn toàn khỏi huyết tương giữa các liều và không có khuynh hướng tích lũy khi dùng 1 lần/ ngày. Khoảng 80% liều uống được thải trừ dưới dạng các chất chuyển hóa qua nước tiểu, phần còn lại được thải trừ qua phân. Dưới 1% thuốc được thải trừ qua nước tiểu dưới dạng không đổi.

Dược động học của esomeprazol đã được nghiên cứu với liều lên đến 40 mg, 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 liều sau khi dùng liều lặp lại. Sự phụ thuộc vào thời gian và liều dùng này là do sự giảm chuyển hóa ở giai đoạn đầu qua gan và giảm độ thanh thải toàn thân có lẽ do sự ức chế men CYP2C19 của esomeprazol và/hoặc chất chuyển hóa sulphon.

Nhóm bệnh nhân đặc biệt:

– *Chuyển hóa kém do thiếu CYP2C19:* Khoảng $2,9 \pm 1,5\%$ bệnh nhân không có men chức năng CYP2C19 và được coi là nhóm người chuyển hóa kém. Ở những người này, chuyển hóa của esomeprazol được xúc tác chủ yếu bởi CYP3A4. Sau khi dùng liều lặp lại esomeprazol 40 mg, 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%. Tuy nhiên, những ghi nhận này không liên quan đến liều lượng esomeprazol.

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

– *Suy gan:* Sự chuyển hóa esomeprazol sẽ suy giảm ở những bệnh nhân rối loạn chức năng gan từ nhẹ đến vừa. Tỷ lệ trao đổi chất giảm ở những bệnh nhân suy gan nặng sẽ làm tăng gấp đôi AUC của thuốc. Vì vậy, không nên dùng quá 20 mg/ ngày ở những bệnh nhân suy gan nặng. Esomeprazol hoặc các chất chuyển hóa của thuốc không có xu hướng tích lũy với liều 1 lần/ ngày.

– *Suy thận:* Chưa có nghiên cứu được thực hiện ở bệnh nhân suy thận. Vì thận chỉ chịu trách nhiệm đào thải cho các chất chuyển hóa của esomeprazol mà không cho hợp chất gốc, do đó có thể cho rằng sự chuyển hóa của esomeprazol không bị thay đổi ở bệnh nhân suy thận.

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

– *Trẻ vị thành niên 12 – 18 tuổi:* Sau khi sử dụng liều lặp lại 20 mg và 40 mg esomeprazol, 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.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

Ép vi bầm Al/Al. Hộp 05 vỉ x 07 viên nang cứng kháng dịch vị.

ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN

Bảo quản nơi khô, dưới 30°C, tránh ánh sáng.

HẠN DÙNG

36 tháng kể từ ngày sản xuất. Không dùng thuốc quá thời hạn sử dụng.

TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG CỦA THUỐC

Theo TCCS

TÊN, ĐỊA CHỈ CỦA CƠ SỞ SẢN XUẤT

Tên cơ sở sản xuất: CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM BOSTON VIỆT NAM.

Địa chỉ: Số 43, Đường số 8, KCN Việt Nam - Singapore, phường Bình Hòa, thị xã Thuận An, tỉnh Bình Dương, Việt Nam.

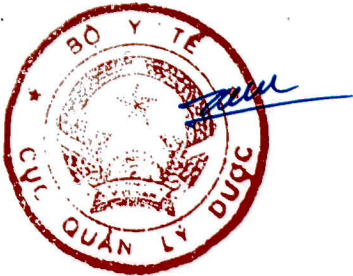
Điện thoại: 02743 769 606

Fax: 02743 769 601

Email: boston@bostonpharma.com.vn.

Bình Dương, ngày 23 tháng 03 năm 2018

PHÓ TỔNG GIÁM ĐỐC CÔNG TY ĐĂNG KÝ



TUQ.CỤC TRƯỞNG
P.TRƯỞNG PHÒNG
Nguyễn Ngọc Anh



DS. ĐẠNG MINH ĐỨC

