

BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC
ĐÃ PHÊ DUYỆT

Lần đầu: 3/11/16

Mfg. Lic. No. : 235 & 460 D. A. R. No. : 321-62-34 Visa No. : VN-####-##	Mfg. Lic. No. : 235 & 460 D. A. R. No. : 321-62-34 Visa No. : VN-####-##
Esomaxcare 40 Tablet Esomeprazole Enteric Coated Tablet 40 mg Each enteric coated tablet contains: Esomeprazole magnesium dihydrate equivalent to Esomeprazole ... 40mg Manufactured by: SQUARE PHARMACEUTICALS LTD. Kaliakoir, Gazipur, Bangladesh.	Esomaxcare 40 Tablet Esomeprazole Enteric Coated Tablet 40 mg Each enteric coated tablet contains: Esomeprazole magnesium dihydrate equivalent to Esomeprazole ... 40mg Manufactured by: SQUARE PHARMACEUTICALS LTD. Kaliakoir, Gazipur, Bangladesh.
SQUARE	SQUARE

Batch No. (Số lô SX)
Exp. Date (Hạn dùng)

Handwritten signature



Rx Prescription Drug.

3 x 10 Tablets

Esomaxcare 40 Tablet

Esomeprazole Enteric Coated Tablet 40 mg

Composition : Each enteric coated tablet contains:
Esomeprazole magnesium dihydrate equivalent to Esomeprazole 40mg

Dosage: As directed by the physician

Indication, Contraindication, Precautions, Side effects and other information:
Please see the leaflet inside

Storage condition:
Store in a cool dry place, below 30°C.
Protect from light!

Specification: In-house
KEEP OUT OF REACH OF CHILDREN
READ LEAFLET CAREFULLY BEFORE USE.

Mfg. Lic. No. : 235 & 460
D. A. R. No. : 321-62-34

Manufactured by:
SQUARE PHARMACEUTICALS LTD.
Kaliakoir, Gazipur, Bangladesh.

Rx Thuốc bán theo đơn.

Hộp 3 vỉ x 10 viên

Esomaxcare 40 Tablet

Viên nén bao tan trong ruột Esomeprazol 40 mg

Thành phần: Mỗi viên nén bao tan trong ruột có chứa
Esomeprazol magnesium dihydrat 40mg

Liều lượng: Theo chỉ dẫn của thầy thuốc.

Chỉ định, chống chỉ định, khuyến cáo, tác dụng ngoại ý và các thông tin khác:
Xin xem tờ hướng dẫn trong hộp

Bảo quản: Bảo quản dưới 30°C, nơi khô mát
Tránh ánh sáng.

Tiêu chuẩn: Nhà sản xuất
ĐỂ THUỐC XA TÂM TAY TRẺ EM
ĐỌC KỸ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG TRƯỚC
KHI DÙNG

Visa No (Số ĐK): VN-####-##
Batch No (Số lô SX): ####-##
Mfg Date (Ngày SX): dd/mm/yyyy
Exp Date (Hạn dùng): dd/mm/yyyy

ĐNNK: Địa chỉ: _____

Sản xuất bởi:
SQUARE PHARMACEUTICALS LTD.
Kaliakoir, Gazipur, Bangladesh.

Esomaxcare 40 Tablet
Esomeprazole Enteric Coated Tablet 40 mg

26/95



Rx Thuốc bán theo đơn

ESOMAXCARE 40 TABLET
 (Viên nén bao tan trong ruột esomeprazol 40 mg)

*Chỉ sử dụng thuốc này theo đơn của bác sĩ.
 Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.
 Hãy tham khảo ý kiến bác sĩ để có thêm thông tin.
 Không dùng quá liều đã được chỉ định.
 Xin thông báo cho bác sĩ biết các tác dụng không mong muốn trong quá trình sử dụng.
 Không sử dụng thuốc đã quá hạn dùng.
 Để thuốc ngoài tầm với của trẻ em.*

THÀNH PHẦN:

Mỗi viên nén bao tan trong ruột có chứa:
Hoạt chất: esomeprazol magnesi dihydrat tương đương esomeprazol.....40 mg
Tá dược: cellulose vi tinh thể (Avicel PH 101), povidon (K 30), silic keo khan, natri starch glycolat, magnesi stearat, isopropyl alcohol*, Opadry-OY-S-3892 trắng, Eudragit L-30 D-55, triethyl citrat, talc tinh chế, methanol*, dichloromethan*, nước tinh khiết*.

* Bay hơi trong quá trình sản xuất, không tham gia vào thành phần cuối của viên.

ĐƯỢC LỰC HỌC:

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

Vị trí và cơ chế tác động

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

Tác động lên sự tiết axit dịch vị

Sau khi dùng liều uống esomeprazol 20mg và 40mg, thuốc khởi phát tác động trong vòng 1 giờ. Sau khi dùng lặp lại liều esomeprazol 20mg, 1 lần/ngày trong 5 ngày, sự tiết axit tối đa trung bình 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 20mg và 40mg, 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 20mg và 97%, 92% và 56% đối với esomeprazol 40 mg.

Khi dùng AUC như là 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.

Tác động trị liệu của sự ức chế axit

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 diệt trừ trong 1 tuần, không cần dùng thêm thuốc kháng tiết axit đơn trị liệu để chữa lành loét và giảm triệu chứng ở bệnh nhân loét tá tràng không biến chứng.

Trong một nghiên cứu lâm sàng 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 hay 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 80mg esomeprazol trong 30 phút và tiếp theo truyền tĩnh mạch liên tục 8mg/giờ trong 72 giờ. Sau 72 giờ đầu điều trị, tất cả bệnh nhân được tiếp tục điều trị kháng tiết axit bằng esomeprazol 40mg dạng uống, nhân 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 nhóm 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 axit

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 can thiệp vào sự dò tìm 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 dừng 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 đã ghi nhận sự tăng nhẹ tần suất xuất hiện nang tuyến dạ dày. 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 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 nhân nội trú.

Hiệu quả lâm sàng

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.

ĐƯỢC ĐỘNG HỌC:

Hấp thu

Esomeprazol dễ bị hủy trong môi trường axit và được uống dưới dạng hạt tan trong ruột. Trên động vật (*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. Độ 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 chính của quá trình chuyển hóa esomeprazol phụ thuộc vào men CYP2C19 đa hình thái, tạo thành các

chất chuyển hóa hydroxy và desmethyl của esomeprazol. Phần còn lại của quá trình chuyển hóa phụ thuộc vào một chất đồng dạng đặc hiệu khác, CYP3A4, tạo thành esomeprazol sulfon, chất chuyển hóa chính trong huyết tương.

Thải trừ

Các tham số dưới đây chủ yếu phản ánh được động học ở những cá nhân có men chức năng CYP2C19, là nhóm người chuyển hóa mạnh.

Tổng độ thanh thải huyết tương khoảng 17 L/giờ sau khi dùng liều đơn và khoảng 9 L/giờ sau khi dùng liều lặp lại.

Thời gian bán thải trong huyết tương khoảng 1,3 giờ sau khi dùng liều lặp lại 1 lần/ngày. Dược động học của esomeprazol đã được nghiên cứu với liều lên đến 40mg, 2 lần/ngày.

Các chất chuyển hóa chính của esomeprazol không ảnh hưởng đến sự tiết axit dạ dày. Khoảng 80% esomeprazol liều uống được bài tiết qua nước tiểu dưới dạng các chất chuyển hóa, phần còn lại qua phân. Ít hơn 1% thuốc dạng không đổi được tìm thấy trong nước tiểu.

Tuyến tính/không tuyến tính

Diện tích vùng dưới đường cong biểu diễn nồng độ trong huyết tương theo thời gian (AUC) tăng lên sau khi dùng lặp lại esomeprazol. Sự tăng này phụ thuộc theo liều và tỷ lệ gia tăng AUC nhiều hơn tỷ lệ tăng liều sau khi dùng liều lặp lại. Sự phụ thuộc vào thời gian và liều dùng này là do sự giảm chuyển hóa ở giai đoạn đầu qua gan và giảm độ thanh thải toàn thân có lẽ do sự ức chế men CYP2C19 của esomeprazol và/hoặc chất chuyển hóa sulfon. 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 nhóm bệnh nhân đặc biệt

Các đối tượng chuyển hóa kém

Khoảng 2,9 ± 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 gan

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

Suy thận

Chưa có nghiên cứu nào được thực hiện trên bệnh nhân 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 20mg và 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.

CHỈ ĐỊNH:

*** Người lớn:**

Viên nén Esomaxcare 40 được chỉ định cho các trường hợp:

- *Bệnh trào ngược dạ dày-thực quản (GERD)*
- Điều trị viêm xuróc thực quản do trào ngược
- *Kết hợp với một phác đồ kháng khuẩn thích hợp để diệt trừ Helicobacter pylori*
- *Phòng ngừa và điều trị loét dạ dày và loét tá tràng do dùng thuốc NSAID*
- *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 12-18 tuổi:**

- *Bệnh trào ngược dạ dày thực quản (GERD)*
- Điều trị viêm xuróc thực quản do trào ngược

LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG:

Thuốc dùng đường uống. Dùng theo sự chỉ dẫn của bác sĩ điều trị.

Viên nén esomeprazol nên được uống trước bữa ăn ít nhất là 1 giờ.

Thời gian dùng thuốc ức chế bơm proton phải căn cứ vào mức độ an toàn và hiệu quả điều trị với chỉ định và liều dùng theo như hướng dẫn sử dụng.

Liều dùng cho người lớn:

Điều trị bệnh trào ngược dạ dày - thực quản:

- Điều trị viêm xuróc thực quản do trào ngược

Uống mỗi ngày một viên 40 mg trong 4 tuần, có thể uống thêm 4 tuần nữa nếu các triệu chứng chưa khỏi hoàn toàn.

Điều trị loét dạ dày - tá tràng có Helicobacter pylori:

Esomeprazol là một thành phần trong phác đồ điều trị cùng với kháng sinh, ví dụ phác đồ 3 thuốc (cùng với amoxicilin và clarithromycin). Uống esomeprazol mỗi lần 20 mg, ngày 2 lần trong 7 ngày, hoặc mỗi ngày một lần 40 mg trong 10 ngày. (Amoxicilin mỗi lần 1,0 g, ngày 2 lần và clarithromycin mỗi lần 500 mg, ngày 2 lần trong 7 hay 10 ngày).

Điều trị loét dạ dày do dùng thuốc chống viêm không steroid:

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

Liều dùng cho trẻ 12-18 tuổi:

Điều trị trào ngược dạ dày thực quản: Uống mỗi ngày một viên 40 mg trong 4 tuần, có thể uống thêm 4 tuần nữa nếu các triệu chứng chưa khỏi hoàn toàn.

Không dùng thuốc cho trẻ em dưới 12 tuổi.

Người tổn thương chức năng thận:

Không cần phải điều chỉnh 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.

Người tổn thương chức năng gan:

Không cần phải điều chỉnh 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 esomeprazol.

Người cao tuổi:

Không cần điều chỉnh liều ở người cao tuổi.

Ghi chú: với những liều 20 mg thì dạng bào chế viên nén 40 mg không phù hợp để chia liều. Tham khảo thêm dạng bào chế viên nén bao tan trong ruột 20 mg.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH:

Mẫn cảm với esomeprazol, các benzimidazol hoặc bất kỳ thành phần nào của thuốc.

Không phối hợp với nelfinavir, atazanavir.

KHUYẾN CÁO VÀ THẬN TRỌNG:

Khi có sự hiện diện 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 esomeprazol 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 chế độ khi cần thiết

Bệnh nhân điều trị theo chế độ khi cần thiết nên liên hệ với bác sỹ nếu có các triệu chứng thay đổi về đặc tính.

Diệt trừ *Helicobacter pylori*

Khi kê đơn 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 trùng 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*.

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, cơ cứng, mê sảng, cơ 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

Các thuốc ức chế bơm proton, đặc biệt khi dùng liều cao và trong thời gian dài (> 1 năm), có thể làm tăng nhẹ nguy cơ gãy xương hông, xương cổ tay và cột sống, đặc biệt ở bệnh nhân cao tuổi hoặc khi có sự hiện diện của 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. Bệnh nhân có nguy cơ loãng xương nên được chăm sóc theo các hướng dẫn lâm sàng hiện hành và nên được bổ sung một lượng vitamin D và calcium thích hợp.

Lupus ban đỏ da bán cấp (SCLE)

Các thuốc ức chế bơm proton có liên quan đến các trường hợp rất thường xuyên của SCLE. Nếu tổn thương xảy ra, đặc biệt ở vùng da tiếp xúc với ánh sáng, và nếu kết hợp cùng với đau khớp, bệnh nhân nên tìm kiếm sự trợ giúp y tế và chăm sóc sức khỏe đặc biệt và nên xem xét dùng esomeprazol. SCLE sau khi điều trị với thuốc ức chế bơm proton trước có thể làm tăng rủi ro của SCLE với thuốc ức chế bơm proton sau đó.

Kết hợp với các thuốc khác

Không khuyến cáo dùng đồng thời esomeprazol với atazanavir. 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. Không rõ mối liên quan lâm sàng của tương tác này. Như là một biện pháp thận trọng, không khuyến khích dùng đồng thời esomeprazol và clopidogrel.

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. Nhằm tránh sự can thiệp này, nên tạm thời ngừng điều trị bằng esomeprazol ít nhất năm ngày trước khi định lượng CgA.

ẢNH HƯỞNG ĐẾN KHẢ NĂNG LÁI XE HOẶC VẬN HÀNH MÁY MÓC:

Không ghi nhận được bất kỳ tác động nào.

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

Cần thận trọng do esomeprazol có thể gây tác dụng ngoại ý như nhức đầu, choáng váng.

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

Thời kỳ mang thai

Chưa có đủ dữ liệu lâm sàng về việc dùng esomeprazol 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.

Thời kỳ cho con bú

Chưa biết esomeprazol có tiết qua sữa mẹ hay không. Không có nghiên cứu nào trên phụ nữ cho con bú được thực hiện. Vì vậy, không nên dùng esomeprazol trong khi cho con bú.

TƯƠNG TÁC THUỐC:

Tác động của esomeprazol trên dược động học của các thuốc khác

Các thuốc ức chế 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 omeprazol (20mg, 1 lần/ngày) với atazanavir 400mg/ritonavir 100mg 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

300mg/ritonavir 100mg, 1 lần/ngày mà không dùng omeprazol 20mg, 1 lần/ngày. Dùng phối hợp với omeprazol (40mg, 1 lần/ngày) làm giảm trị số trung bình AUC, C_{max} và C_{min} của 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 và chống chỉ định sử dụng esomeprazol đồng thời với nelfinavir.

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. Nên theo dõi sự tăng nồng độ tacrolimus cũng như chức năng thận (độ thanh thải creatinin), và điều chỉnh liều tacrolimus nếu cần thiết.

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 esomeprazol được dùng chung 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 (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 45% 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, 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 QTc 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/Dược lực (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/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.

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, 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 các thuốc khác trên dược động học của esomeprazole

Các chất 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 hai lần nồng độ và thời gian tiếp xúc của esomeprazol. Chất ức chế CYP2C19 và CYP3A4 voriconazol làm tăng AUC của esomeprazol 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 chất cảm ứng CYP2C19 và/hoặc CYP3A4

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

Trẻ em

Các nghiên cứu về tương tác thuốc đã thực hiện chỉ được tiến hành ở người lớn.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN:

Tóm tắt dữ liệu về an toàn:

Tác dụng không mong muốn phổ biến nhất bao gồm: đau đầu, đau bụng, tiêu chảy và buồn nôn (kể cả các nghiên cứu hậu mãi). Đặc tính về an toàn là tương tự nhau giữa các thuốc, các chỉ

định, nhóm tuổi và các quần thể bệnh nhân. Không có mối liên quan giữa tác dụng không mong muốn và liều lượng.

Danh sách các tác dụng không mong muốn:

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: Nóng này, ảo giác.

+ *Rối loạn hệ thần kinh*

Thường gặp: Nhức đầu.

Ít gặp: Choáng váng, dị cảm, ngủ gà.

Hiếm gặp: Rối loạn vị giác.

+ *Rối loạn mắt*

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).

+ *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: Khó ở, tăng tiết mồ hôi.

QUÁ LIỀU VÀ XỬ TRÍ

Cho đến nay có rất ít kinh nghiệm về việc dùng quá liều có chủ đích. Các triệu chứng được mô tả có liên quan đến việc dùng liều 280mg là các triệu chứng trên đường tiêu hóa và tình trạng mệt mỏi. Các liều đơn esomeprazol 80mg vẫn an toàn khi dùng. Chưa có chất giải độc đặc hiệu. Esomeprazol gắn kết mạnh với protein huyết tương và vì vậy không dễ dàng thẩm phân được. Trong trường hợp quá liều, nên điều trị triệu chứng và sử dụng các biện pháp hỗ trợ tổng quát.

TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG:

Nhà sản xuất.

HẠN DÙNG:

24 tháng kể từ ngày sản xuất.

Số lô sản xuất (*Batch No.*), ngày sản xuất (*Mfg. date*), hạn dùng (*Exp. date*): xin xem trên nhãn hộp và vỉ.

BẢO QUẢN:

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

DẠNG BÀO CHẾ VÀ QUY CÁCH ĐÓNG GÓI:

Hộp 3 vỉ x 10 viên nén bao tan trong ruột.

Cơ sở sản xuất:

SQUARE PHARMACEUTICALS LTD.

Kaliakoir, Gazipur, Bangladesh.

Ngày xem xét lại tờ hướng dẫn sử dụng: **20/07/2016.**



TUQ. CỤC TRƯỞNG
P.TRƯỞNG PHÒNG
Nguyễn Huy Hùng