


**BỘ Y TẾ**  
**CỤC QUẢN LÝ DƯỢC**  
**ĐÃ PHÊ DUYỆT**

Lần đầu: 12/6/2019

34/86


**10 mg**  
Sachets  
10  
6%





Gastro-resistant Granules for Oral Suspension

NEXIUM<sup>®</sup> 10 mg



28 Sachets

**Rx - Thuốc bán theo đơn**  
**NEXIUM<sup>®</sup> 10 mg**

Mỗi gói chứa esomeprazole magnesium trihydrate tương ứng với 10 mg esomeprazole.

Cốm kháng dịch dạ dày dùng để pha hỗn dịch uống.

Hộp 28 gói x 3043 mg.


Chỉ định, cách dùng, chống chỉ định và những thông tin khác: xin đọc tờ Hướng Dẫn Sử Dụng Thuốc.

Bảo quản ở nhiệt độ không quá 30°C. Bảo quản trong bao bì gốc.


**ĐỂ XA TẦM TAY TRẺ EM.**  
**ĐỌC KỸ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG TRƯỚC KHI DÙNG.**

Sản xuất bởi **AstraZeneca AB** tại SE-151 85 Södertälje, Thụy Điển.  
 SĐK: XX-XXXX-XX  
 Số lô SX, NSX, HD: xem "LOT", "MAN", "EXP" trên bao bì.

DNK: CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC LIỆU TW2  
 24 Nguyễn Thị Nghĩa, Q1 - Tp Hồ Chí Minh

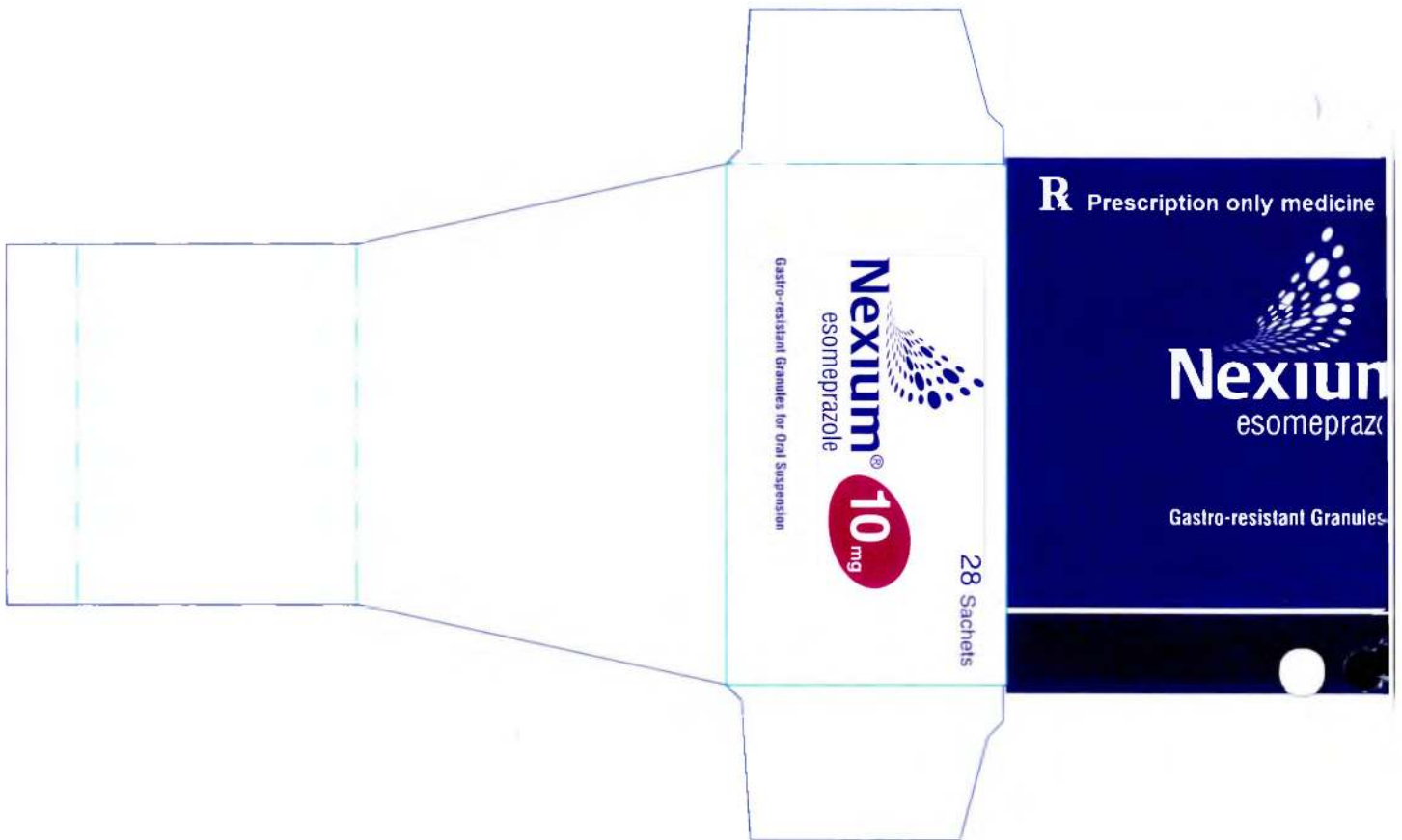


LOT      XXXX  
 MAN. ► DD/MM/YY  
 EXP.    DD/MM/YY

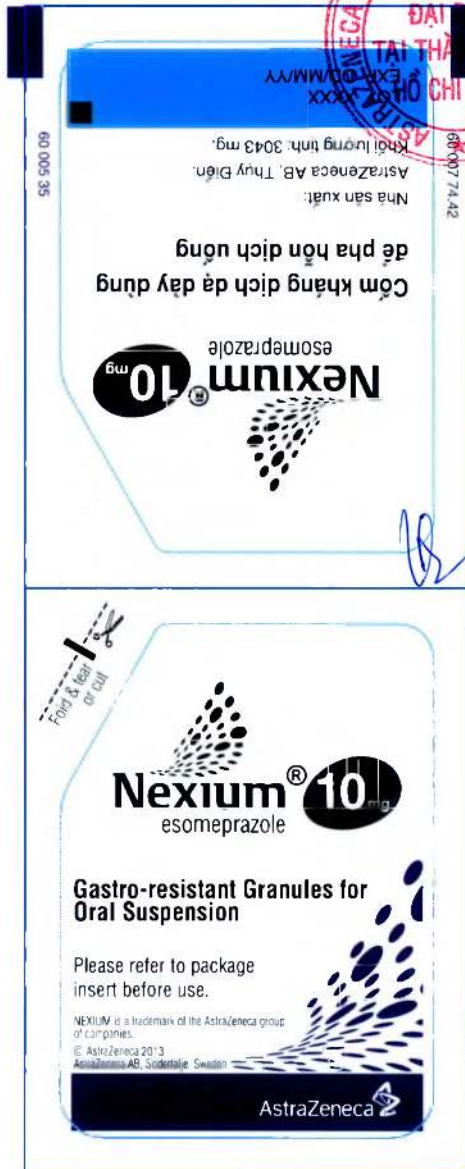


ĐẠI DIỆN  
 TẠI THÀNH PHỐ  
 HỒ CHÍ MINH  
 SINGAPORE  
 ASTRAZENECA

PRODUCT: NE:  
Box of 28 s  
CARTO  
Scale: 5



PRODUCT: NEXIUM 10mg  
Box of 28 sachets  
SACHET FOIL  
Scale: 100%



Rx

# NEXIUM®

*esomeprazol*

**Cốm kháng dịch dạ dày để pha hỗn dịch uống 10 mg**

## THÀNH PHẦN VÀ HẸM LƯỢNG

Mỗi gói chứa: 10 mg esomeprazol (dưới dạng maggesi trihydrat).

Tá dược: xem phần "Tá dược."

## DẠNG BẢO CHẾ

Cốm kháng dịch dạ dày để pha hỗn dịch uống

Cốm mịn màu vàng nhạt. Có thể thấy các hạt màu hơi nâu.

## CHỈ ĐỊNH ĐIỀU TRỊ

NEXIUM hỗn dịch uống được chỉ định chính cho:

### Trẻ em từ 1-11 tuổi

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

- Điều trị viêm xước thực quản do trào ngược được xác định bằng nội soi
- Điều trị triệu chứng bệnh trào ngược dạ dày-thực quản (GERD)

### Trẻ em từ 4 tuổi trở lên

Kết hợp với kháng sinh trong điều trị loét tá tràng do *Helicobacter pylori*.

NEXIUM hỗn dịch uống cũng có thể dùng được cho những bệnh nhân nuốt khó dịch phân tán của viên nén NEXIUM kháng dịch dạ dày. Đối với những chỉ định cho những bệnh nhân từ 12 tuổi trở lên xin xem thông tin kê toa của NEXIUM viên nén kháng dịch dạ dày.

## LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH SỬ DỤNG

### Liều lượng

#### Sử dụng ở trẻ em

Trẻ em từ 1-11 tuổi, cân nặng  $\geq 10\text{kg}$

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

- Điều trị viêm xước thực quản do trào ngược được xác định bằng nội soi  
Cân nặng  $\geq 10$  đến  $< 20$  kg: 10 mg 1 lần/ngày trong 8 tuần.  
Cân nặng  $\geq 20$  kg: 10 mg hoặc 20 mg 1 lần/ngày trong 8 tuần.
- Điều trị triệu chứng bệnh trào ngược dạ dày-thực quản (GERD):  
10 mg, 1 lần/ngày, trong 8 tuần.



Liều >1 mg/kg/ngày chưa được nghiên cứu.

Trẻ em từ 4 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 cán bộ y tế.

Liều dùng khuyến cáo là:

Cân nặng	Liều dùng
< 30 kg	Kết hợp với hai kháng sinh: dùng đồng thời NEXIUM 10 mg, amoxicillin 25 mg/kg cân nặng và clarithromycin 7,5 mg/kg cân nặng, 2 lần/ngày trong 1 tuần.
30 - 40 kg	Kết hợp với hai kháng sinh: dùng đồng thời NEXIUM 20 mg, amoxicillin 750 mg và clarithromycin 7,5 mg/kg cân nặng, 2 lần/ngày trong 1 tuần.
> 40 kg	Kết hợp với hai kháng sinh: dùng đồng thời NEXIUM 20 mg, amoxicillin 1 g và clarithromycin 500 mg, 2 lần/ngày trong 1 tuần.

Trẻ em dưới 1 tuổi

Kinh nghiệm điều trị với esomeprazol ở trẻ < 1 tuổi còn hạn chế do đó không khuyến cáo sử dụng thuốc cho nhóm tuổi này (xem mục "Đặc tính Dược lực học")

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

Liều dùng ở những bệnh nhân từ 12 tuổi trở lên xin xem thông tin kê toa của NEXIUM MUPS viên nén kháng dịch dạ dày.

**Đối tượng dân số đặc biệt**

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 (Xem "Đặc Tính Dược Động Học").

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 ≥ 12 tuổi suy gan nặng, không nên dùng quá liều tối đa là 20 mg NEXIUM. Ở trẻ 1-11 tuổi suy gan nặng, không nên dùng quá liều tối đa là 10 mg (Xem "Đặc Tính Dược Động Học").

**Cách dùng**

Đối với liều 10 mg: cho toàn bộ lượng thuốc trong gói 10 mg vào ly chứa khoảng 15 mL nước. Đối với liều 20 mg: cho toàn bộ lượng thuốc trong 2 gói 10 mg vào ly chứa khoảng 30 mL nước. Khuấy đều cho đến khi cốm phân tán hết và để vài phút cho đặc lại. Khuấy lại và

uống trong vòng 30 phút. Không được nhai hoặc nghiền nát cốm. Tráng lại cốc với 15 mL nước để đảm bảo đã uống đủ liều.

Đối với những bệnh nhân đặt ống qua mũi hoặc ống thông dạ dày: xin xem phần "*Hướng Dẫn Sử Dụng và Xử Lý*" để được hướng dẫn về cách pha và sử dụng.

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Tiền sử quá mẫn với esomeprazol, phân nhóm benzimidazol hay các thành phần khác trong công thức.

Không nên sử dụng esomeprazol đồng thời với nelfinavir (Xem "*Tương tác thuốc và các dạng tương tác khác*").

### **LƯU Ý VÀ THẬN TRỌNG ĐẶC BIỆT KHI DÙNG**

Khi có sự hiện diện bất kỳ một triệu chứng báo động nào (như là giảm cân đáng kể không chú 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 NEXIUM có thể làm giảm triệu chứng và làm chậm trễ việc chẩn đoán.

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 dài hạn được chỉ định cho người lớn và trẻ vị thành niên (12 tuổi trở lên, xem mục "*Chỉ định điều trị*").

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. Điều trị theo chế độ khi cần thiết chưa được nghiên cứu ở trẻ em và do đó không được khuyến cáo ở nhóm bệnh nhân này.

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 và các dạng tương tác khác*").

Thuốc này có chứa đường sucrose và glucose. Bệnh nhân có các vấn đề di truyền hiếm gặp như không dung nạp fructose, kém hấp thu glucose-galactose hoặc thiếu sucrase-isomaltase không nên dùng thuốc này.

Điều trị bằng các thuốc ức chế bơm proton có thể dẫn đến tăng nhẹ nguy cơ nhiễm khuẩn đường tiêu hóa như *Salmonella* và *Campylobacter* (xem mục "*Đặc tính dược lực học*").

Không khuyến cáo dùng đồng thời esomeprazol với atazanavir (xem mục "*Tương tác thuốc và các dạng tương tác khác*"). 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 400 mg kết hợp với 100 mg ritonavir; không nên sử dụng quá 20 mg esomeprazol.

Esomeprazol, cũng như tất cả các thuốc kháng axit khác, có thể làm giảm hấp thu vitamin B12 (cyanocobalamin) do giảm axit dịch vị. Điều này nên được cân nhắc trên các bệnh nhân thiếu vitamin B12 hoặc có nguy cơ giảm hấp thu vitamin B12 trong điều trị dài hạn.

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 và các dạng*").

tương tác khác"). Chưa rõ có mối tương quan lâm sàng của tương tác này. Để thận trọng, không nên dùng đồng thời esomeprazol và clopidogrel.

Đã có các báo cáo về hạ magnesi huyết nghiêm trọng ở các bệnh nhân được điều trị với các thuốc ức chế bơm proton (PPI) như esomeprazol trong ít nhất 3 tháng, và trong hầu hết các trường hợp sử dụng PPI trong 1 năm. Các triệu chứng nghiêm trọng của hạ magnesi huyết như mệt mỏi, co cứng cơ, mê sảng, co giật, choáng váng và loạn nhịp thất có thể xảy ra, nhưng có thể khởi phát âm thầm và không được lưu tâm. Phần lớn các bệnh nhân gặp tình trạng hạ magnesi huyết sẽ tiến triển tốt sau khi bổ sung magnesi và ngừng thuốc PPI.

Với các bệnh nhân dự tính sẽ phải điều trị kéo dài với PPI hoặc bệnh nhân phải sử dụng PPI cùng với digoxin hay các thuốc khác có thể gây hạ magnesi huyết (như thuốc lợi tiểu), chuyên viên y tế nên cân nhắc việc kiểm tra nồng độ magnesi trong máu trước khi bắt đầu điều trị với PPI và kiểm tra định kỳ trong quá trình điều trị.

Các thuốc ức chế bơm proton, đặc biệt khi sử dụng ở 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 các yếu tố nguy cơ đã biết khác. Các nghiên cứu quan sát cho thấy 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 cần được chăm sóc theo các hướng dẫn lâm sàng hiện hành và nên được dùng đủ lượng vitamin D và canxi cần thiết.

#### *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 ngừng điều trị bằng esomeprazol ít nhất 5 ngày trước khi định lượng CgA (xem mục "Đặc tính dược lực học").

### **TƯƠNG TÁC THUỐC VÀ CÁC DẠNG TƯƠNG TÁC KHÁC**

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

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

##### *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 tăng hay giảm sự hấp thu của các thuốc mà sự hấp thu phụ thuộc vào pH dạ dày. Giống như các thuốc giảm độ axit trong dịch vị 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 (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 bệnh nhân cao tuổi. Cần tăng cường theo dõi việc điều trị bằng digoxin.

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 đến 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

men 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 (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,  $C_{max}$  và  $C_{min}$  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,  $C_{max}$  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 có hoạt tính dược lý M8. Đối với saquinavir (sử dụng đồng thời với ritonavir), đã có báo cáo về tăng nồng độ thuốc trong huyết thanh (80-100%) khi dùng đồng thời với omeprazol (40 mg, 1 lần/ngày). Điều trị với omeprazol 20 mg, 1 lần/ngày, không ảnh hưởng đến nồng độ và thời gian tiếp xúc của darunavir (khi dùng đồng thời với ritonavir) và amprenavir (khi dùng đồng thời với ritonavir). Điều trị với esomeprazol 20 mg, 1 lần/ngày, không ảnh hưởng đến nồng độ và thời gian 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 nồng độ và thời gian tiếp xúc của lopinavir (sử dụng đồng thời với ritonavir). 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.

#### 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. Dùng đồng thời với esomeprazol 30 mg làm giảm 45% độ thanh thải diazepam (một cơ chất của CYP2C19). Khi dùng đồng thời với esomeprazol 40 mg 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. Omeprazol (40 mg, 1 lần/ngày) làm tăng 15%  $C_{max}$  và 41% AUC<sub>t</sub> của voriconazol (một cơ chất của CYP2C19).

Khi dùng đồng thời 40 mg 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 khi đưa thuốc ra thị trường 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 ngưng cũng như trong quá trình điều trị đồng thời esomeprazol với warfarin hoặc các dẫn chất khác của coumarin.

Omeprazol cũng như esomeprazol hoạt động như những chất ức chế CYP2C19. Trong một nghiên cứu cắt ngang, omeprazol với liều 40 mg dùng trên đối tượng khỏe mạnh đã làm



tăng 18%  $C_{max}$  và 26% AUC của cilostazol và tăng 29%  $C_{max}$  và 69% AUC của một trong các chất chuyển hóa có hoạt tính.

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

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

Những nghiên cứu ngắn hạn cho thấy không có tương tác dược động học nào liên quan đến lâm sàng xảy ra khi dùng chung esomeprazol với naproxen hoặc rofecoxib.

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

Trong một nghiên cứu trên đối tượng khỏe mạnh, khi clopidogrel được dùng cùng với một phối hợp liều cố định esomeprazol 20 mg và ASA 81 mg so sánh với clopidogrel đơn độc, nồng độ và thời gian tiếp xúc với chất chuyển hóa có hoạt tính của clopidogrel giảm gần 40%. Tuy nhiên, mức độ tối đa của sự ức chế kết tập tiểu cầu (gây ra bởi ADP) ở các đối tượng này giống nhau ở cả nhóm dùng clopidogrel đơn độc và nhóm dùng clopidogrel + nhóm sản phẩm phối hợp (esomeprazol + ASA).

Các dữ liệu không nhất quán về mối liên quan trên lâm sàng của tương tác dược động/dược lực học này ở khía cạnh biến cố tim mạch lớn đã được ghi nhận từ các nghiên cứu quan sát và nghiên cứu lâm sàng. Để thận trọng, không nên dùng đồng thời esomeprazol và clopidogrel.

*Chưa biết cơ chế*

Đã có báo cáo về tăng nồng độ tacrolimus trong huyết thanh khi sử dụng đồng thời với esomeprazol.

Khi dùng methotrexat cùng với các PPI, đã có báo cáo về tăng nồng độ methotrexat ở một số bệnh nhân. Đối với bệnh nhân dùng liều cao methotrexat, nên cân nhắc tạm thời ngừng sử dụng esomeprazol.

### **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, 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<sub>t</sub> 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. Điều trị dài hạn được chỉ định ở người lớn và trẻ vị thành niên (từ 12 tuổi trở lên, xem mục "*Chỉ định điều trị*").

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.

### **PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ**

Chưa có đủ dữ liệu lâm sàng về việc dùng NEXIUM 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 với 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.

Người ta 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 NEXIUM trong khi cho con bú.

### **ẢNH HƯỞNG TRÊN KHẢ NĂNG LÁI XE VÀ VẬN HÀNH MÁY**

Không ghi nhận được bất kỳ tác động nào.

### **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 tai và mê đạo*

Ít gặp: chóng mặt

#### *Rối loạn mắt*

Hiếm gặp: nhìn mờ

#### *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

*Các rối loạn tổng quát và tại chỗ*

Hiếm gặp: khó ở, tăng tiết mồ hôi

*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 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

Chưa biết: hạ magnesi huyết (xem mục "*Lưu ý và thận trọng đặc biệt khi dùng*"); hạ magnesi huyết nghiêm trọng có thể liên quan đến hạ canxi huyết. Hạ magnesi huyết cũng có thể gây hạ kali huyết.

*Rối loạn cơ xương và mô liên kết*

Ít gặp: gãy xương hông, xương cổ tay hoặc cột sống (xem mục "*Lưu ý và thận trọng đặc biệt khi dùng*")

Hiếm gặp: đau khớp, đau cơ

Rất hiếm: yếu cơ

*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 tâm thần*

Ít gặp: mất ngủ

Hiếm gặp: kích động, lú lẫn, trầm cảm

Rất hiếm: nóng nảy, ảo giác

*Rối loạn thận và tiết niệu*

Rất hiếm: viêm thận kẽ; ở một vài bệnh nhân suy thận cũng được báo cáo đồng thời

*Rối loạn hệ sinh sản và tuyến vú*

Rất hiếm: nữ hóa tuyến vú

*Rối loạn hô hấp, ngực và trung thất*

Hiếm gặp: co thắt phế quản

*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)

## QUÁ LIỀU

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 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. Chưa có chất giải độc đặc hiệu. Esomeprazol gắn kết mạnh với protein huyết tương và vì vậy không dễ dàng bị thẩm tách. Trong trường hợp quá liều, nên điều trị triệu chứng và sử dụng các biện pháp hỗ trợ tổng quát.

## DƯỢC LÝ HỌC

### Đặc tính dược lực học

Nhóm dược trị liệu: Ức chế bơm proton.

Mã ATC: A02B C05

Esomeprazol là dạng đồng phân S- của omeprazol và làm giảm sự bài tiết axit dạ dày bằng một cơ chế tác động tại đích chuyên biệt. Thuốc 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 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 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 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 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 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.

#### *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 tiết axit dịch vị. Nồng độ CgA cũng tăng do sự giảm axit dịch vị. Sự tăng nồng độ CgA có thể can thiệp vào việc dò tìm các khối u thần kinh nội tiết. Các báo cáo y văn chỉ ra rằng điều trị bằng thuốc ức chế bơm proton nên được ngừng lại ít nhất 5 ngày trước khi tiến hành định lượng CgA. Nếu nồng độ CgA và nồng độ gastrin không trở về mức bình thường sau 5 ngày, nên định lượng lại sau 14 ngày kể từ khi ngừng điều trị 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. Các phát hiện này được cho là không có ý nghĩa lâm sàng.

Trong 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 do ức chế bài tiết axit dịch vị sinh lý là lành tính và có thể phục hồi được.

Sự giảm độ axit dịch vị do nhiều lí do bao gồm cả thuốc ức chế bơm proton làm tăng số lượng vi khuẩn thường có trong đường tiêu hóa. Điều trị bằng thuốc ức chế bơm proton có thể dẫn tới tăng nhẹ nguy cơ nhiễm khuẩn đường tiêu hóa như *Salmonella* và *Campylobacter* và ở các bệnh nhân nhập viện có thể có cả *Clostridium difficile*.

#### *Trẻ em*

##### Trào ngược dạ dày thực quản – trẻ từ 1 đến 11 tuổi

Trong một nghiên cứu trên các nhóm song song, đa trung tâm, 109 bệnh nhi (từ 1 đến 11 tuổi) được xác định là bị trào ngược dạ dày thực quản bằng nội soi, được điều trị với NEXIUM, một lần mỗi ngày, trong 8 tuần, để đánh giá tính an toàn và dung nạp. Liều được chia theo cân nặng của bệnh nhân như sau:

Cân nặng <20 kg: dùng esomeprazol 5 mg hoặc 10 mg, một lần mỗi ngày.

Cân nặng ≥20 kg: dùng esomeprazol 10 mg hoặc 20 mg, một lần mỗi ngày.

Bệnh nhân được phân loại theo kết quả nội soi về sự hiện diện hay không của viêm xuróc thực quản. Có 53 bệnh nhân bị viêm xuróc thực quản khi chưa dùng thuốc. Trong số 45 bệnh nhân được theo dõi bằng nội soi, có 42 bệnh nhân (93,3%) đã khỏi (88,9%) hay cải thiện (4,4%) tình trạng viêm xuróc thực quản sau 8 tuần điều trị.

##### Trào ngược dạ dày thực quản – trẻ từ 0 đến 11 tháng tuổi

Hiệu quả và tính an toàn được đánh giá trong một nghiên cứu có đối chứng giả dược trên các bệnh nhân có các dấu hiệu và triệu chứng của trào ngược dạ dày thực quản (gồm 98

bệnh nhân từ 1-11 tháng tuổi). Bệnh nhân được dùng esomeprazol 1 mg/kg, một lần mỗi ngày, trong 2 tuần (pha nhãn mở) và 80 bệnh nhân tiếp tục thêm 4 tuần nữa (pha mù đôi, rút lui khỏi điều trị). Không có khác biệt có ý nghĩa giữa nhóm esomeprazol và nhóm chứng đối với kết cục chính thời gian cho đến khi ngưng điều trị do triệu chứng xấu đi.

Hiệu quả và tính an toàn ở các bệnh nhân có các triệu chứng của trào ngược dạ dày thực quản đã được đánh giá trong một nghiên cứu có đối chứng giả dược (gồm 52 bệnh nhân < 1 tháng tuổi). Bệnh nhân được dùng esomeprazol 0,5 mg/kg, một lần mỗi ngày, trong ít nhất 10 ngày. Không có khác biệt có ý nghĩa giữa nhóm esomeprazol và nhóm chứng về kết cục chính, thay đổi so với ban đầu về số lần xuất hiện các triệu chứng của trào ngược dạ dày thực quản (GERD).

Kết quả từ các nghiên cứu ở trẻ em cho thấy, liều 0,5 mg/kg và 1,0 mg/kg esomeprazol tương ứng ở trẻ nhũ nhi < 1 tháng tuổi và từ 1 đến 11 tháng tuổi làm giảm tỷ lệ % thời gian trung bình có pH thực quản ở mức dưới 4.

Các dữ liệu an toàn tương tự ở người lớn.

Trong một nghiên cứu trên bệnh nhân nhi bị trào ngược dạ dày – thực quản (<1 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 và phân bố*

Esomeprazol dễ bị hủy trong môi trường axit và được uống dưới dạng hạt 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. Độ sinh khả dụng tuyệt đối là 64% sau khi uống liều đơn 40 mg và tăng lên 89% sau khi dùng liều lặp lại 1 lần/ngày. Đối với liều esomeprazol 20 mg, các trị số này tương ứng là 50% và 68%. 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.

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.

#### *Chuyển hóa và bài tiết*

Esomeprazol được chuyển hóa hoàn toàn qua hệ thống cytochrome 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.

Các tham số dưới đây chủ yếu phản ánh dược 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 40 mg, 2 lần/ngày. 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 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.

#### *Các nhóm bệnh nhân đặc biệt*

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 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%. Những ghi nhận này không ảnh hưởng liều dùng esomeprazol.

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

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 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.

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.

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.

#### *Trẻ em*

##### Trẻ vị thành niên 12-18 tuổi

Sau khi sử dụng liều lặp lại 20 mg và 40 mg esomeprazol ở trẻ vị thành niên 12 – 18 tuổi, tổng nồng độ và thời gian tiếp xúc (AUC) và thời gian đạt nồng độ tối đa trong huyết tương ( $t_{max}$ ) tương tự như ở người lớn.

##### Trẻ em từ 1-11 tuổi

Sau khi sử dụng liều lặp lại 10 mg esomeprazol, tổng nồng độ và thời gian tiếp xúc (AUC) là tương tự đối với trẻ em từ 1-11 tuổi và tương tự nồng độ và thời gian tiếp xúc của liều 20 mg ở trẻ vị thành niên và người lớn.

Sau khi dùng liều lặp lại 20 mg esomeprazol, tổng nồng độ và thời gian tiếp xúc (AUC) cao hơn ở trẻ 6 - 11 tuổi so với cùng liều ở trẻ vị thành niên và người lớn.

### **DỮ LIỆU AN TOÀN TIỀN LÂM SÀNG**

Các nghiên cứu bắc cầu tiền lâm sàng, dựa trên các nghiên cứu quy ước về độc tính liều lặp lại, độc tính trên gen và độc tính trên sự sinh sản, cho thấy không có nguy hại đối với người. Các nghiên cứu về khả năng gây ung thư trên chuột khi dùng hỗn hợp đồng phân đã chứng minh có sự tăng sản tế bào ECL và hạch ung thư. Các tác động trên dạ dày chuột là kết quả của sự tăng gastrin máu thứ phát rõ rệt và kéo dài để giảm tiết axit dịch vị và đã được ghi nhận khi cho chuột dùng dài hạn thuốc ức chế tiết axit dịch vị.

Không có độc tính mới hay không dự đoán trước nào ở chuột và chó con sau khi dùng esomeprazol trong 3 tháng so với động vật trưởng thành.

### **TÁ DƯỢC**

*Cốm esomeprazol:*

Glycerol monostearat 40-55, hydroxypropylcellulose, hypromellose, magnesi stearat, acid methacrylic - ethyl acrylat copolymer (1:1) phân tán 30%, polysorbat 80, đường (sugar sphere), bột talc, triethyl citrat.

*Cốm tá dược:*

Acid citric khan, crospovidon, glucose khan, hydroxypropylcellulose, oxid sắt vàng (màu E 172), gôm xanthan.

### **TƯƠNG KÝ**

Chưa được biết.

### **HẠN DÙNG**

36 tháng kể từ ngày sản xuất.

Sử dụng trong vòng 30 phút sau khi pha.

### **THẬN TRỌNG ĐẶC BIỆT KHI BẢO QUẢN**

Không bảo quản ở nhiệt độ trên 30°C.

### **ĐÓNG GÓI**

Hộp 28 gói x 3043 mg.

### **HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG VÀ XỬ LÝ**

*Bệnh nhân đặt ống thông đường mũi hoặc ống thông dạ dày*

1. Đối với liều 10 mg, cho hết thuốc trong gói 10 mg vào 15 mL nước.
2. Đối với liều 20 mg, cho hết thuốc trong 2 gói 10 mg vào 30 mL nước.
3. Khuấy đều
4. Để vài phút cho đặc lại.



5. Khuấy lại
6. Rút hỗn dịch vào một xylanh
7. Bơm qua ống thông đường ruột, kích cỡ French 6 hoặc lớn hơn, vào dạ dày trong vòng 30 phút sau khi pha
8. Thêm tiếp 15 mL nước vào xylanh đối với liều 10 mg và 30 mL đối với liều 20 mg
9. Lắc và đẩy hết phần còn lại từ ống thông đường ruột vào dạ dày.

Loại bỏ phần hỗn dịch không dùng đến.

#### NGÀY HIỆU ĐÍNH TOA THUỐC

Tháng 06/ 2013.

ĐỌC KỸ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG TRƯỚC KHI DÙNG. NẾU CẦN THÊM THÔNG TIN, XIN HỎI Ý KIẾN CỦA BÁC SỸ.

THUỐC NÀY PHẢI DÙNG THEO SỰ KÊ TOA CỦA BÁC SỸ.

THÔNG BÁO CHO BÁC SỸ BIẾT NHỮNG TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN GẶP PHẢI KHI DÙNG THUỐC.

ĐỂ XA TÂM TAY TRẺ EM.

#### NHÀ SẢN XUẤT

**AstraZeneca AB,**

SE-151 85 Södertälje, Thụy Điển.

*NEXIUM is a trade mark of the AstraZeneca group of companies.*

© AstraZeneca 2013

GI.000-139-865.4.0



AstraZeneca 

PHÓ CỤC TRƯỞNG  
*Nguyễn Văn Thanh*