PS23139

Rx

NEXIUM®

Esomeprazol

Bột pha dung dịch tiêm/truyền tĩnh mạch

THUỐC NÀY CHỈ DÙNG THEO ĐƠN THUỐC
ĐỂ XA TẦM TAY TRẺ EM. ĐỌC KỸ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG TRƯỚC KHI DÙNG.
Dùng tiêm tĩnh mạch, tiêm truyền tĩnh mạch

THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC

Thành phần hoạt chất: Mỗi lọ chứa esomeprazol 40 mg (dưới dạng muối natri).
Mỗi lọ chứa 1 mmol natri (23mg) trong mỗi 40mg, tức là gần như không chứa natri.
Thành phần tá dược:
Dinatri edetat.
Natri hydroxyd (để điều chỉnh pH).

DẠNG BÀO CHẾ

Bột pha dung dịch tiêm/ truyền tĩnh mạch.
Bột hoặc khối hút vào mầu trắng hoặc trắng ngà.

CHỈ ĐỊNH

Dùng thích hợp/ truyền NEXIUM được chỉ định cho:
Người lớn
Điều trị không tiết dịch vị khi liệu pháp đường uống không thích hợp, như:
- Bệnh trào ngược dạ dày-thực quản (GERD) ở bệnh nhân viêm thực quản ăn mòn có triệu chứng trào ngược nặng.
- Điều trị loét dạ dày do sử dụng thuốc NSAID.
- Dự phòng loét dạ dày và tá tràng do sử dụng thuốc kháng viêm không steroid (NSAID) ở bệnh nhân có nguy cơ.

Phòng ngừa tái xuất huyết sau khi điều trị nội soi xuất huyết cấp tính do loét dạ dày hay loét tá tràng.
Trẻ em và trẻ vị thành niên từ 1-18 tuổi
Điều trị không tiết dịch vị khi liệu pháp đường uống không thích hợp, như:
- Bệnh trào ngược dạ dày-thực quản (GERD) ở bệnh nhân trẻ viêm thực quản ăn mòn có triệu chứng trào ngược và/hoặc các triệu chứng trào ngược nặng.

CÁCH DÙNG, LIỀU DÙNG

Liều dùng
Người lớn
Điều trị không tiết dịch vị khi liệu pháp đường uống không thích hợp.
Bệnh nhân trong hồ dung thước sau đường uống có thể điều trị bằng dạng tiêm với liều 20-40 mg, 1 lần/ngày. Bệnh nhân bị viêm thực quản trào ngược nên được điều trị với liều 40 mg, 1 lần/ngày. Để điều trị triệu chứng bệnh trào ngược, bệnh nhân nên được dùng liều 20 mg, 1 lần/ngày. Liều thông thường để điều trị loét tá dày và dự phòng loét do thuốc NSAID là 20 mg, dùng thuốc NSAID ở bệnh nhân có nguy cơ là 20 mg, 1 lần/ngày. Thời gian điều trị bao đường tĩnh mạch thường ngắn và nên chuyển sang dùng thuốc đường uống ngay khi có thể được. Phòng ngừa tái xuất huyết dạ dày, tá tràng do dày hay mới bị nặng. Sau khi điều trị bằng nội soi xuất huyết cấp tính do loét dạ dày hay loét tá tràng nên truyền liều cao 80 mg trong khoảng 30 phút, tiếp theo truyền tĩnh mạch liên tục 8 mg/giờ trong 2 ngày (72 giờ). Sau giai đoạn điều trị bằng đường truyền tĩnh mạch, bệnh nhân nên được tiếp tục điều trị không tiết acid bằng đường uống.

Cách dùng
Để chuẩn bị dung dịch tiêm, xin xem phần Hướng dẫn sử dụng, sử lý và loại bỏ.
Đường tiêm
Liều 40 mg
Tiêm tĩnh mạch 5 ml dung dịch pha tiêm (tương đương 40 mg/ml), trong khoảng thời gian tối thiểu 3 phút.
Liều 20 mg
Tiêm tĩnh mạch 2,5 ml hoặc một nửa lượng dung dịch pha tiêm (tương đương 20 mg/ml), trong khoảng thời gian tối thiểu 3 phút.
Đường truyền tĩnh mạch
Liều 40 mg
Dung dịch pha tiêm nên được truyền tĩnh mạch trong khoảng thời gian từ 10 đến 30 phút.
Liều 20 mg
Nửa lượng dung dịch pha tiêm nên được truyền tĩnh mạch trong khoảng thời gian từ 10 đến 30 phút. Loại bỏ phần dung dịch không sử dụng.
Liều 10 mg
Một phần tư dung dịch pha tiêm nên được truyền tĩnh mạch trong khoảng thời gian từ 10 đến 30 phút. Loại bỏ phần dung dịch không sử dụng.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Tiền sử quá mẫn với hoạt chất chính esomeprazol hoặc với các chất khác thuộc phân nhóm benzimidazol hoặc bất kỳ tá dược nào của thuốc này.
Không nên sử dụng esomeprazol đồng thời với nelfinavir (xem phần Tương tác, tương kỵ của thuốc)

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Thận trọng
Khi có sự hiện diện của các triệu chứng cảnh giác (như: sụt cân, dạng kẹ không chủ định, nôn mửa tái phát, khó nuốt, nôn ra máu hoặc tiêu phân đen) và khi có hay nghi ngờ bị loét dạ dày, nên loại trừ khả năng ác tính vì việc điều trị bằng NEXIUM có thể làm giảm triệu chứng và chậm trễ việc chẩn đoán.
Các nhiễm khuẩn đường tiêu hóa
Điều trị bằng thuốc ức chế bơm proton có thể làm tăng nhẹ nguy cơ nhiễm khuẩn đường tiêu hóa do Salmonella và Campylobacter (xem phần Đặc tính Dược lực học)
Sự hấp thu của vitamin B12
Esomeprazol, cũng như các thuốc khác làm tiết acid khác, có thể làm giảm hấp thu vitamin B12 (cyanocobalamin) do giảm độ acid dịch vị. Điều này nên được cân nhắc ở những bệnh nhân có giảm dự trữ hoặc có nguy cơ giảm hấp thu vitamin B12 khi điều trị dài hạn.
Sự giảm magnesi huyết
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, chóng váng và loạn nhịp thất có thể xảy ra, nhưng có thể khởi phát âm thầm và không được lưu tâm. Ở đa số các bệnh nhân, tình trạng hạ magnesi huyết được cải thiện sau khi sử dụng liệu pháp magnesi thay thế và ngừng sử dụng PPI.
Đối với những bệnh nhân phải điều trị kéo dài với PPI hoặc bệnh nhân phải sử dụng PPI cùng với digoxin hoặc các thuốc khác có thể gây hạ magnesi huyết (ví dụ như các thuốc lợi tiểu), các chuyên viên y tế nên cân nhắc đo nồng độ magnesi máu trước khi bắt đầu điều trị với PPI và kiểm tra định kỳ 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 các yếu tố nguy cơ đã biết khác. Các nghiên cứu quan sát cho thấy rằng các thuốc ức chế bơm proton có thể làm tăng rủi ro 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 làm sáng hiện hành và nên được dùng đủ lượng vitamin D và calci cần thiết.
Tổn thương lupus ban đỏ ban cấp ở da (SCLE)
Các thuốc ức chế bơm proton rất ít ban quan đến các ca tổn thương lupus ban đỏ ban cấp ở da. Nếu các tổn thương này xảy ra, đặc biệt là các khu vực da tiếp xúc với ánh nắng, và nếu có kèm theo đau khớp, bệnh nhân nên xem xét ơn sự hỗ trợ y tế và nhân viên y tế nên cân nhắc việc dừng sử dụng Nexium. Các tổn thương lupus ban đỏ ban cấp ở da sau khi điều trị với thuốc ức chế bơm proton trước đó có thể làm tăng nguy cơ xảy ra các tổn thương lupus ban đỏ ban cấp ở da đối với các thuốc ức chế bơm proton khác.
Kết hợp với các thuốc khác
Không khuyến cáo dùng đồng thời esomeprazol với atazanavir (xem phần Tương tác, tương kỵ của thuốc). Nếu sự phối hợp atazanavir với thuốc ức chế bơm proton là không thể tránh khỏi, cần theo dõi chặt chẽ trên tiêm sáng khi tăng liều atazanavir đến 400 mg kết hợp với 100 mg ritonavir, không nên sử dụng quá 20 mg 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 ghi nhận tương tác giữa clopidogrel và esomeprazol (xem phần Tương tác, tương kỵ của thuốc). Mối tương quan lâm sàng của tương tác này là không chắc chắn. 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 cản trở việc thăm dò các khối u thần kinh nội tiết. Nhằm tránh sự cản trở này, nên ngừng điều trị bằng esomeprazol ít nhất 5 ngày trước khi định lượng CgA (xem phần Đặc tính Dược động học). Nếu nồng độ CgA và nồng độ gastrin không trở về bình thường sau khi định lượng lần đầu, việc định lượng nên được tiến hành lại sau 14 ngày kể từ khi ngưng điều trị với thuốc ức chế bơm proton.

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

Phụ nữ có thai
Dữ liệu lâm sàng của Nexium trong thai kỳ còn hạn chế. Đối với hỗn hợp racemic, dữ liệu thu được từ các nghiên cứu dịch tễ trên một lượng lớn hơn phụ nữ mang thai tiếp xúc với omeprazol chỉ ra rằng thuốc không có tác động gây dị tật hay độc tính thai nhi. Các nghiên cứu trên động vật dùng esomeprazol không cho thấy thuốc có tác động gây hại trực tiếp hay gián tiếp đến sự phát triển của phôi/thai nhi. Các nghiên cứu trên động vật với hỗn hợp racemic không cho thấy thuốc có tác động gây hại trực tiếp hoặc gián tiếp đến tình trạng mang thai, sự sinh nở hoặc phát triển sau sinh. Nên thận trọng khi kê toa NEXIUM cho phụ nữ có thai.
Một số lượng dữ liệu vừa phải trên phụ nữ có thai (gần 300-1000 kết quả thai kỳ) chỉ ra rằng thuốc không có khả năng gây dị tật hay độc tính thai nhi/trẻ sơ sinh khi sử dụng esomeprazol.
Các nghiên cứu trên động vật không cho thấy thuốc có tác động gây hại trực tiếp hoặc gián tiếp đối với độc tính sinh sản.
Phụ nữ cho con bú
Người ta chưa biết rằng esomeprazol có tiết qua sữa mẹ hay không. Chưa có đủ thông tin trên ảnh hưởng của esomeprazol đối với trẻ sơ sinh/trẻ nhũ. Vì vậy, không nên dùng NEXIUM trong khi cho con bú.
Khả năng sinh sản
Các nghiên cứu trên động vật đối với hỗn hợp racemic của omeprazol, sử dụng đường uống, không cho thấy thuốc có tác động đối với khả năng sinh sản.

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

Esomeprazol ảnh hưởng ít đến khả năng lái xe và vận hành máy móc. Các tác dụng phụ như chóng mặt (ít gặp) và nhìn mờ (ít gặp) đã được báo cáo (xem phần *Tác dụng không mong muốn của thuốc*"). Nếu bệnh nhân gặp các tác dụng ngoại ý này thì không nên lái xe và vận hành máy móc.

TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỴ CỦA THUỐC

Ảnh hưởng của esomeprazol trên dược động học của các thuốc khác
Các chất ức chế enzyme
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 pH dạ dày trong quá trình điều trị với omeprazol có thể thay đổi sự hấp thu của chất ức chế men protease. Cơ chế tương tác khác có thể xảy ra thông qua chất ức chế men CYP 2C19.
Đối với atazanavir và nelfinavir, giảm nồng độ thuốc trong huyết mạnh 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 của atazanavir (giảm AUC, Cmax và Cmin khoảng 75%). Tăng liều atazanavir đến 400 mg đã không bù trừ tác động của omeprazol trên nồng độ và thời gian bán xuất 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 bán xuất atazanavir khi so sánh với nồng độ và thời gian bán xuất khi dùng atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg làm tăng đáng kể nồng độ và thời gian bán xuất atazanavir (khoảng 60-100%) 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 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 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 hấp thu của lopinavir (sử dụng đồng thời với ritonavir).
Methotrexat
Khi dùng đồng thời với các PPI, nồng độ methotrexat được báo cáo là tăng lên ở một số bệnh nhân. Khi dùng liều cao methotrexat, nên cân nhắc dừng tạm thời esomeprazol.
Tacrolimus
Việc sử dụng đồng thời với esomeprazol đã được báo cáo làm tăng nồng độ huyết thanh của tacrolimus. Việc tăng cường theo dõi nồng độ của tacrolimus cũng như chức năng thận (độ thanh thải creatinin) nên được thực hiện, và điều chỉnh liều của tacrolimus nếu cần thiết.
Thuốc có sự hấp thu phụ thuộc pH
Tính trạng giảm độ acid dạ dày khi điều trị bằng esomeprazol và các PPI khác có thể làm tăng hay giảm sự hấp thu của các thuốc hấp thu phụ thuộc pH dịch vị. Giống như các thuốc khác giảm độ pH 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 (20mg/ngày) và digoxin ở các đối tượng khỏe mạnh làm tăng sinh khả dụng của digoxin khoảng 10% trên 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 người cao tuổi. Cần tăng cường theo dõi việc điều trị bằng digoxin.
Thuốc chuyển hoá qua enzym CYP2C19
Esomeprazol là chất CYP2C19, chịu chuyển hóa esomeprazol. Do 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 cần giảm liều dùng. Không có nghiên cứu tương tác in vivo nào được thực hiện trên liều cao (80 mg + 8 mg/ giờ dùng đường tĩnh mạch). Ảnh hưởng của esomeprazol trên thuốc chuyển hóa qua men CYP2C19 có thể có khi nồng độ thuốc đạt được sau các liều này là tương đương với các chất ức chế không chọn lọc CYP2C19 (xem phần Tương tác, tương kỵ của thuốc).
Diazepam
Dùng đồng thời với esomeprazol 30 mg dạng uống làm giảm 45% độ thanh thải diazepam (một cơ chất của CYP2C19).
Phenytoin
Khi dùng đồng thời với esomeprazol 40 mg dạng uống và phenytoin liều tăng 13% nồng độ đáy (trough plasma level) của phenytoin trong huyết tương ở bệnh nhân động kinh. Nên theo dõi nồng độ phenytoin trong huyết tương khi bắt đầu hay ngừng điều trị với esomeprazol.
Voriconazol
Omeprazol (40 mg, 1 lần/ngày) làm tăng Cmax và AUC, của voriconazol (một cơ chất của CYP2C19) lần lượng ứng là 15% và 41%.
Cilostazol
Omeprazol cũng như esomeprazol tác dụng như các chất ức chế CYP2C19. Trong một nghiên cứu chéo, omeprazol dùng với liều 40mg trên đối tượng khỏe mạnh đã làm tăng 18% C_{max} và 26% AUC của cilostazol và làm tăng lượng ứng 29% C_{max} và 69% AUC của một trong các chất chuyển hóa có hoạt tính.
Cisaprid
Ở người tình nguyện khỏe mạnh, khi dùng chung với 40 mg esomeprazol dạng uống và cisaprid, 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 ($t_{1/2}$) cisaprid kéo dài thêm 31% nhưng không đáng kể. 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.
Warfarin
Khi dùng đồng thời 40 mg esomeprazol dạng uống ở người đang điều trị bằng warfarin trong một thử nghiệm làm sáng tỏ cho thấy thời gian đông máu ở trong khoảng cơ 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 làm sáng tỏ điều trị đồng thời hai thuốc trên. Nên theo dõi bệnh nhân khi bắt đầu và kết thúc điều trị đồng thời esomeprazol trong quá trình điều trị với warfarin hoặc những dẫn xuất khác của coumarin.
Clopidogrel
Kết quả từ các nghiên cứu trên người tình nguyện khỏe mạnh đã chỉ ra tương tác dược động - dược lực giữa clopidogrel (liều nạp 300mg/ liều duy trì 75mg) và esomeprazol (40mg/ngày đường uống) dẫn đến giảm trung bình 40% nồng độ và thời gian tiếp xúc của chất chuyển hóa có hoạt tính của clopidogrel và giảm trung bình 14% tác dụ chế tiểu cầu gây bởi ADP. Trong một nghiên cứu trên các đối tượng khỏe mạnh, khi sử dụng đồng thời clopidogrel cùng với một phối hợp liều cố định esomeprazol 20mg +ASA 81mg ác xanh với clopidogrel đơn độc, nồng độ và thời gian tiếp xúc của chất chuyển hóa có hoạt tính của clopidogrel giảm 40%. Tuy nhiên, mức độ ức chế ức chế kết tập tiểu cầu gây ra bởi ADP, hiện các dữ liệu hiện tại cho thấy ở nhóm dùng clopidogrel đơn độc và nhóm dùng phối hợp clopidogrel và esomeprazol + ASA.
Số liệu chưa một quán về hiệu hiện lâm sàng của tương tác Dược động / Dược lực của esomeprazol trên các biến cố tim mạch chính đã được báo cáo từ cả nghiên cứu quan sát và nghiên cứu lâm sàng. Nhằm mục đích thận trọng, việc dùng đồng thời với clopidogrel không được khuyến khích.
Các thuốc không có tương tác về lâm sàng
Amoxicillin hoặc quinidin
Esomeprazol đã được chứng minh là không ảnh hưởng đáng kể về lâm sàng trên dược động học của amoxicillin hay quinidin.
Mapresam hoặc indirocarpf
Các nghiên cứu thực hiện khi sử dụng đồng thời esomeprazol và naproxen hoặc rofecoxol không xác định bất kỳ tương tác dược động học nào về lâm sàng trong quá trình nghiên cứu nghiên hợp.
Ảnh hưởng của các thuốc khác trên dược động học của esomeprazol
Các thuốc ức chế CYP2C19 và/hoặc CYP3A4
Esomeprazol được chuyển hóa bởi CYP2C19 và CYP3A4. Khi dùng đồng thời esomeprazol dạng uống 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 chất ức chế cả hai CYP2C19 và CYP3A4 có thể làm tăng hơn 2 lần nồng độ và thời gian tiếp xúc esomeprazol. Chất ức chế CYP2C19 và CYP3A4 voriconazol làm tăng AUC, của omeprazol lên 280%. Không cần chỉnh liều esomeprazol thường xuyên ở những trường hợp này. Tuy nhiên, việc điều chỉnh liều cần được xem xét ở những bệnh nhân bị suy gan nặng hoặc có chỉ định điều trị dài hạn.
Các thuốc cảm ứng CYP2C19 và/hoặc CYP3A4
Các thuốc cảm ứng CYP2C19 hoặc CYP3A4 hoặc cả hai (như rifampicin và cỏ St. John) có thể gây giảm nồng độ esomeprazol hoạt tính do tăng chuyển hóa esomeprazol.
Trẻ em
Các nghiên cứu về tương tác thuốc một chỉ được thực hiện ở người lớn.
Sự tương kỵ
Không nên dùng thuốc này cùng với các thuốc khác ngoại trừ các thuốc được đề cập dưới đây trong phần Hướng dẫn sử dụng, xử lý và loại bỏ.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC

Tóm tắt độ bảo an toàn
Các phản ứng ngoại ý phổ biến nhất được báo cáo trong các thử nghiệm lâm sàng lượng như trong báo cáo sau khi lưu hành thuốc) bao gồm: đau đầu, đau bụng, tiêu chảy và buồn nôn. Dữ liệu về an toàn là tương tự nhau giữa các dạng thuốc, các chỉ định điều trị, nhóm tuổi và các quần thể bệnh nhân. Không có phản ứng ngoại ý nào liên quan đến liều dùng.
Bảng các phản ứng có hại
Các tác dụng không mong muốn từ thuốc sau đây đã được ghi nhận hay nghi ngờ trong các chương trình nghiên cứu lâm sàng của esomeprazol dạng uống và tiêm tĩnh mạch và theo dõi sau khi lưu hành thuốc dạng uống. 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 ước đoán được từ các dữ liệu đang có)

Cơ quan	Tần suất	Tác dụng ngoại ý
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 qua mẫn như sốt, phù mạch, phản ứng kiểu phản vệ
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng	Ít gặp	Phù ngoại biên
	Hiếm gặp	Giảm natri máu
	Chưa biết	Giảm magnesi huyết (xem phần *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*); giảm magnesi huyết nghiêm trọng có thể làm quen với giảm calci huyết. Giảm magnesi huyết cũng có thể dẫn đến giảm kali huyết.
Rối loạn tâm thần	Ít gặp	Mất ngủ
	Hiếm gặp	Kích động, lú lẫn, trầm cảm
	Rất hiếm gặp	Nóng nảy, ác giác
Rối loạn hệ thần kinh	Thường gặp	Nhức đầu
	Ít gặp	Chóng váng, dị cảm, ngủ gà
	Hiếm gặp	Rối loạn vị giác
Rối loạn mắt	Ít 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, polyp tuyến dạ dày (lành tính)
	Ít gặp	Khô miệng
	Hiếm gặp	Viêm miệng, nhiễm candida đường tiêu hóa
	Chưa biết	Viêm dạ dày tá tràng
Rối loạn gan mật	Ít gặp	Tăng men gan
	Hiếm gặp	Viêm gan có hoặc không vàng da
	Rất hiếm gặp	Suy gan, bệnh não ở bệnh nhân đã có bệnh gan
Rối loạn da và mô dưới da	Thường gặp	Phản ứng tại chỗ tiêm/ tiêm truyền*
	Ít gặp	Viêm da, ngứa, nổi mẩn, mề đay
	Hiếm gặp	Hói đầu, nhạy cảm với ánh sáng
	Rất hiếm gặp	Hồng ban đa dạng, hội chứng Stevens-Johnson, hoại tử thượng bì nhiễm độc (TEN)
	Chưa biết	Tổn thương lupus ban đỏ bán cấp ở da (xem phần *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*)
Rối loạn cơ xương và mô liên kết	Ít gặp	Gãy xương hông, xương cổ tay và cột sống (xem phần *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*)
	Hiếm gặp	Đau khớp, đau cơ
	Rất hiếm gặp	Yếu cơ
Rối loạn thận và tiết niệu	Rất hiếm gặp	Viêm thận mô kẽ; đã có báo cáo về suy thận đi kèm trên một số bệnh nhân.
Rối loạn hệ sinh sản và tuyến vú	Rất hiếm gặp	Nữ hóa tuyến vú
Các rối loạn tổng quát và tại chỗ	Hiếm gặp	Khó ở, tăng tiết mồ hôi

* Phản ứng tại chỗ tiêm/truyền như phù, đau được ghi nhận trong một nghiên cứu sử dụng liều cao trong 3 ngày (72 giờ).

Tổn thương thị giác không phục hồi được đã được ghi nhận trong một số rất hiếm trường hợp bệnh nhân mắc bệnh hiếm trong đó dùng omeprazol (dạng racemic) đường tĩnh mạch, đặc biệt khi dùng liều cao. Tuy nhiên, không có sự thiết lập mối quan hệ nhân quả giữa việc dùng thuốc và tác dụng không mong muốn này.

Sử dụng ở trẻ em

Một nghiên cứu đa quốc gia, nhãn mở, ngẫu nhiên được tiến hành nhằm đánh giá dược động học của liều tiêm tĩnh mạch lặp lại esomeprazol, một lần mỗi ngày, trong 4 ngày ở bệnh nhân từ 0 đến 18 tuổi (xem phần Đặc tính dược động học). Tổng số có 57 bệnh nhân (5 trẻ sơ sinh nhỏ hơn tuổi từ 1 đến 23 tháng tuổi) được đánh giá tính an toàn. Kết quả về tính an toàn phù hợp với các dữ liệu an toàn đã biết của esomeprazol và không thấy có dấu hiệu an toàn mới nào.

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH 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 uống 280 mg là các triệu chứng trên đường tiêu hóa và tình trạng yếu đi. Các liều đơn esomeprazol dạng uống 80 mg và dạng dung tích mạch 308 mg esomeprazol trong suốt 24 giờ không gây tác dụng không mong muốn. 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 hỗ trợ các biện pháp hỗ trợ tổng quát.

ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

Nhóm dược trị liệu: Thuốc điều trị các rối loạn liên quan đến acid, thuốc ức chế bơm proton.
Mã ATC: A02BC05

Esomeprazol là đồng phân S- của omeprazol và làm giảm sự bài tiết acid dạ dày bằng một cơ chế tác động chuyên biệt ở tế bào đích. 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 tương tự nhau.

Cơ chế tác động

Esomeprazol là một chất kiềm yếu, được tập trung và hoạt hóa thành dạng có hoạt tính trong môi trường acid cao của ống tiết của tế bào thành, nơi nó ức chế enzym H+/K+ ATPase (bơm acid) và ức chế cả sự bài tiết acid cơ bản lẫn sự kích thích do kích thích.

Tác dụng dược lực

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 (GERD) có triệu chứng. Tác động này giống nhau bất kể esomeprazol được dùng đường uống hoặc đường tĩnh mạch.

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 acid và nồng độ thuốc và thời gian tiếp xúc với thuốc sau khi dùng esomeprazol dạng uống.

Trong suốt thời gian truyền tĩnh mạch liều cao 80 mg esomeprazol trong khoảng 30 phút và tiếp theo đó là truyền tĩnh mạch liên tục 8 mg/giờ trong 23,5 giờ, pH dạ dày > 4 và pH > 6 đã được duy trì trong thời gian trung bình tương ứng là 21 giờ và 11-13 giờ trong 24 giờ theo dõi ở người tình nguyện khỏe mạnh.

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

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 cấp Forrest Ia, Ib, IIa hay IIb (chiếm 5 tỷ lệ tương ứng là 9%, 42%, 38% và 10%) được điều trị ngẫu nhiên với NEXIUM 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 dược 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 NEXIUM 40 mg 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 NEXIUM 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 NEXIUM so với giả dược là 7,7% so với 13,6%.

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. Nồng độ CgA tăng lên có thể cản trở việc thăm dò các khối u thần kinh nội tiết. Các báo cáo y văn chỉ ra rằng nên dừng việc điều trị bằng ức chế bơm proton trong khoảng từ 5 ngày đến 2 tuần trước khi định lượng CgA. Điều này cho phép nồng độ CgA có thể trở về bình thường nếu có tăng lên sau khi điều trị bằng thuốc ức chế bơm proton (PPI).

Tăng số lần ECL có tỉ lệ tăng nồng độ gastrin huyết thanh đã được ghi nhận ở cả trẻ em và người lớn khi điều trị dài hạn với esomeprazol. Phát hiện này được xem là không có ý nghĩa trên lâm sàng.

Trong thời gian dài điều trị bằng thuốc kháng tiết acid dịch vị, đường uống đã ghi nhận sự tăng nhẹ tần suất xuất hiện hạng tuyến dạ dày. Những thay đổi này do ức chế bài tiết acid dịch vị, sinh lý lý làm 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 ở những bệnh nhân nội trú.

Trẻ em

Hiệu quả và tính an toàn ở các bệnh nhân có các dấu hiệu và triệu chứng của trào ngược dạ dày thực quản đã được đánh giá trong một nghiên cứu có đối chứng giả dược gồm 93 bệnh nhân từ 1-11 tháng tuổi. Bệnh nhân được dùng esomeprazol dưỡng uống 1 mg/kg, một lần mỗi ngày, trong 2 tuần (phù nhận mới và 80 bệnh nhân được cho dùng thêm 4 tuần (pha mở rộng nữ ku khỏi điều trị). Không có khác biệt có ý nghĩa giữa nhóm esomeprazol và nhóm chứng về kết cục chính (thời gian ngưng điều trị do triệu chứng sầu rị.

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 dưỡng uống 0,5 mg/kg, một lần mỗi ngày, 8 nhất là 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 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 nhỏ như 1 tháng tuổi và từ 1 đến 11 tháng tuổi làm giảm tỷ lệ % thời gian trung bình có pH thực quản 8 mực dưới 4.

Các dữ liệu an toàn tương tự như khi quan sát ở người lớn.

Trong một nghiên cứu thực hiện trên bệnh nhân nhi bị trào ngược dạ dày thực quản (GERD) (n) đến 17 tuổi được điều trị dài hạn bằng PPI, 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

Phân bố

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

Chuyển hóa sinh học

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 đã hình thành, 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 sulphon, chất chuyển hóa chính trong huyết tương.

Thải trừ

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. 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 acid 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.

Tính tuyến tính/ không tuyến tính

Nồng độ và thời gian tiếp xúc (AUC) tăng lên sau khi dùng lặp lại esomeprazol. Sự tăng này phụ thuộc theo liều và đưa đến kết quả là có mối liên hệ không tuyến tính giữa AUC và liều dùng 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.

Sau khi dùng liều lặp lại 40 mg bệnh tĩnh mạch, nồng độ đỉnh trung bình trong huyết tương là khoảng 13,6 µmol/l. Nồng độ đỉnh trung bình của thuốc ở dạng uống tương ứng trong huyết tương là khoảng 4,6 µmol/l. Có thể ghi nhận một tỷ lệ tăng nhẹ (khoảng 30%) về mức tiếp xúc theo nồng độ và thời gian sau khi tiêm tĩnh mạch so với dạng uống. Có sự tăng tuyến tính theo liều về nồng độ và thời gian tiếp xúc với thuốc sau khi truyền tĩnh mạch esomeprazol trong 30 phút (40 mg, 80 mg hoặc 120 mg) và tiếp theo đó là truyền tĩnh mạch liên tục (4 mg/giờ hoặc 8 mg/giờ trong 23,5 giờ

Các nhóm bệnh nhân đặc biệt

Nhóm bệnh nhân chuyển hóa kém

Khoảng 2,9±1,5% dân số 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 đơn lặp lại esomeprazol 40 mg dạng uống, 1 lần/ngày, tổng nồng độ và thời gian tiếp xúc 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%. Sự khác biệt tương tự cũng được ghi nhận đối với esomeprazol tiêm tĩnh mạch. Những ghi nhận này không ảnh hưởng đến liều dùng esomeprazol.

Giới tính

Sau khi dùng liều đơn esomeprazol 40 mg dạng uống, tổng nồng độ và thời gian tiếp xúc trung bình ở phụ nữ cao hơn nam giới khoảng 30%. Không ghi nhận có sự khác biệt về nồng độ và thời gian tiếp xúc giữa hai giới sau khi dùng liều lặp lại 1 lần/ngày. Sự khác biệt tương tự cũng được ghi nhận khi dùng esomeprazol đường tĩnh mạch. Những ghi nhận này không ảnh hưởng đến liều dùng esomeprazol.

Suy giảm chức năng gan

Sự chuyển hóa của esomeprazol có thể suy giảm ở bệnh nhân bị rối loạn chức năng gan nhẹ đến trung bình. Tốc độ chuyển hóa giảm ở bệnh nhân rối loạn chức năng gan nặng, dẫn đến làm tăng gấp đôi nồng độ và thời gian tiếp xúc của esomeprazol. Vì vậy, không dùng quá liều tối đa 20 mg ở bệnh nhân GERD rối loạn chức năng gan nặng. Đối với những bệnh nhân xuất huyết tiêu hóa kèm suy gan nặng, sau khi truyền liều cao 80 mg, liều truyền liên tục tối đa 4 mg/giờ trong 71,5 giờ có thể đủ để đạt hiệu quả. Esomeprazol hoặc các chất chuyển hóa chính không có khuynh hướng tích lũy khi dùng 1 lần/ngày.

Suy giảm chức năng thận

Chưa có nghiên cứu nào được thực hiện trên bệnh nhân suy chức năng thận. Vì thận chịu trách nhiệm 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 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

Trong một nghiên cứu đa quốc gia, nhãn mở, ngẫu nhiên, liều lặp lại, bệnh nhân được sử dụng esomeprazol tiêm tĩnh mạch 3 phút, một lần mỗi ngày, trong vòng 4 ngày. Nghiên cứu được tiến hành trên tổng số 59 bệnh nhi từ 0 đến 18 tuổi trong đó 50 bệnh nhân (7 trẻ trong nhóm từ 1 đến 5 tuổi) đã hoàn thành nghiên cứu và được đánh giá dược động học của esomeprazol.

Bảng dưới đây mô tả sự tiếp xúc toàn thân với esomeprazol ở bệnh nhi và người trưởng thành khỏe mạnh sau khi tiêm tĩnh mạch 3 phút. Các giá trị trong bảng là các giá trị trung vị (khoảng giá trị). Liều 20 mg cho người lớn được truyền tĩnh mạch trong 30 phút. Giá trị C_{max} được đo 5 phút sau khi dùng thuốc ở nhóm trẻ em, 7 phút sau khi dùng liều 40 mg và sau khi ngưng truyền tĩnh mạch liều 20 mg ở nhóm người lớn.

Nhóm tuổi	Nhóm liều	AUC (µmol*giờ/l)	C_{max} (µmol/l)
0-1 tháng*	0,5 mg/kg (n=8)	7,9 (4,5-20,3)	3,7 (2,7-6,8)
1-11 tháng*	1,0 mg/kg (n=8)	10,5 (4,5-22,2)	8,7 (4,5-14,0)
1-5 tuổi	10 mg (n=7)	7,9 (2,9-16,8)	9,4 (4,4-17,2)
6-11 tuổi	10 mg (n=8)	6,9 (3,5-10,9)	5,8 (3,1-13,2)
	20 mg (n=8)	14,4 (7,2-42,3)	8,8 (3,4-29,4)
	20 mg (n=6)**	10,1 (7,2-13,7)	8,1 (3,4-29,4)
12-17 tuổi	20 mg (n=6)	8,1 (4,7-15,9)	7,1 (4,8-9,0)
	40 mg (n=9)	17,6 (13,1-19,8)	10,5 (7,8-14,2)
Người lớn	20 mg (n=22)	5,1 (1,5-11,8)	3,9 (1,5-6,7)
	40 mg (n=41)	12,6 (4,8-21,7)	8,5 (5,4-17,9)

* Một bệnh nhân trong nhóm 0 đến 1 tháng tuổi được xác định có tuổi dựng là ≥ 32 tuần và < 44 tuần, trong đó tuổi dựng là tổng của tuổi thai và tuổi sau sinh dựng tuần. Một bệnh nhân trong nhóm 1 đến 11 tháng tuổi có tuổi dựng là ≥ 44 tuần.

** Hai bệnh nhân đã bị loại ra, trong đó 1 bệnh nhân dường như có chuyển hóa CYP2C19 kém và 1 bệnh nhân đang điều trị với thuốc ức chế CYP3A4.

Dự đoán cho thấy rằng C_{max} sau khi truyền tĩnh mạch esomeprazol trong 10 phút, 20 phút, 30 phút sẽ bị giảm trung bình tương ứng 37% đến 49%, 34% đến 66% và 61% đến 72% ở tất cả các nhóm tuổi và nhóm liều so với khi dùng đường tiêm tĩnh mạch 3 phút.

HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG, XỬ LÝ VÀ LOẠI BỎ

Dung dịch đã pha nên được kiểm tra bằng mắt thường để phát hiện phần tử lạ và sự biến màu trước khi dùng. Chỉ sử dụng dung dịch trong suốt. Chỉ dùng 1 lần duy nhất. Nếu không cần sử dụng toàn bộ dung dịch đã pha, nên loại bỏ phần dung dịch không sử dụng.

Tiêm liều 40 mg

Dung dịch tiêm (nồng độ 8 mg/ml) được pha chế bằng cách thêm 5 ml dung dịch tiêm NaCl 0,9% vào lọ chứa 40 mg esomeprazol. Dung dịch sau khi pha trong suốt. Không màu hoặc vàng nhạt.

Tiêm truyền liều 40 mg

Dung dịch tiêm truyền được pha chế bằng cách hòa tan một lọ esomeprazol 40 mg với dung dịch NaCl 0,9% (dạng tiêm tĩnh mạch) vừa đủ 100 ml.

Dung dịch pha để truyền phải trong và không màu hoặc hơi vàng.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

Hộp 1 lọ bột chứa bột pha tiêm/tiêm truyền 40 mg

ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN

Bảo quản trong bao bì đóng gói gốc để tránh ánh sáng. Tuy nhiên, các lọ thuốc có thể bảo quản bên ngoài hộp giấy ở ánh sáng thường trong khả cho đến 24 giờ. Không bảo quản ở nhiệt độ trên 30°C.

HẠN DÙNG

24 tháng kể từ ngày sản xuất.
Hạn dùng sau khi pha chung dịch:
Về mặt hóa lý, dung dịch, sau khi pha đã được chứng minh ổn định trong suốt 12 giờ ở 30°C. Về mặt vi sinh học, dung dịch thuốc nên được dùng ngay sau khi pha.

TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG CỦA THUỐC: NSX

TÊN, ĐỊA CHỈ CỦA CƠ SỞ SẢN XUẤT THUỐC
AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje, Thụy Điển.

NGÀY XEM XÉT SỬA ĐỔI, CẬP NHẬT LẠI NỘI DUNG HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC
29/08/2020

Doc ID-003336345 V5.0

©AstraZeneca 2020

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

AstraZeneca