

BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC
ĐÃ PHÊ DUYỆT

Lần đầu: 20/05/2019

Nhãn Hộp



<p>LOT: ##### MAN: mm/yyyy EXP: mm/yyyy</p>	<p>1 vial</p> <h2 style="margin: 0;">Solezol</h2> <p>Esomeprazole</p> <p>Powder for solution / for injection / intravenous infusion</p> <h3 style="margin: 0;">40mg/vial</h3> <p><small>ANFARM HELLAS S.A. PHARMACEUTICAL INDUSTRY</small></p>	<p>Hộp 1 lọ</p> <h2 style="margin: 0;">Solezol</h2> <p>Esomeprazole</p> <p>Bột pha dung dịch tiêm/ truyền tĩnh mạch</p> <h3 style="margin: 0;">40mg/lọ</h3> <p><small>ANFARM HELLAS S.A. PHARMACEUTICAL INDUSTRY</small></p>	<p>Rx Thuốc bán theo đơn</p> <p>Mỗi lọ chứaesomeprazole natri 42,55mg tương đươngesomeprazole 40,00mg.</p> <p>Chỉ định, liều dùng, cách dùng, chống chỉ định, thận trọng, tác dụng ngoài ý muốn và các thông tin khác: xin xem tờ hướng dẫn sử dụng trong hộp. SỐ LỌ SX NSX, HD xem "LOT", "MÁN", "Exp", trên bao bì. Ngày hết hạn là ngày 01 của tháng hết hạn in trên bao bì.</p> <p>Bảo quản ở nhiệt độ không quá 30°C Đề xa tầm tay trẻ em.</p> <p>SDK: XX-XXXX-XX DNNK:</p>
	<p>Each vial contains: 40mgesomeprazole (as sodium salt)</p> <p>Excipients: Disodium edetate dehydrate, sodium hydroxide</p> <p>Indications-Precautions-Dosage: See enclosed leaflet</p> <p>FOR HOSPITAL USE ONLY</p> <p>Store below 30°C. The reconstituted solution would better be used immediately.</p> <p>The reconstituted solution remains effective for 12 hours at a temperature below 30°C.</p> <p>Keep out of reach of children.</p>	<p>Sản xuất bởi: ANFARM HELLAS S.A. Sximatari Viotias, 320 09, Hy Lạp</p>	

MAZ

Nhãn lọ

Solezol Powder for solution
for injection /
intravenous infusion
Esomeprazole 40mg/vial

ANFARM HELLAS S.A.
PHARMACEUTICAL INDUSTRY

LOT : #####
MAN: mm/yyyy
EXP : mm/yyyy



NTA2

BS1
01/09/2018



Hướng dẫn sử dụng thuốc cho cán bộ y tế

SOLEZOL

Esomeprazole 40mg power for solution for injection/infusion 40mg/vial

Esomeprazole 40mg – Bột pha dung dịch tiêm/ truyền

THÀNH PHẦN CẤU TẠO CỦA THUỐC

Mỗi lọ Solezol chứa:

Hoạt chất: Esomeprazole natri 42,55 mg tương đương esomeprazole 40,00 mg.

Tá dược: Natri edetat, natri hydroxyd

DẠNG BÀO CHẾ

Bột pha dung dịch tiêm/ truyền.

DƯỢC LỰC HỌC

Nhóm dược trị liệu: Thuốc ức chế bơm proton.

Mã ATC: A02BC05.

Esomeprazole là dạng 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 dược lực học tương tự.

Vị trí và cơ chế tác động

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

Tác động lên sự tiết acid dịch vị

Sau 5 ngày dùng liều uống Esomeprazole 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 esomeprazole 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 tiết acid với nồng độ thuốc và thời gian tiếp xúc với thuốc sau khi dùng esomeprazole dạng uống. Trong suốt thời gian truyền tĩnh mạch liều cao 80mg esomeprazole 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



NVA

trung bình tương ứng là 21 giờ và 11-13 giờ trong 24 giờ theo dõi ở người tình nguyện khỏe mạnh.

Tác động trị liệu của sự ức chế acid

Khi dùng esomeprazole 40mg 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 loại Forrest Ia, Ib, IIa hay IIb (chiếm tỉ lệ tương ứng là 9%, 43%, 38% và 10%) được điều trị ngẫu nhiên với esomeprazole 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 esomeprazole 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 acid bằng esomeprazole 40mg dạng uống, nhãn mở trong 27 ngày. Tỷ lệ tái xuất huyết xảy ra trong vòng 3 ngày là 5,9% ở nhóm được điều trị bằng esomeprazole 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 esomeprazole so với giả dược là 7,7% so với 13,6%.

Các tác động khác có liên quan đến sự ức chế acid

Trong quá trình điều trị bằng thuốc kháng tiết acid dịch vị, nồng độ gastrin huyết thanh tăng đáp ứng với sự giảm acid dịch vị. Nồng độ chromogranin A (CgA) cũng tăng do sự giảm acid dịch vị.

Nồng độ chromogranin A (CgA) tăng lên có thể can thiệp vào việc dò tìm 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 ít nhất 5 ngày trước khi định lượng chromogranin A (CgA). Nếu nồng độ chromogranin A (CgA) và nồng độ gastrin không trở về bình thường sau 5 ngày, việc định lượng nên được tiến hành lại sau 14 ngày kể từ khi dùng sử dụng esomeprazole. Tăng số tế bào enterochromaffin-like cell (ELC) 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 esomeprazole. 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 nang tuyến dạ dày. Những thay đổi này do ức chế bài tiết acid dịch vị sinh lý là lành tính và có thể phục hồi được. Giảm acid dạ dày do bất kỳ nguyên nhân nào kể cả dùng thuốc ức chế bơm proton, làm tăng số lượng vi khuẩn thường trú trong đường tiêu hóa. Điều trị bằng thuốc ức chế bơm proton có thể làm tăng nhẹ nguy cơ nhiễm khuẩn đường tiêu hóa do *Salmonella* và *Campylobacter* và có thể là *Clostridium difficile* ở những bệnh nhân nội trú.

NVA2

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 98 bệnh nhân từ 1-11 tháng tuổi). Kết quả từ các nghiên cứu ở trẻ em cho thấy, liều 0,5 mg/kg và 1,0 mg/kg esomeprazole 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 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) (< 1 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.

DƯỢC ĐỘNG HỌC

Phân bố

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

Nhóm tuổi	Nhóm liều	AUC ($\mu\text{mol}\cdot\text{giờ/L}$)	C _{ss,max} ($\mu\text{mol/L}$)
0-1 tháng*	0,5 mg/kg (n=6)	7,5 (4,5 -20,5)	3,7 (2,7-5,8)
1-11 tháng*	1,0 mg/kg (n=6)	10,5 (4,5- 22,2)	8,7 (4,5-14,0)
1-5 tuổi	10 mg (n=7)	7,9 (2,9- 16,6)	9,4 (4,4- 17,2)
6-11 tuổi	10 mg (n=8)	6,9 (3,5- 10,9)	5,6 (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 (7,2-23,7)	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=8)	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 đúng là ≥ 32 tuần và < 44 tuần, trong đó tuổi đúng là tổng của tuổi thai và sau sinh đúng tuần. Một bệnh nhân trong nhóm 1 đến 11 tháng tuổi có tuổi đúng là ≥ 44 tuần.

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

Chuyển hóa và bài tiết

Esomeprazole được chuyển hóa hoàn toàn qua hệ thống cytochrom P450 (CYP). Phần chính của quá trình chuyển hóa esomeprazole phụ thuộc vào men CYP2C19 đa hình thái, tạo thành các chất chuyển hóa hydroxy và desmethyl của esomeprazole. Phần còn lại của

NWA2

quá trình chuyển hóa phụ thuộc vào một chất đồng dạng đặc hiệu khác, CYP3A4, tạo thành esomeprazole 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. Nồng độ và thời gian tiếp xúc (AUC) tăng lên sau khi dùng lặp lại esomeprazole. 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 esomeprazole và/ hoặc chất chuyển hóa sulfon. Esomeprazole thải trừ hoàn toàn khỏi huyết tương giữa các liều dùng mà không có khuynh hướng tích lũy khi dùng 1 lần/ngày. Sau khi dùng liều lặp lại 40mg tiêm tĩnh mạch, nồng độ đỉnh trung bình trong huyết tương là khoảng 13,6 $\mu\text{mol/L}$. Nồng độ đỉnh trung bình của thuốc ở dạng uống tương ứng trong huyết tương là khoảng 4,6 $\mu\text{mol/L}$. 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 esomeprazole trong 30 phút (40mg, 80mg hoặc 120mg) và tiếp theo đó là truyền tĩnh mạch liên tục (4 mg/giờ hoặc 8 mg/giờ) trong 23,5 giờ. Các chất chuyển hóa chính của esomeprazole không ảnh hưởng đến sự tiết acid dạ dày. Khoảng 80% esomeprazole 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 $2,9 \pm 1,5\%$ dân số không có men chức năng CYP2C19 và được gọi là nhóm người chuyển hóa kém. Ở các cá nhân này, sự chuyển hoá của esomeprazole được xúc tác chủ yếu bởi CYP3A4. Sau khi dùng liều lặp lại esomeprazole 40mg 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 esomeprazole tiêm tĩnh mạch. Những ghi nhận này không ảnh hưởng đến liều dùng esomeprazole.

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

Sau khi dùng liều đơn esomeprazole 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 tính sau khi dùng liều lặp lại 1 lần/ngày. Sự khác biệt tương tự cũng được ghi nhận khi dùng esomeprazole đường tĩnh mạch. Những ghi nhận này không ảnh hưởng đến liều dùng esomeprazole. Sự chuyển hóa của esomeprazole có thể bị suy giảm ở bệnh nhân 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 esomeprazole. Vì vậy, không dùng quá liều tối đa 20mg 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 80mg, liều truyền liên tục tối đa 4 mg/giờ trong 71,5 giờ có thể đủ để đạt hiệu quả. Esomeprazole 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 bài tiết các chất chuyển hóa của esomeprazole nhưng không chịu trách nhiệm cho sự đào thải thuốc dưới dạng không đổi, người ta cho là sự chuyển hóa của esomeprazole không thay đổi ở bệnh nhân suy chức năng thận.

Trẻ em

Trong một nghiên cứu đa quốc gia, nhãn mở, ngẫu nhiên, liều lặp lại, bệnh nhân được sử dụng esomeprazole 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 esomeprazole.

Liều 20mg cho người lớn được truyền tĩnh mạch trong 30 phút. Giá trị $C_{ss, max}$ được đo 5 phút sau khi dùng thuốc ở nhóm trẻ em, 7 phút sau khi dùng liều 40mg và sau khi ngừng truyền tĩnh mạch liều 20mg ở nhóm người lớn. Dự đoán cho thấy rằng $C_{ss, max}$ sau khi truyền tĩnh mạch esomeprazole trong 10 phút, 20 phút, 30 phút sẽ bị giảm trung bình tương ứng 37% đến 49%, 54% 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.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

- Hộp 1 lọ bột pha tiêm

CHỈ ĐỊNH

Người lớn:

Điều trị kháng tiết dịch vị khi liệu pháp đường uống không thích hợp, như:

- Bệnh trào ngược dạ dày-thực quản (GERD) trên bệnh nhân viêm thực quản và/hoặc có triệu chứng trào ngược nặng.

NRA

- 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 kháng tiết dịch vị khi liệu pháp đường uống không thích hợp, ví dụ: Bệnh trào ngược dạ dày-thực quản (GERD) ở bệnh nhân bị viêm xuróc thực quản do trào ngược và/hoặc các triệu chứng trào ngược nặng.

LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG

• Người lớn

Điều trị kháng tiết dịch vị khi liệu pháp đường uống không thích hợp
Bệnh nhân không thể dùng thuốc qua 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 dạ dày do sử dụng thuốc NSAID là 20 mg, 1 lần/ngày. Liều dùng dự phòng loét dạ dày và tá tràng do sử dụng thuốc NSAID ở bệnh nhân có nguy cơ là 20 mg, 1 lần/ngày. Thời gian điều trị qua đường tĩnh mạch thường ngắn và nên chuyển sang dùng thuốc đường uống ngay khi có thể được.

Phòng ngừa tái xuất huyết do loét dạ dày hay loét tá tràng

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 3 ngày (72 giờ). Sau giai đoạn điều trị bằng đường truyền tĩnh mạch, bệnh nhân nên được tiếp tục điều trị kháng tiết acid bằng dạng uống.

Cách sử dụng

Để chuẩn bị dung dịch tiêm, xin xem phần *Hướng dẫn sử dụng*.

* Đường tiêm:

+ *Liều 40mg*: Tiêm tĩnh mạch 5 ml dung dịch pha tiêm (nồng độ 8 mg/ml), trong khoảng thời gian tối thiểu 3 phút.

NSA2

+ *Liều 20mg*: Tiêm tĩnh mạch 2,5 ml hoặc nửa phần dung dịch pha tiêm (nồng độ 8 mg/ml) trong khoảng thời gian tối thiểu 3 phút. Nên loại bỏ phần dung dịch không sử dụng.

* Đường tiêm truyền:

+ *Liều 40mg*: Dung dịch pha tiêm nên được truyền tĩnh mạch trong khoảng thời gian từ 10 đến 30 phút.

+ *Liều 20mg*: Nửa phần dung dịch pha tiêm nên được truyền tĩnh mạch trong thời gian từ 10-30 phút. Nên loại bỏ phần dung dịch không sử dụng.

+ *Liều cao 80mg*: Dung dịch pha tiêm nên được truyền tĩnh mạch liên tục trong khoảng thời gian 30 phút.

+ *Liều 8mg/giờ*: Dung dịch pha tiêm nên được truyền tĩnh mạch liên tục trong khoảng thời gian 71,5 giờ (tốc độ truyền được tính là 8 mg/giờ, xem thêm phần *Hạn dùng của dung dịch đã pha*).

Người suy chức năng thận

Không cần điều chỉnh liều ở bệnh nhân suy chức năng thận. Do kinh nghiệm điều trị cho bệnh nhân suy thận nặng vẫn còn hạn chế, nên thận trọng khi dùng thuốc trên các bệnh nhân này (xem phần *Dược động học*).

Người suy chức năng gan

+ GERD: Không cần điều chỉnh liều ở bệnh nhân suy chức năng gan mức độ nhẹ đến trung bình. Đối với bệnh nhân suy gan nặng, không nên dùng quá liều tối đa 20 mg SOLEZOL mỗi ngày (xem phần *Dược động học*).

+ Loét xuất huyết: Không cần điều chỉnh liều ở bệnh nhân suy chức năng gan mức độ nhẹ đến trung bình. Đối với bệnh nhân suy gan nặng, khởi đầu nên truyền liều cao 80 mg SOLEZOL, tiếp theo truyền tĩnh mạch liên tục liều 4 mg/giờ trong 71,5 giờ có thể đủ để đạt hiệu quả (xem phần *Dược động học*).

Người cao tuổi

Không cần điều chỉnh liều ở người cao tuổi.

• Sử dụng ở trẻ em:

Trẻ em và trẻ vị thành niên từ 1-18 tuổi

Handwritten signature

Điều trị kháng tiết dịch vị khi liệu pháp đường uống không thích hợp. Bệnh nhân không dùng được thuốc đường uống có thể được điều trị bằng đường tiêm truyền một lần/ngày, như là một phần của liệu trình điều trị GERD đầy đủ (xem liều trong bảng dưới đây).

Thông thường, khoảng thời gian điều trị bằng đường tĩnh mạch nên ngắn và chuyển sang dùng đường uống ngay khi có thể.

Liều khuyến cáo khi sử dụng esomeprazole bằng đường tĩnh mạch.

Nhóm tuổi	Điều trị viêm xức thực quản do trào ngược	Điều trị triệu chứng của GERD
1-11 tuổi	Cân nặng < 20 kg: 10 mg một lần mỗi ngày	10 mg một lần mỗi ngày
	Cân nặng ≥ 20 kg: 10 mg hoặc 20mg một lần mỗi ngày	
12-18 tuổi	40 mg một lần mỗi ngày	20 mg một lần mỗi ngày

Cách dùng

Để chuẩn bị dung dịch tiêm, xin xem phần *Hướng dẫn sử dụng*.

* Đường tiêm

+ Liều 40mg: Tiêm tĩnh mạch 5 ml dung dịch pha tiêm (nồng độ 8 mg/ml), trong khoảng thời gian tối thiểu 3 phút.

+ Liều 20mg: Tiêm tĩnh mạch 2,5 ml hoặc một nửa lượng dung dịch pha tiêm (nồng độ 8 mg/ml), trong khoảng thời gian tối thiểu 3 phút. Loại bỏ phần dung dịch không sử dụng.

+ Liều 10mg: Tiêm tĩnh mạch 1,25 ml dung dịch pha tiêm (nồng độ 8 mg/ml) trong khoảng thời gian tối thiểu 3 phút. Loại bỏ phần dung dịch không sử dụng.

* Đường tiêm truyền

+ Liều 40mg: Dung dịch pha tiêm nên được truyền tĩnh mạch trong khoảng thời gian từ 10 đến 30 phút.

+ Liều 20mg: 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 10mg: 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.

• **Hướng dẫn sử dụng dung dịch đã pha:**

Dung dịch đã pha nên được kiểm tra bằng mắt thường để phát hiện phân 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 bỏ phần dung dịch không sử dụng.
+ Tiêm liều 40mg:

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

+ Tiêm truyền liều 40mg:

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

+ Tiêm truyền liều 80mg:

Dung dịch tiêm truyền được pha chế bằng cách hòa tan thuốc chứa trong 2 lọ esomeprazole 40 mg với dung dịch NaCl 0,9% (dùng tiêm tĩnh mạch) vừa đủ 100 ml. Dung dịch pha để truyền phải trong và không màu hoặc hơi vàng.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

- Tiền sử quá mẫn với hoạt chất chính esomeprazole hoặc với các chất khác thuộc phân nhóm benzimidazol hoặc bất kỳ tá dược nào của thuốc này.
- Không nên sử dụng esomeprazole đồng thời với nelfinavir (xem "*Tương tác*").

THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Khi có sự hiện diện của các triệu chứng cảnh giác (như: sụt cân đáng kể không chủ đích, nôn mửa tái phát, khó nuốt, nôn ra máu hoặc đại tiện ra máu đen) và khi có hay nghi ngờ bị loét dạ dày, nên loại trừ khả năng ác tính vì việc điều trị bằng SOLEZOL có thể làm giảm triệu chứng và chậm trễ việc chẩn đoán.

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

Không khuyến cáo dùng đồng thời esomeprazole với atazanavir (xem mục "*Tương tác*"). 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 esomeprazole. Esomeprazole, cũng như các thuốc kháng 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. Esomeprazole là chất ức chế CYP2C19. Khi bắt đầu hay kết thúc điều trị với esomeprazole, cần xem xét nguy cơ tương tác thuốc với các thuốc chuyển hóa qua CYP2C19. Đã ghi nhận tương tác giữa clopidogrel và esomeprazole (xem mục "*Tương tác*"). Mỗi 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 esomeprazole 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 esomeprazole 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. 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.

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 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 calci cần thiết.
Tương tác với các xét nghiệm:

Sự tăng nồng độ Chromgranin 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 esomeprazole ít nhất năm ngày trước khi định lượng CgA (xem mục *Dược động học*).

Phụ nữ có thai và nuôi con bằng sữa mẹ

- Dữ liệu tiếp xúc với esomeprazole trong thai kỳ còn hạn chế. Nên thận trọng khi kê toa SOLEZOL cho phụ nữ có thai.

- Người ta chưa biết rằng esomeprazole có tiết ra sữa mẹ hay không. Nghiên cứu trên phụ nữ cho con bú chưa được thực hiện. Vì vậy, không nên dùng SOLEZOL trong khi cho con bú.

Ảnh hưởng trên khả năng vận hành máy và lái xe:

SOLEZOL không ảnh hưởng đến khả năng lái xe và vận hành máy.

TƯƠNG TÁC CỦA THUỐC VỚI CÁC THUỐC KHÁC VÀ CÁC LOẠI TƯƠNG TÁC KHÁC

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

- **Ảnh hưởng của esomeprazole trên dược động học của các thuốc khác**

+ Thuốc có sự hấp thu phụ thuộc pH

Tình trạng giảm độ acid dạ dày khi điều trị bằng esomeprazole 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 làm 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 esomeprazole. 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 esomeprazole liều cao ở người cao tuổi. Cần tăng cường theo dõi việc điều trị bằng digoxin.

Đã có báo cáo rằng omeprazole 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 omeprazole 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 chất ức chế enzyme CYP2C19. Đối với atazanavir và nelfinavir, giảm nồng độ thuốc trong huyết thanh đã được ghi nhận khi dùng chung với omeprazole, do đó không khuyến cáo dùng đồng thời các thuốc này.

Ở người tình nguyện khỏe mạnh, sử dụng đồng thời omeprazole (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 400 mg đã không bù trừ tác động của omeprazol trên nồng độ và thời gian tiếp xúc atazanavir. Dùng phối hợp omeprazole (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

MAZ

atazanavir 300mg/ritonavir 100mg, 1 lần/ngày, mà không dùng omeprazole 20mg, 1 lần/ngày. Dùng phối hợp với omeprazole (40mg, 1 lần/ngày) làm giảm trị số trung bình AUC, C_{max} và C_{min} của nelfinavir khoảng 36-39% và giảm khoảng 75-92% trị số trung bình AUC, C_{max} và C_{min} của chất chuyển hóa hoạt tính có tác động dược lý M8. Đối với saquinavir (sử dụng đồng thời với ritonavir), tăng nồng độ thuốc trong huyết thanh (80-100%) khi dùng đồng thời với omeprazole (40mg, 1 lần/ngày). Điều trị với omeprazole 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 esomeprazole 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 omeprazole 40mg, 1 lần/ngày, không ảnh hưởng đến sự 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 omeprazole và esomeprazole, không khuyến cáo sử dụng esomeprazole đồng thời với atazanavir và chống chỉ định sử dụng esomeprazole đồng thời với nelfinavir.

+ *Thuốc chuyển hóa qua men CYP2C19*

Esomeprazole ức chế CYP2C19, men chính chuyển hóa esomeprazole. Do vậy, khi esomeprazole 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. Dùng đồng thời với esomeprazole 30mg dạng uống làm giảm 45% độ thanh thải diazepam (một cơ chất của CYP2C19). Khi dùng đồng thời với esomeprazole 40mg dạng uống và phenytoin làm 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 ngưng điều trị với esomeprazole. Omeprazole (40mg, 1 lần/ngày) làm tăng C_{max} và AUC của voriconazole (một cơ chất của CYP2C19) lên tương ứng là 15% và 41%.

Khi dùng đồng thời 40mg esomeprazole dạng uống 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 khi chấm dứt điều trị đồng thời esomeprazole trong quá trình điều trị với warfarin hoặc những dẫn xuất khác của coumarin. Omeprazole cũng như esomeprazole tác dụng như các chất ức chế CYP2C19. Trong một nghiên cứu chéo, omeprazole dùng với liều 40mg trên đối tượng khỏe mạnh đã làm tăng 18% C_{max} và 26% AUC của cilostazole và làm tăng tương ứng 29% C_{max} và 69% AUC của một trong các chất chuyển hóa có hoạt tính.

WAS

Ở người tình nguyện khỏe mạnh, khi dùng chung với 40mg esomeprazole dạng uống và cisapride, diện tích dưới đường cong biểu diễn nồng độ cisapride trong huyết tương theo thời gian (AUC) tăng lên 32% và thời gian bán thải ($t_{1/2}$) cisapride kéo dài thêm 31% nhưng nồng độ đỉnh cisapride trong huyết tương tăng lên không đáng kể. Khoảng QTc hơi kéo dài sau khi dùng cisapride riêng lẻ, không bị kéo dài hơn nữa khi dùng đồng thời cisapride với esomeprazole.

Esomeprazole đã được chứng minh là không ảnh hưởng đáng kể về lâm sàng trên dược động học của amoxicillin hay quinidin. Không có nghiên cứu tương tác *in vivo* nào được thực hiện trên liều cao (80mg + 8mg/giờ) dùng đường tĩnh mạch. Ảnh hưởng của esomeprazole trên thuốc chuyển hóa qua men CYP2C19 có thể rõ rệt hơn khi sử dụng liều cao này và bệnh nhân cần được theo dõi chặt chẽ những phản ứng có hại của thuốc trong suốt 3 ngày điều trị bằng đường tĩnh mạch.

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 esomeprazole (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% sự ức chế tối đa kết tập 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 esomeprazole 20mg + ASA 81mg so sánh với clopidogrel đơn độc, nồng độ và thời gian tiếp xúc của 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) trên các đối tượng này là như nhau ở nhóm dùng clopidogrel đơn độc và nhóm dùng phối hợp clopidogrel và esomeprazole + ASA. Số liệu chưa nhất quán về biểu hiện lâm sàng của tương tác Dược động/Dược lực của esomeprazole 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.

Chưa biết cơ chế

Việc sử dụng đồng thời với esomeprazole đã được báo cáo làm tăng nồng độ huyết thanh của tacrolimus.

Khi dùng đồng thời với các PPI, nồng độ methotrexate được báo cáo là tăng lên ở một số bệnh nhân. Khi dùng liều cao methotrexate, nên cân nhắc dùng tạm thời esomeprazole.

• Ảnh hưởng của các thuốc khác trên dược động học của esomeprazole

Esomeprazole được chuyển hóa bởi CYP2C19 và CYP3A4. Khi dùng đồng thời esomeprazole dạng uống với một chất ức chế CYP3A4, clarithromycin (500mg, 2

lần/ngày) làm tăng gấp đôi diện tích dưới đường cong (AUC) của esomeprazole. Dùng đồng thời esomeprazole cùng với chất ức chế cả hai CYP2C19 và CYP3A4 có thể làm tăng hơn 2 lần nồng độ và thời gian tiếp xúc esomeprazole. Chất ức chế CYP2C19 và CYP3A4 voriconazol làm tăng AUC của omeprazol lên 280%. Không cần chỉnh liều esomeprazole 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 hoặc CYP3A4 hoặc cả hai (như rifampicin và St. John's wort) có thể gây giảm nồng độ esomeprazole huyết thanh do tăng chuyển hóa esomeprazole.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN

Các tác dụng không mong muốn do thuốc sau đây đã được ghi nhận hay nghi ngờ trong các chương trình nghiên cứu lâm sàng của esomeprazole 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 ($\geq 1/10$), 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 được 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/sốc 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 "*Thận trọng khi dùng thuốc*"); giảm magnesi huyết nghiêm trọng có thể liên quan 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: Nóng nảy, 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*

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.

UVA

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, xương cổ tay và cột sống (xem “*Thận trọng khi dùng thuốc*”)

Hiếm gặp: Đau khớp, đau cơ.

Rất hiếm: Yếu cơ.

+ *Rối loạn thận và tiết niệu*

Rất hiếm: Viêm thận 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: Nữ hóa tuyến vú.

+ *Các rối loạn tổng quát và tại chỗ*

Hiếm: Khó ở, tăng tiết mồ hôi.

*Phản ứng tại chỗ tiêm/ tiêm truyền chủ yếu 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 trầm trọng đã dùng omeprazole (dạng racemate) đường tĩnh mạch, đặc biệt khi dùng liều cao. Tuy nhiên, không có sự thiết lập được 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 esomeprazole, một lần mỗi ngày trong 4 ngày ở bệnh nhân từ 0 đến 18 tuổi (xem mục “*Dược động học*”). Tổng số có 57 bệnh nhân (8 trẻ em trong nhóm tuổi từ 1-5) đã được đánh giá tính an toàn. Kết quả về tính an toàn phù hợp với các dữ liệu an toàn đã biết của esomeprazole và không thấy có dấu hiệu an toàn mới nào.

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 uống 280mg là các triệu chứng trên đường tiêu hóa và tình trạng yếu ớt. Các liều đơn esomeprazole dạng uống 80mg và dạng dùng tĩnh mạch 308mg esomeprazole trong suốt 24 giờ không gây tác dụng không mong muốn.

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

TƯƠNG KÝ

Không nên dùng thuốc này cùng với các thuốc khác ngoại trừ các thuốc được đề cập đến trong phần *Hướng Dẫn Sử Dụng*.

BẢO QUẢN

* Bảo quản ở nhiệt độ không quá 30°C.

* Về mặt hóa-lý, dung dịch sau khi pha đã được chứng minh tính ổn định trong suốt 12 giờ ở 30°C. Về mặt vi sinh học, dung dịch thuốc nên được dùng ngay sau khi pha.

HẠN DÙNG CỦA THUỐC

24 tháng kể từ ngày sản xuất.

Hạn dùng dung dịch sau khi pha: dung dịch sau khi pha nên dùng ngay và loại bỏ phần thuốc còn thừa.

TÊN, ĐỊA CHỈ CỦA CƠ SỞ SẢN XUẤT

ANFARM HELLAS S.A

Sximatari Viotias, 32009, Hy Lạp

TÊN, ĐỊA CHỈ CỦA CƠ SỞ SẢN XUẤT

CÔNG TY CỔ PHẦN TADA PHARMA

44a Đinh Công Tráng, phường Tân Định, quận 1, thành phố Hồ Chí Minh, Việt Nam.

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



TU QU CỤC TRƯỞNG
P. TRƯỞNG PHÒNG

Phạm Thị Văn Hạnh