

艾司奥美拉唑镁肠溶胶囊说明书

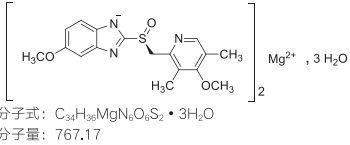
请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

【药品名称】

通用名称：艾司奥美拉唑镁肠溶胶囊
英文名称：Esomeprazole Magnesium Enteric-coated Capsules
汉语拼音：Aisi' aomellazuomei Changrongjiaonang

【成份】

本品主要成份为艾司奥美拉唑镁。
化学名称：双[5-甲氧基-2-[(4)-[(4-甲氧基-3,5-二甲基-2-吡啶基)甲基]亚硫酸基]-1H-苯并咪唑]镁三水合物。
化学结构式：



【性状】

本品内容为白色或类白色小丸。

【适应症】

胃食管反流病（GERD）
- 反流性食管炎的治疗
- 已经治愈的食管炎患者预防复发的长期治疗
- GERD的症状控制
与适当的抗菌疗法联合用药根除幽门螺杆菌。并且
- 使与幽门螺杆菌感染相关的十二指肠溃疡愈合
- 防止与幽门螺杆菌相关的消化性溃疡复发
需要持续NSAID治疗的患者
- 与使用（非甾体抗炎药）NSAID治疗相关的胃溃疡

治疗

【规格】

按 $C_{17}H_{19}N_3O_6S_2$ 计 (I) 20mg (2) 40mg

【用法用量】

胃食管反流病(GERD)
- 反流性食管炎的治疗
40mg，每日一次，连服四周。
对于食管炎未治愈或持续有症状的患者建议再服药治疗四周。

- 已经治愈的食管炎患者防止复发的长期维持治疗
20mg，每日一次。
- GERD的症状控制
没有食管炎的患者20mg，每日一次。如果用药4周症状未获控制，应对患者作进一步的检查。一旦症状消除，随后的症状控制可采用按需治疗，即需要时口服20mg，每日一次。对于使用NSAID治疗伴有发生胃及十二指肠溃疡危险的患者，随后的症状控制不推荐采用按需治疗。
与适当的抗菌疗法联合用药根除幽门螺杆菌，并且
- 使与幽门螺杆菌相关的十二指肠溃疡愈合
- 预防与幽门螺杆菌相关的消化性溃疡复发
艾司奥美拉唑镁肠溶胶囊20mg+阿莫西林1g+克拉霉素500mg，每日二次，共7天。
需要持续NSAID治疗的患者
- 与使用NSAID治疗相关的胃溃疡的治疗：常用剂量每日一次，20mg，4-8周。

本品为供口服给药的肠溶胶囊。本品应整粒吞服，应在餐前至少一小时服用本品。
对于吞咽胶囊有困难的患者，可将一汤匙苹果酱加入空碗中，打开胶囊，将胶囊内的颗粒小心地倒在苹果酱上。颗粒应与苹果酱混合，然后立即吞服。不要存放以备将来使用。所使用的苹果酱不应过热，并且足够柔软以免需要咀嚼后吞下。颗粒不应咀嚼或压碎。如果颗粒/苹果酱混合物没有全部使用，剩余的混合物应立即丢弃。

对于有鼻胃管的患者，可以打开本品，将完好的颗粒倒入60mL导管头注射器中，并与50mL水混合。当通过鼻胃管服用本品时，应仅使用导管头注射器。更换柱塞并剧烈摇动注射器15秒。注射器注射前检查残留在尖端的颗粒。将注射器连接到鼻胃管并通过鼻胃管将注射器的内容物输送到胃中。服用颗粒后，鼻胃管应该用另外的水冲洗。如果颗粒溶解或分解，则不要使用。
混合物制备好后必须立即使用。

【不良反应】

1. 临床试验经验
发生频率≥1%的不良反应用：
在四项随机对照临床试验中，对糜烂性食管炎治愈疗法的安全性进行评估，其中包括艾司奥美拉唑镁20mg组1,240例患者，艾司奥美拉唑镁40mg组2,434例患者，艾司奥美拉唑20mg组3,008例患者，均为每日一次给药。在所有三个治疗组中，发生频率最高的不良反应（≥1%）为：
神经系统：头痛
胃肠道：腹泻、恶心、胃肠胀气、腹痛、便秘和口干。
来源于其他报告的发生频率<1%的可能或很可能与艾司奥美拉唑镁有关的不良反应，按系统器官分类分列如下：

全身性系统：腹部膨大、过敏反应、乏力、背痛、胸痛、胸骨下疼痛、面部水肿、外周水肿、潮热、疲乏、发热、流感样症状、全身性水肿、腿部水肿、不适、疼痛、寒颤。

心血管：潮红、高血压、心动过速。
内分泌：甲状腺肿
胃肠道：肠功能异常、便秘加重、消化不良、吞咽困难、胃肠道异型增生、上腹痛、嗝气、食管疾病、大便频繁、胃炎、胃肠道出血、胃肠道症状（非特异的）、打嗝、黑便、口腔疾病、咽病、直肠病、血清胃泌素增多、舌部疾病、舌水肿、溃疡性口腔炎、呕吐。

听力：耳痛，耳鸣。
血液学：贫血、血红蛋白减少性贫血、颈部淋巴结病、鼻衄、白细胞增多症、白细胞减少症、血小板减少症。
肝脏：胆红素血症、肝功能异常、门冬氨酸氨基转移酶（AST）、丙氨酸氨基转移酶（ALT）升高。
代谢/营养：糖尿、高尿酸血症、低钠血症、碱性磷酸酶升高、口渴、维生素B12缺乏、体重增加、体重下降。
肌肉骨骼系统：关节痛、关节炎加重、关节痛、痉挛、纤维肌痛综合征、疝气、风湿性多发性肌痛。
神经/精神系统：厌食、情感淡漠、食欲亢进、意识混乱、抑郁加重、头晕、张力亢进、紧张、感觉减退、性无能、失眠、偏头痛、偏头痛加重、感觉异常、睡眠障碍、嗜睡、震颤、眩晕、视野缺损。
生殖系统：痛经、月经失调、阴道炎。
呼吸系统：哮喘加重、咳嗽、呼吸困难、喉水肿、咽炎、鼻炎、鼻窦炎。
皮肤及其附件：痤疮、血管性水肿、皮炎、瘙痒、肛周瘡痒症、皮疹、红斑疹、斑丘疹、皮肤炎症、出汗增多、荨麻疹。
特殊感觉器官：中耳炎、嗅觉倒错、味觉丧失、味觉倒错。

泌尿生殖系统：尿异常、蛋白尿、膀胱炎、排尿困难、真菌感染、血尿、尿频、念珠菌病、生殖器念珠菌病、多尿。
视觉系统：结膜炎、视觉异常。

临床试验中，≤1%的具有潜在临床意义的实验室检查指标变化（无论是否与艾司奥美拉唑镁相关）如下：肌酐、尿酸、总胆红素、碱性磷酸酶、ALT、AST、血红蛋白、白细胞计数、血小板、血清胃泌素、钾浓度、钠浓度、甲状腺素、促甲状腺激素升高，血红蛋白、白细胞计数、血小板、钾浓度、钠浓度和甲状腺素减少。
内镜镜检查发现的不不良反应包括：十二指肠炎、食管炎、食管狭窄、食管溃疡、食管静脉曲张、胃溃疡、胃炎、疝气、良性息肉或结节、巴雷特（Barrett）食管和粘膜变色。

在6个月的维持治疗期间，治疗组中与治疗有关的不不良反应发生率与安慰剂组相似。长达12个月的维持治疗组与短期治疗组在治疗中出现的不良反应类型之间无差异。
在治疗症状性胃食管反流病的710例患者中进行了两项安慰剂对照研究，在可能或很可能与本品有关的不不良反应中，最常见的不良反应为腹泻（4.3%）、头痛（3.8%）和腹痛（3.8%）。

2. 与阿莫西林和克拉霉素联合用药治疗
在采用艾司奥美拉唑镁+阿莫西林和克拉霉素联合用药治疗的临床试验中，联合用药的不不良反应均为艾司奥美拉唑镁、阿莫西林或克拉霉素单一治疗的研究中出现的不良反应，未发现与这些药物联合治疗有关的其他不良反应。

对于接受三联疗法，连续治疗10天的患者，报告频率最高的与药物有关的不不良反应为腹泻（9.2%）、味觉倒错（6.6%）、和腹痛（3.7%）。三联疗法治疗组中出现不良反应的发生频率并未高于艾司奥美拉唑镁单一治疗组。

在采用艾司奥美拉唑镁+阿莫西林和克拉霉素联合用药治疗的临床试验中，未出现与这些药物联合治疗有关的其他实验室检测异常情况的增加。
有关阿莫西林或克拉霉素不良反应和实验室变化更多的信息，详见其药品说明书。

3. 上市后经验

在艾司奥美拉唑镁上市后使用过程中，已确定以下不良反应。由于这些不良反应是由一组人数不确定的人群自发报告而来，因此并不能准确地估算出不良反应的发生频率或确立不良反应与药物暴露之间的因果关系。按人体系统列出如下：
血液和淋巴系统：粒细胞缺乏症，全血细胞减少症。
眼部：视物模糊。
胃肠道系统：胰腺炎、口臭、显微镜下结肠炎、胃粘膜息肉。
肝胆系统：肝功能衰竭、真性肝炎或非真性肝炎。
免疫系统：速发型过敏反应/休克。
感染与侵袭性疾病：胃肠道念珠菌病、难辨梭状芽孢杆菌相关性腹泻。
代谢疾病和营养不良：低镁血症，伴随或不伴随低血钙症或低血钾症。

肌肉骨骼和结缔组织：肌无力、肌痛、骨折。
神经系统：肝性脑病，味觉异常。
精神性疾病：攻击行为、激越、抑郁症、幻觉。
肾脏和泌尿系统疾病：间质性肾炎。
生殖系统和乳房疾病：男子乳腺发育。
呼吸系统：胸膈和纵膈：支气管痉挛。
皮肤和皮下组织：脱发、多形红斑、多汗症、光过敏、Stevens-Johnson综合征、中毒性表皮坏死松解症（某些可致命）、皮肤型红斑狼疮。

【禁忌】

已知对艾司奥美拉唑、其它苯并咪唑类化合物或本品的任何其他成份过敏者禁用。
有报道使用艾司奥美拉唑镁后会发生过敏反应，如：速发过敏反应、过敏性休克、血管性水肿、支气管痉挛、急性间质性肾炎和荨麻疹。
艾司奥美拉唑不可与奈非那韦合用（见【药物相互作用】）。
关于与艾司奥美拉唑镁联合使用的抗菌药（克拉霉素和阿莫西林）禁忌的信息，请参阅其说明书中的禁忌部分。

【注意事项】

警告与注意事项
1. 并发胃恶性肿瘤

当出现任何报警症状(如显著的、非有意的体重减轻、反复呕吐、吞咽困难、呕血或黑便)、怀疑有胃溃疡或已有胃溃疡时，应首先排除恶性肿瘤，因为使用本品治疗可减轻症状，延误诊断。

2. 急性间质性肾炎
在服用包括艾司奥美拉唑在内的PPIs的患者中观察到急性间质性肾炎。急性间质性肾炎可能发生在PPI治疗期间的任何时候，并且通常归因于特异性过敏反应。如果急性间质性肾炎发生，则应停止服用本品（见【禁忌】）。
3. 萎缩性胃炎
对长期接受奥美拉唑（艾司奥美拉唑为其对映异构体）治疗的患者进行胃体病理活检，偶有发现萎缩性胃炎。
4. 难辨梭状芽孢杆菌（艰难梭菌）相关性腹泻
已发表的观察研究提示，质子泵抑制剂（PPI）治疗（如艾司奥美拉唑）可能会增加难辨梭状芽孢杆菌相关性腹泻（CDAD）的风险，尤其是在住院患者中。如果腹泻未见改善，则应考虑该诊断（见【不良反应】）。
患者应使用适用于治疗情况的最低剂量和最短疗程的PPI治疗。

几乎所有抗菌药物在使用过程中均有难辨梭状芽孢杆菌相关性腹泻（CDAD）的报道。欲了解更多信息，特别是本品联合使用抗菌药物（如克拉霉素和阿莫西林），请参阅相关抗菌药物说明书中的“警告与注意事项”。

5. 与氯吡格雷的相互作用
应避免本品和氯吡格雷联合使用。氯吡格雷是一种前体药物。氯吡格雷产生的血小板凝集抑制作用可完全归因于其活性代谢产物。合并使用能够抑制CYP2C19活性的药物（如艾司奥美拉唑）会影响氯吡格雷转化为其活性代谢产物的代谢。联合使用氯吡格雷和40mg艾司奥美拉唑会降低氯吡格雷的药理学活性。因此，在使用本品时应考虑其他抗血小板治疗（见【药物相互作用】）。
6. 骨折
几个已发表的观察性研究表明，质子泵抑制剂（PPI）的治疗可能使因骨质疏松而导致的髌、腕关节或脊柱等部位骨折的风险增加。对于接受高剂量治疗（定义为每日多次服药）和长期（1年或更久）PPI治疗的患者，发生骨折的风险也会增加。患者应当根据病情接受最低剂量和最短疗程的PPI的治疗。对那些处于骨质疏松症相关的骨折风险中的患者，应当根据现有的指南对其进行治疗。

7. 当本品用于根除幽门螺杆菌的治疗时，应考虑三联疗法中所有成份间可能的药物相互作用。
8. 低镁血症
在接受至少3个月以及绝大多数在接受一年PPI治疗的患者中，至少有无症状和伴有症状的低镁血症病例报道。上述严重不良反应包括手足抽搐，心律不齐和癫痫发作。对于绝大多数患者，纠正低镁血症，需补钙治疗及使用PPI。

预期需延长PPI治疗或合并用药如地高辛等可能导致低镁血症（如，利尿剂）的药物，医学专业人士可考虑在开始PPI治疗前及定期监测血镁浓度。
9. 合并使用贯叶连翘或利福平
诱导CYP2C19或CYP3A4（例如贯叶连翘或利福平）的药物会极大地降低艾司奥美拉唑的血药浓度。本品应避免与贯叶连翘或利福平联合使用。

10. 本品与神经内分泌瘤检查药物的相互作用
血清嗜铬蛋白A水平的提高会降低胃部神经内分泌瘤的药物诱导。提供药物者在评估血清嗜铬蛋白A水平前应暂停使用艾司奥美拉唑至少14天以及在初始血清嗜铬蛋白A水平居高不下时应复查该指标。由于不同实验室的正常参考值可能存在差异，如进行一系列检测（如，监测），应在同一商业实验室中进行。

11. 合并使用甲氧氟喹啉
文献资料显示，PPIs和甲氧氟喹啉（主要是高剂量；参见甲氧氟喹啉处方信息）合并使用可能会增加甲氧氟喹啉和/或其代谢产物的血清浓度，延长高血清浓度的持续时间，可能导致甲氧氟喹啉中毒。部分患者在使用高剂量甲氧氟喹啉时可考虑暂时停用PPI（见【药物相互作用】）。

12. 接受治疗的患者，在其症状体征显著改变时应与医生取得联系。在按需用药治疗时，应考虑由于艾司奥美拉唑血药浓度的波动而可能产生的药物相互作用（见【药物相互作用】）。

13. 本品含有蔗糖。伴有罕见的遗传性疾病，如葡萄糖耐量不良、葡萄糖-半乳糖吸收障碍或蔗糖酶-异麦芽糖酶不足的患者，不可服用本品。

14. 使用质子泵抑制剂治疗可导致消化道感染的危险轻微增加，如沙门菌和弯曲杆菌（见【药理毒理】）。

15. 不建议联合使用艾司奥美拉唑和阿扎那韦（见【药物相互作用】）。如果经判断认为必须给予阿扎那韦与质子泵抑制剂联合治疗，应考虑进行密切的临床监测，如在阿扎那韦剂量增至400mg，利托那韦（常与阿扎那韦合用）增至100mg时，艾司奥美拉唑的剂量不应超过20mg。

16. 长期使用该药治疗的患者（尤其是治疗1年以上的）应定期进行监测。

17. 与所有抑制胃酸的药物一样，艾司奥美拉唑可出现因胃酸减少或缺乏而导致的维生素B12（氰钴胺）的吸收减少。因此在长期治疗中，对于体内贮藏减少或带有维生素B12吸收减少风险因素的患者，需要考虑此风险。

18. 皮肤型和系统性红斑狼疮：已有服用PPI包括艾司奥美拉唑的患者报告了皮肤型红斑狼疮（CLE）和系统性红斑狼疮（SLE）。这些事件包括新发和既有自身免疫病的恶化。PPI导致的红斑狼疮病例多数为CLE，SLE较少。避免超说明书长期使用PPI。如果出现CLE或SLE的症状或体征，请停药并咨询专科医生。多数患者在PPI停药后4-12周内好转。

19. 胃底息肉

PPi的长期使用会导致胃底息肉的风险增加，尤其是长期使用一年以上。大多数发展为胃底息肉的PPi使用者是无症状的，只是在内窥镜检查中偶然发现了有胃底息肉。应根据疾病治疗的状况使用最短的PPi治疗时间。

肾功能损害

肾功能损害的患者无需调整剂量。对于严重肾功能不全的患者，由于使用该药的经验有限，治疗时应慎重(见【药代动力学】)。

肝功能损害

轻至中度肝功能损害的患者无需调整剂量。对于严重肝功能损害的患者，本品的剂量不应超过20mg(见【药代动力学】)。

对驾驶和使用机器能力的影响

尚未观察到这方面的影响。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

尚无孕妇使用艾司奥美拉唑的临床数据报告。流行病学研究数据显示，大量孕妇在使用消旋混合物奥美拉唑时，未发现致畸和胎儿毒性作用。动物实验未显示艾司奥美拉唑对胚胎或胎儿发育有直接或间接的损害作用。用消旋混合物进行的动物实验未显示对妊娠、分娩或出生后发育有直接或间接的有害影响。但给妊娠期妇女使用艾司奥美拉唑应慎重。

尚不清楚艾司奥美拉唑是否会经人乳排泄。也未在哺乳期妇女中进行过艾司奥美拉唑的研究，因此在哺乳期间不应使用艾司奥美拉唑镁肠溶胶囊。

【儿童用药】

儿童不应使用艾司奥美拉唑，因没有相关的临床研究数据。

【老年用药】

老年患者无需调整剂量。

【药物相互作用】

1. 干扰逆转录抗病毒药物治疗

不建议联合使用质子泵抑制剂和阿扎那韦和奈非那韦。预期与质子泵抑制剂合用，可导致阿扎那韦血药浓度大幅下降，并且可能失去疗效，产生耐药性。预期与质子泵抑制剂合用后，可能使沙奎那韦（常与阿扎那韦合用）浓度升高，导致其毒性增加，因此，需要减少用药剂量。

已有报告，奥美拉唑（艾司奥美拉唑为其对映异构体）可与一些逆转录抗病毒药物发生相互作用，但是，这些相互作用所具有的临床意义和作用机制并不完全清楚。在奥美拉唑治疗期间，胃pH值升高，可改变逆转录抗病毒药物的吸收。其它可能的相互作用机制为通过CYP2C19发挥作用。

降低阿扎那韦和奈非那韦浓度

据报道，对于一些逆转录抗病毒药物，如阿扎那韦和奈非那韦，在与奥美拉唑合用时，血药浓度呈现下降。多次给予奈非那韦（1250mg，每日两次）和奥美拉唑（40mg，每日一次）后，奈非那韦和其药理学活性代谢产物M8的AUC分别下降36%和92%，C_{max}分别下降37%和89%，C_{min}分别下降39%和75%。多次给予阿扎那韦（400mg，每日一次）和奥美拉唑（40mg，每日一次，在给予阿扎那韦前2小时给药）后，阿扎那韦的AUC下降94%，C_{max}下降96%，C_{min}下降95%。因此，不建议联合使用奥美拉唑与此类药物（如阿扎那韦和奈非那韦）。由于奥美拉唑与艾司奥美拉唑具有相似的药效作用和药代动力学特征，因此不建议给予艾司奥美拉唑和阿扎那韦联合治疗，并且禁忌给予艾司奥美拉唑和奈非那韦联合治疗。

沙奎那韦浓度增加

据报道，对于一些逆转录抗病毒药物可出现血药浓度升高，如沙奎那韦。在多次给予沙奎那韦/利托那韦（1000/100mg），每周两次，连服15天，以及奥美拉唑40mg，每日一次，连续联合用药治疗11至15天后，沙奎那韦AUC增加82%，C_{max}增加75%，C_{min}增加106%。因此，在合用本品治疗期间，建议对沙奎那韦的毒性进行临床和实验室监测。出于安全性的考虑，应当根据患者的个体差异而减少沙奎那韦的用药剂量。

另据报告，也有一些逆转录抗病毒药物与奥美拉唑联合使用后，血药浓度并未发生变化。

2.生物利用度受胃pH影响的药物

艾司奥美拉唑可抑制胃酸分泌，因此，对于生物利用度会受到胃pH值重大影响 的药物（如酮康唑、依曲康唑、阿扎那韦、铁盐和地高辛），艾司奥美拉唑可能影响其吸收。

3.对肝脏代谢/细胞色素P450途径的影响

艾司奥美拉唑广泛地在肝脏中经CYP2C19和CYP3A4代谢。体外和体内研究显示，艾司奥美拉唑不太可能抑制CYP1A2、2A6、2C9、2D6、2E1和3A4，预期本品与这些CYP酶代谢的药物之间的相互作用不具有临床相关性。药物相互作用研究显示，艾司奥美拉唑与茚美芬、华法林、奎尼丁、克拉霉素或阿莫西林等药物之间在临床上不具有显著 的相互作用。

但是，上市后的报告显示，对于接受华法林和艾司奥美拉唑联合治疗的患者，其凝血酶原检测结果有变化。凝血酶原国际标准化比值（INR）和凝血酶原时间增加可导致患者出现异常出血，甚至发生死亡。因此，对于接受质子泵抑制剂和华法林联合治疗的患者，需要对其INR和凝血酶原时间增加的情况进行监测。

艾司奥美拉唑抑制CYP2C19，后者为本品的主要代谢酶。因此，当艾司奥美拉唑与经CYP2C19代谢的药物（如地西洋、西酞普兰、丙咪嗪、氟米帕明、茶茚莨等）合用时，这些药物的血浆浓度可被升高，可能需要降低剂量。特别是本品用于按需治疗时，更应考虑这一点。合用本品30mg可使经CYP2C19代谢的地西洋的清除下降45%。合用本品40mg，可使癫痫患者的血浆苯妥英的谷浓度上升13%。因此，苯妥英治疗期间，当合用或停用本品时，建议监测苯妥英的血药浓度。奥美拉唑40mg每日一次分别增加了voriconazole（伏立康唑：一种CYP2C19的底物）C_{max}和AUC15%和41%。

艾司奥美拉唑经CYP2C19和CYP3A4代谢。艾司奥美拉唑与CYP3A4抑制剂克拉霉素（500mg，每日二次）合用，可使机体对艾司奥美拉唑的暴露（AUC）加倍。艾司奥美拉唑与CYP2C19、CYP3A4共同抑制剂合用可使艾司美拉唑的暴露增加两倍以上。CYP2C19和CYP3A4的抑制剂voriconazole（伏立康唑）增加奥美拉唑AUC280%。以上

两种情形艾司奥美拉唑的剂量不必作常规调整。然而对于严重肝损和需要长期治疗的患者应该考虑调整本品的剂量。

氯吡格雷

氯吡格雷部分经由CYP2C19酶代谢为其活性代谢产物。合用使用艾司奥美拉唑40mg可降低氯吡格雷活性代谢产物的血浆浓度，进而降低血小板抑制作用。因此，应避免将本品与氯吡格雷合用。在使用本品时应考虑其他抗血小板治疗。

奥美拉唑是CYP2C19的抑制剂。在20名健康受试者中进行的奥美拉唑和西洛他唑的交叉研究表明，给予奥美拉唑40mg，每日一次，连续用药一周后，西洛他唑的C_{max}和AUC分别增加18%和26%，其活性代谢产物3,4-二氢-西洛他唑（活性作用为西洛他唑的4~7倍）的C_{max}和AUC分别增加29%和69%。预期在西洛他唑与艾司奥美拉唑联合用药后，可增加西洛他唑及其上述活性代谢产物的浓度。因此，应当考虑将西洛他唑的剂量从100mg一天两次降至50mg一天两次。

CYP2C19或CYP3A4诱导剂或这两种酶诱导剂（如利福平）会导致艾司奥美拉唑血药浓度降低。据报道，奥美拉唑（艾司奥美拉唑为其对映异构体）与CYP3A4诱导剂贯叶连翘之间存在相互作用。一项纳入12名健康男性受试者的交叉研究显示，贯叶连翘（300mg，每日三次，治疗14天）在CYP2C19慢代谢者（C_{min}和AUC值分别降低33.5%和37.9%）和快代谢者（C_{min}和AUC值分别降低49.6%和43.9%）中使奥美拉唑全身暴露显著降低。因此，应避免本品与贯叶连翘或利福平合并用药。

短期评价艾司奥美拉唑和藜普生或罗非昔布合用的研究中未显示临床相关性的药代动力学相互作用。

4. 本品与神经内分泌瘤检查药物的相互作用

药物引起的胃酸降低可导致肠嗜铬样细胞增生和嗜铬络蛋白A水平增加，因此，对神经内分泌瘤的检查造成干扰。

5. 他克莫司

本品与他克莫司合并用药导致他克莫司血药浓度增加。

6. 与克拉霉素联合治疗

艾司奥美拉唑、克拉霉素与阿莫西林联合用药治疗后，可导致艾司奥美拉唑和14-羟克拉霉素的血药浓度升高。

禁止联合使用克拉霉素与西沙必利、匹莫齐特、阿司咪唑、特非那定、麦角胺或二氢麦角胺等药物进行治疗[请见克拉霉素的说明书]。

7. 甲氨蝶呤

病例报告、已发表的群体药代动力学研究和回顾性分析提示，PPIs和甲氨蝶呤（主要是高剂量；参见甲氨蝶呤处方信息）合用使用可能会增加甲氨蝶呤和/或其代谢产物的血清浓度，延长高血清浓度的持续时间。然而，尚未开展任何关于甲氨蝶呤和PPIs的正式药物相互作用研究。

在一些患者中有报道，当与PPI联合给药时，甲氨蝶呤水平会升高。当使用高剂量甲氨蝶呤治疗时，可考虑艾司奥美拉唑的暂时停药。

【药物过量】

过量使用艾司奥美拉唑的经验非常有限，与280mg剂量相关的症状表现为胃肠道症状和无力。单剂量使用80mg艾司奥美拉唑无不良反应。没有已知的特异性解毒剂。艾司奥美拉唑广泛地与血浆蛋白结合，因此难以透析。对任何过量中毒的治疗，应采用对症处理和全身支持疗法。

【药理毒理】

药理作用

艾司奥美拉唑是一种质子泵抑制剂,是奥美拉唑的S-异构体,通过特异性地抑制胃壁细胞H⁺-K⁺ATP酶而阻断胃酸的分泌的最后步骤。奥美拉唑S异构体和R异构体在胃壁细胞的酸性环境中转化为活性成分。艾司奥美拉唑在日剂量20-40mg范围内抑制胃酸分泌的活性呈剂量依赖性。

毒理研究

遗传毒性:

艾司奥美拉唑Ames试验、在体外大鼠骨髓细胞染色体畸变试验、小鼠微核试验结果均为阴性;艾司奥美拉唑体外人淋巴细胞染色体畸变试验结果阴性;奥美拉唑体外人淋巴细胞染色体畸变试验、在体小鼠骨髓细胞染色体畸变和在体小鼠微核试验结果阴性。

生殖毒性:

以奥美拉唑试验结果评估艾司奥美拉唑的生殖毒性。

大鼠经口给予奥美拉唑138mg/kg/天(按体表面积计算,约为人口服剂量40mg的34倍),其生育力和生殖行为未见明显异常。

妊娠大鼠经口给予奥美拉唑138mg/kg/天(按体表面积计算,约为人口服剂量40mg的34倍),妊娠家兔经口给予69mg/kg/天(按体表面积计算,约为人口服剂量40mg的34倍),未发现奥美拉唑具有潜在致畸作用。

家兔给予奥美拉唑6.9-69.1mg/kg/天(按体表面积计算,约为人口服剂量40mg的3.4-34倍),可见剂量依赖性的胚胎死亡、吸收胎和流产率升高。

亲代大鼠给予奥美拉唑13.8-138.0mg/kg/天(按体表面积计算,约为人口服剂量40mg的3.4-34倍),子代可见剂量依赖性的胚胎/胎仔毒性和出生后发育毒性。

致癌性:

以奥美拉唑试验结果评估艾司奥美拉唑的致癌性。

大鼠两项2年致癌性试验中,奥美拉唑剂量为1.7、3.4、13.8、44.0和140.8mg/kg/天(按体表面积计算,约为人口服剂量40mg的0.4-34倍),雄性与雌性动物中均剂量依赖性出现胃肠嗜铬样(ECL)细胞类癌,其中雌性动物的发生率明显高于雄性动物;雌性动物中奥美拉唑的血药浓度高于雄性动物。胃类癌在未给动物组中很少出现,而雌性动物给药组中均出现ECL细胞增生。

另一项试验中,雌性大鼠连续1年给予奥美拉唑13.8mg/kg/天(按体表面积计算,约为人口服剂量40mg的3.4倍)-后停药1年,未见类癌产生。但大鼠给药1年时,出现与药物相关的ECL细胞增生(给药组94%,对照组10%),第二年时给药组与对照组之间的差异缩小,但给药组ECL细胞增生的发生率仍较高(46%/26%)。1只大鼠(2%)出现胃腺癌,而在给药2年时雄性与雌性大鼠中均未见发生。从历史资料来看,该种属大鼠无发生类似肿瘤的记载,由于仅出现一例,其意义难以判断。在一项SD大鼠52周毒性试验中,奥美拉唑剂量为0.4、2、16mg/kg/天(按体表面积计算,约为人口服剂量40mg的0.1-3.9倍),少量雄性动物脑星形细胞瘤,而雌性动

物中未见发生。在SD大鼠2年致癌性试验中,最高剂量140.8mg/kg/天(按体表面积计算,约为人口服剂量40mg的34倍)下雌性动物与雌性动物组中均未见星形细胞瘤。

奥美拉唑小鼠78周致癌性试验中,未见肿瘤发生率增加,但该试验结果不明确。p53(+/-)转基因小鼠26周致癌性试验结果阴性。

幼年动物试验:

幼年大鼠给予艾司奥美拉唑镁,剂量为70-280mg/kg/天(按体表面积计算,约为人口服剂量40mg的17-68倍),从出生后第7天至35天连续给药28天,恢复期14天。结果可见,最高剂量组死亡动物数量增加。此外,140mg/kg/天(按体表面积计算,约为人口服剂量40mg的34倍)及更高剂量下,可见动物体重及体重量降低,股骨重量减轻和长度缩短,并影响总体生长。

艾司奥美拉唑镁在等摩尔剂量下进行上述试验,可见类似结果。

【药代动力学】

吸收与分布

艾司奥美拉唑对酸不稳定，口服采用肠溶衣颗粒。体内转化为R-异构体的量可以忽略。艾司奥美拉唑吸收迅速，口服后约1~2小时血浆浓度达到高峰。单剂量40mg给药后的绝对生物利用度为64%，而每日一次重复给药后的绝对生物利用度为89%。20mg剂量的相应值分别为50%和68%。健康受试者稳态时的表观分布容积约为0.22L/kg体重。艾司奥美拉唑的血浆蛋白结合率为97%。

进食会延缓和降低艾司奥美拉唑的吸收，但对艾司奥美拉唑降低胃内酸度的效应无显著影响。

代谢与排泄

艾司奥美拉唑完全经细胞色素P450酶系统(CYP)代谢。艾司奥美拉唑的大部分代谢依靠多形性的CYP2C19生成艾司奥美拉唑的羟化物和去甲基代谢物。剩余部分依靠另一特殊异构体CYP3A4代谢生成艾司奥美拉唑酮,后者为血浆中的主要代谢物。

以下的参数主要反映CYP2C19功能正常的个体,即快代谢者的药代动力学特征。

总血浆清除率在单次用药后约为17L/h，多次用药后约为9L/h。血浆消除半衰期在重复每日一次用药后约为1.3小时。已对每日二次给予艾司奥美拉唑40mg的药代动力学进行了研究。重复给药后，艾司奥美拉唑的血药浓度-时间曲线下面积（AUC）增大。这种增大是剂量依赖性的，并在多次用药后导致非线性的剂量AUC关系。这种时间和剂量依赖性是由于首过代谢和机体总清除率降低所致，而造成这种降低的原因可能是艾司奥美拉唑和(或)其代谢物艾司奥美拉唑酮抑制了CYP2C19。按每日一次给药时，艾司奥美拉唑在两次用药期间从血浆中完全消除，没有累积的趋势。

艾司奥美拉唑的主要代谢物对胃酸分泌无影响。一次口服剂量的近80%的艾司奥美拉唑以代谢物形式从尿中排泄，其余的从粪便中排出。尿中的原形药物不到1%。

特殊患者人群

西人人群中大约2.9±1.5%的个体缺乏有活性的CYP2C19酶，称为慢代谢者；而在亚洲人群，慢代谢者在人群中所占的比例约为13～23%。这部分个体的艾司奥美拉唑代谢可能主要由CYP3A4催化，每日一次艾司奥美拉唑40mg重复给药后，慢代谢者的平均血药浓度-时间曲线下面积（AUC）比具有活性CYP2C19的个体（快代谢者）高出近100%，平均血浆峰浓度增加约60%。

艾司奥美拉唑在老年人（71～80岁）中的代谢没有显著性的变化。

单剂给予艾司奥美拉唑40mg后，女性的血药浓度-时间曲线下面积的平均值要超过男性约30%。每日一次重复给药后未观察到性别间的差异。这些发现与艾司奥美拉唑的剂量无关。

在有轻、中度肝功能损害的患者中，艾司奥美拉唑的代谢会减弱。严重肝功能损害的患者代谢率降低，可使艾司奥美拉唑的血药浓度-时间曲线下面积（AUC）增大一倍。因此，严重肝功能损害的患者所使用的最大剂量不应超过20mg。每日用药一次时艾司奥美拉唑或其主要代谢产物没有累积的趋势。

在肾功能减退的患者中还没有进行过类似的研究。由于肾脏只担负艾司奥美拉唑的代谢物而不是原形药物的排泄，因此肾功能损害的患者预期其艾司奥美拉唑的代谢不会发生变化。

【贮藏】

密闭，不超过25℃保存。

【包装】

1、口服固体药用高密度聚乙烯瓶包装（内置固体药用纸袋装硅胶干燥剂），7粒/瓶，1瓶/盒；14粒/瓶，1瓶/盒；30粒/瓶，1瓶/盒；

【有效期】

24个月。

【执行标准】

国家药品监督管理局标准YBH00622021。

【批准文号】

(1) 20mg：国药准字H20213071；

(2) 40mg：国药准字H20213072。

【上市许可持有人】

名称：正大天晴药业集团股份有限公司
注册地址：江苏省连云港市郁州南路369号

【生产企业】

企业名称：正大天晴药业集团股份有限公司
生产地址：江苏省连云港市郁州南路369号
邮政编码：222026
电话号码：0518-85804024
传真号码：0518-85806502
网 址：http://www.cttq.com