

Rx

VINOACI / OPAPIVI

Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

Đề xa tầm tay trẻ em

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

THÀNH PHẦN

Thành phần hoạt chất:

Mỗi viên nang cứng **VINOACI** có chứa:

Omeprazol 20 mg

Natri hydrocarbonat 1100 mg

Mỗi viên nang cứng **OPAPIVI** có chứa:

Omeprazol 40 mg

Natri hydrocarbonat 1100 mg

Thành phần tá dược: Natri croscarmellose, natri stearyl fumarat, vỏ nang cứng số 00.

DẠNG BẢO CHẾ

Viên nang cứng.

Mô tả sản phẩm:

VINOACI: Viên nang cứng số 00, thân màu trắng, nắp màu trắng, bên trong chứa bột thuốc màu trắng đến trắng ngà.

OPAPIVI: Viên nang cứng số 00, thân màu trắng, nắp màu đỏ, bên trong chứa bột thuốc màu trắng đến trắng ngà.

CHỈ ĐỊNH

Viên nang cứng VINOACI / OPAPIVI được chỉ định cho người lớn để:

- Điều trị ngắn hạn loét tá tràng tiến triển. Hầu hết bệnh nhân sẽ lành vết loét trong vòng 4 tuần. Một số bệnh nhân có thể cần phải điều trị thêm trong 4 tuần nữa.
- Điều trị ngắn hạn (4 – 8 tuần) loét dạ dày lành tính tiến triển.
- Điều trị ợ nóng và các triệu chứng khác liên quan đến trào ngược dạ dày – thực quản (GERD) trong thời gian lên đến 4 tuần.
- Điều trị ngắn hạn (4 – 8 tuần) xói mòn thực quản do acid trào ngược, đã được chẩn đoán bằng nội soi.

- Hiệu quả của thuốc khi được dùng lâu hơn 8 tuần ở bệnh nhân xói mòn thực quản chưa được thiết lập. Nếu bệnh nhân không đáp ứng với 8 tuần điều trị, có thể điều trị thêm trong 4 tuần. Nếu tái phát các triệu chứng của xói mòn thực quản hoặc trào ngược (ví dụ: ợ nóng), có thể cân nhắc một liệu trình điều trị bổ sung từ 4 đến 8 tuần.
- Điều trị duy trì sau khi chữa lành vết loét do xói mòn thực quản do acid trào ngược. Các nghiên cứu có kiểm soát không kéo dài quá 12 tháng.

LIỀU DÙNG, CÁCH DÙNG

Liều dùng

Viên nang cứng VINOACI và OPAPIVI là dạng chế phẩm có hàm lượng omeprazol 20 mg và 40 mg để dùng cho người lớn. Tất cả các liều khuyến cáo được ghi nhãn đều dựa trên omeprazol.

Cần lưu ý đến hàm lượng natri khi kê đơn sản phẩm này (xem thêm phần *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*). Mỗi viên nang cứng VINOACI và OPAPIVI có chứa 1.100 mg (13 mEq) natri bicarbonat, tương đương với 304 mg natri.

Do thành phần natri bicarbonat, nên 2 viên VINOACI (omeprazol 20 mg) không thể thay thế cho 1 viên OPAPIVI (omeprazol 40 mg).

Liều khuyến cáo của VINOACI / OPAPIVI được tóm tắt trong **Bảng 1** bên dưới. Tất cả các liều lượng được đề nghị đều dựa trên hàm lượng omeprazol.

Bảng 1. Liều khuyến cáo cho viên nang cứng VINOACI / OPAPIVI theo chỉ định

Chỉ định	Liều dùng	Thời gian điều trị
Điều trị loét tá tràng tiến triển	20 mg x 1 lần/ngày	4 tuần ^{1,2}
Điều trị loét dạ dày lành tính tiến triển	40 mg x 1 lần/ngày	4 – 8 tuần
Điều trị triệu chứng của trào ngược dạ dày thực quản	20 mg x 1 lần/ngày	Lên đến 4 tuần
Điều trị xói mòn thực quản do acid trào ngược	20 mg x 1 lần/ngày	4 – 8 tuần ²
Điều trị duy trì sau khi chữa lành vết loét do xói mòn thực quản do acid trào ngược	20 mg x 1 lần/ngày	Các nghiên cứu có kiểm soát không kéo dài quá 12 tháng

¹ Hầu hết bệnh nhân được chữa lành trong vòng 4 tuần. Một số bệnh nhân có thể cần phải điều trị thêm trong 4 tuần nữa.

² Hiệu quả của thuốc khi được dùng lâu hơn 8 tuần ở bệnh nhân xói mòn thực quản chưa được thiết lập. Nếu bệnh nhân không đáp ứng với 8 tuần điều trị, có thể điều trị thêm trong 4 tuần. Nếu tái phát các triệu chứng của xói mòn thực quản hoặc trào ngược (ví dụ: ợ nóng), có thể cân nhắc một liệu trình điều trị bổ sung từ 4 đến 8 tuần.

Cách dùng

Dùng đường uống.

Uống nguyên viên với nước. Không được mở nắp nang và không dùng kèm các chất lỏng khác ngoài nước. Dùng thuốc khi bụng đói ít nhất 1 giờ trước bữa ăn.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Bệnh nhân quá mẫn với omeprazol, các dẫn xuất benzimidazol hoặc bất kỳ thành phần nào của thuốc. Phản ứng quá mẫn có thể bao gồm phản vệ, sốc phản vệ, phù mạch, co thắt phế quản, viêm thận mủ cấp tính, nổi mề đay (xem *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc, Tác dụng không mong muốn*).

Bệnh nhân đang sử dụng các chế phẩm chứa rilpivirin (xem *Tương tác thuốc*).

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Bệnh lý dạ dày ác tính

Ở người lớn, sự đáp ứng với điều trị bằng VINOACI / OPAPIVI không loại trừ sự hiện diện của bệnh lý dạ dày ác tính. Cần nhắc việc theo dõi thêm và xét nghiệm chẩn đoán ở những bệnh nhân có đáp ứng dưới mức tối ưu hoặc triệu chứng tái phát sớm sau khi hoàn thành điều trị bằng thuốc ức chế bơm proton (PPI). Ở người cao tuổi, cũng nên xem xét biện pháp nội soi.

Viêm thận kẽ cấp tính

Viêm thận kẽ cấp tính đã được quan sát thấy ở những bệnh nhân dùng PPI và có thể xảy ra bất cứ lúc nào trong quá trình điều trị bằng PPI. Bệnh nhân có thể có các dấu hiệu và triệu chứng khác nhau, từ phản ứng quá mẫn có triệu chứng đến các triệu chứng không đặc hiệu của suy giảm chức năng thận (ví dụ: khó chịu, buồn nôn, chán ăn). Trong các trường hợp được báo cáo, một số bệnh nhân đã được chẩn đoán bằng sinh thiết và không có biểu hiện ngoài thận (như sốt, phát ban hoặc đau khớp). Ngừng sử dụng VINOACI / OPAPIVI và đánh giá các bệnh nhân nếu có nghi ngờ viêm thận kẽ cấp tính (xem *Chống chỉ định*).

Hàm lượng natri hydrocarbonat

Mỗi viên nang VINOACI / OPAPIVI chứa 1.100 mg (13 mEq) natri hydrocarbonat, tương đương với 304 mg natri.

Việc sử dụng mạn tính bicarbonat với calci hoặc sữa có thể gây ra hội chứng kiềm sữa. Sử dụng natri bicarbonat mạn tính có thể dẫn đến nhiễm kiềm toàn thân, và việc tăng lượng natri có thể gây phù và tăng cân.

Nên cân nhắc đến hàm lượng natri trong sản phẩm VINOACI / OPAPIVI khi sử dụng cho bệnh nhân đang có chế độ ăn kiêng muối (natri) hoặc người có nguy cơ mắc bệnh suy tim sung huyết.

Tránh sử dụng VINOACI / OPAPIVI ở người có hội chứng Bartter, hạ kali huyết, hạ calci huyết hoặc có các vấn đề về cân bằng toan kiềm.

Tiêu chảy do Clostridium difficile

Các nghiên cứu quan sát đã công bố cho thấy liệu pháp PPI, như VINOACI / OPAPIVI, có thể làm tăng nguy cơ tiêu chảy do *Clostridium difficile*, đặc biệt là ở bệnh nhân nội trú. Chẩn đoán này nên được xem xét cho các trường hợp tiêu chảy không được cải thiện (xem *Tác dụng không mong muốn*).

Bệnh nhân nên sử dụng phác đồ PPI với liều thấp nhất và trong thời gian ngắn nhất phù hợp với tình trạng bệnh đang điều trị.

Gãy xương

Một vài nghiên cứu quan sát đã được công bố cho thấy rằng liệu pháp PPI có thể làm tăng nguy cơ gãy xương hông, cổ tay hoặc cột sống do loãng xương. Nguy cơ gãy xương tăng lên ở những bệnh nhân dùng liều cao, được định nghĩa là dùng nhiều liều mỗi ngày và điều trị trong thời gian dài (một năm hoặc lâu hơn). Bệnh nhân nên sử dụng phác đồ PPI với liều thấp nhất và trong thời gian ngắn nhất phù hợp với tình trạng bệnh đang điều trị. Bệnh nhân có nguy cơ gãy xương liên quan đến loãng xương nên được quản lý theo các hướng dẫn điều trị đã được thiết lập (xem *Liều dùng, cách dùng và Tác dụng không mong muốn*).

Lupus ban đỏ da và lupus ban đỏ hệ thống

Lupus ban đỏ da (CLE) và lupus ban đỏ hệ thống (SLE) đã được báo cáo ở những bệnh nhân sử dụng PPI, bao gồm omeprazol. Những biến cố này xảy ra như cả bệnh mới khởi phát và đợt cấp của một bệnh tự miễn hiện có. Phần lớn các trường hợp lupus ban đỏ do PPI gây ra là CLE.

Dạng CLE phổ biến nhất được báo cáo ở những bệnh nhân được điều trị bằng PPI là lupus ban đỏ da bán cấp (SCLE) và xảy ra trong vòng vài tuần đến vài năm sau khi điều trị bằng thuốc liên tục ở những bệnh nhân từ trẻ sơ sinh cho đến người cao tuổi. Nhìn chung, các phát hiện mô học đã được quan sát thấy mà không có sự liên quan đến các nội tạng.

Lupus ban đỏ hệ thống (SLE) ít được báo cáo hơn so với lupus ban đỏ da (CLE) ở những bệnh nhân sử dụng PPI. SLE liên quan đến PPI thường nhẹ hơn so với SLE không do thuốc. Khởi phát SLE thường xảy ra trong vòng vài ngày đến vài năm sau khi bắt đầu điều trị ở những bệnh nhân từ thanh niên đến người cao tuổi. Phần lớn bệnh nhân có biểu hiện phát ban; tuy nhiên, đau khớp và giảm tế bào máu cũng được báo cáo.

Tránh sử dụng PPI trong thời gian dài hơn so với chỉ định. Nếu các dấu hiệu hoặc triệu chứng phù hợp với CLE hoặc SLE được ghi nhận ở bệnh nhân đang dùng VINOACI / OPAPIVI, hãy ngừng thuốc và giới thiệu bệnh nhân đến bác sĩ chuyên khoa thích hợp để đánh giá. Hầu hết bệnh nhân được cải thiện sau khi ngừng PPI trong 4 đến 12 tuần. Xét nghiệm huyết thanh (như ANA) có thể dương tính và việc tăng cao kết quả xét nghiệm huyết thanh có thể cần thời gian lâu hơn để khôi phục so với các biểu hiện lâm sàng.

Tương tác với clopidogrel

Tránh sử dụng đồng thời VINOACI / OPAPIVI với clopidogrel. Clopidogrel là một tiền chất. Tác dụng ức chế kết tập tiểu cầu của clopidogrel hoàn toàn là do một chất chuyển hóa có hoạt tính. Sự chuyển hóa của clopidogrel thành chất chuyển hóa có hoạt tính của nó có thể bị suy giảm bởi các thuốc sử dụng đồng thời mà có can thiệp vào hoạt tính của CYP2C19, như omeprazol. Sử dụng đồng thời clopidogrel với 80 mg omeprazol làm giảm hoạt tính được lý của clopidogrel, ngay cả khi dùng cách nhau 12 giờ. Khi sử dụng VINOACI / OPAPIVI, hãy cân nhắc sử dụng liệu pháp kháng tiểu cầu thay thế (xem *Tương tác thuốc và Đặc tính dược động học*).

Thiếu cyanocobalamin (vitamin B12)

Điều trị hằng ngày bằng bất kỳ thuốc kháng acid nào trong thời gian dài (ví dụ: hơn 3 năm) đều có thể dẫn đến kém hấp thu cyanocobalamin (vitamin B12) do giảm hoặc không có acid dạ dày. Các báo cáo hiếm hoi về sự thiếu hụt cyanocobalamin xảy ra với liệu pháp ức chế acid đã được báo cáo trong y văn. Chẩn đoán này nên được xem xét nếu các triệu chứng lâm sàng phù hợp với sự thiếu hụt cyanocobalamin được quan sát thấy ở những bệnh nhân được điều trị bằng VINOACI / OPAPIVI.

Hạ magesi huyết

Hạ maginesi huyết, có triệu chứng hoặc không có triệu chứng, đã được báo cáo hiếm khi xảy ra ở những bệnh nhân được điều trị bằng PPI trong ít nhất 3 tháng, trong hầu hết các trường hợp là sau 1 năm điều trị. Các tác dụng phụ nghiêm trọng bao gồm tetany, loạn nhịp và động kinh. Ở hầu hết bệnh nhân, việc điều trị hạ maginesi huyết cần bổ sung maginesi và ngừng sử dụng PPI.

Với những bệnh nhân dự kiến sẽ điều trị kéo dài hoặc những người dùng PPI với các loại thuốc như digoxin hoặc thuốc có thể gây hạ maginesi huyết (như thuốc lợi tiểu), bác sĩ có thể cân nhắc theo dõi mức maginesi huyết trước khi khởi đầu điều trị với PPI và định kỳ sau đó (xem *Tác dụng không mong muốn*).

Tương tác với St. John's wort hoặc rifampin

Các thuốc cảm ứng CYP2C19 hoặc CYP3A4 (như St. John's wort hoặc rifampin) có thể làm giảm đáng kể nồng độ omeprazol. Tránh sử dụng đồng thời VINOACI / OPAPIVI với St. John's wort hoặc rifampin.

Ảnh hưởng đến việc khám khối u thần kinh nội tiết

Nồng độ chromogranin A (CgA) trong huyết thanh tăng thứ phát do giảm nồng độ acid dạ dày do thuốc. Mức CgA tăng có thể gây ra kết quả dương tính giả trong việc khám khối u thần kinh nội tiết. Bác sĩ cần tạm thời ngưng điều trị với VINOACI / OPAPIVI ít nhất 14 ngày trước khi đánh giá mức CgA và cân nhắc lặp lại xét nghiệm nếu mức CgA ban đầu cao. Nếu một loạt các xét nghiệm được thực hiện (ví dụ: để theo dõi), thì phải sử dụng cùng một phòng thí nghiệm thương mại để thực hiện thử nghiệm, vì phạm vi tham chiếu giữa các thử nghiệm có thể khác nhau (xem *Tương tác thuốc*).

Tương tác với methotrexat

Các tài liệu y văn cho thấy rằng việc sử dụng đồng thời PPI với methotrexat (chủ yếu ở liều cao), làm tăng và kéo dài nồng độ trong huyết thanh của methotrexat và/hoặc chất chuyển hóa của nó, có thể dẫn đến ngộ độc methotrexat. Khi sử dụng methotrexat liều cao, có thể cân nhắc việc ngưng tạm thời PPI ở một số bệnh nhân (xem *Tương tác thuốc*).

Polyp tuyến đáy vị

Sử dụng PPI có liên quan đến tăng nguy cơ polyp tuyến đáy vị, tăng khi sử dụng kéo dài, đặc biệt là hơn 1 năm. Hầu hết những người sử dụng PPI đã phát triển polyp tuyến đáy vị là không triệu chứng và polyp tuyến đáy vị được xác định một cách tình cờ bằng nội soi. Nên sử dụng PPI trong thời gian ngắn nhất phù hợp tình trạng bệnh đang điều trị.

Dùng thuốc ở một số đối tượng đặc biệt

Trẻ em

An toàn và hiệu quả của thuốc cho đối tượng trẻ em chưa được thiết lập.

Người cao tuổi

Omeprazol đã được dùng cho hơn 2000 bệnh nhân cao tuổi (≥ 65 tuổi) trong các thử nghiệm lâm sàng ở Mỹ và Châu Âu. Không có sự khác biệt về an toàn và hiệu quả giữa người cao tuổi và trẻ tuổi. Các kinh nghiệm lâm sàng khác cũng không nhận thấy khác biệt trong đáp ứng giữa người cao tuổi và người trẻ tuổi, tuy nhiên độ nhạy cảm lớn hơn ở một số đối tượng cao tuổi là không thể loại trừ.

Các nghiên cứu dược động học với omeprazol có đệm cho thấy tốc độ thải trừ phần nào giảm ở người cao tuổi và sinh khả dụng tăng lên. Độ thanh thải huyết tương của omeprazol là 250 mL/phút (một nửa so với người trẻ tuổi). Thời gian bán thải huyết tương trung bình khoảng

một giờ, gấp khoảng 2 lần so với người trẻ tuổi, khỏe mạnh sử dụng omeprazol/natri hydrocarbonat. Tuy nhiên, không cần điều chỉnh liều ở người cao tuổi.

Bệnh nhân suy gan

Ở những bệnh nhân suy gan (Child-Pugh loại A, B hoặc C) tiếp xúc với omeprazol tăng lên đáng kể so với các đối tượng khỏe mạnh. Tránh sử dụng omeprazol/natri hydrocarbonat để duy trì sự chữa lành vết loét do xói mòn thực quản do acid trào ngược ở bệnh nhân suy gan.

Người Châu Á

Trong nghiên cứu trên người khỏe mạnh, người Châu Á có mức tiếp xúc cao hơn xấp xỉ gấp 4 lần so với người da trắng. Tránh sử dụng omeprazol/natri hydrocarbonat để duy trì sự chữa lành vết loét do xói mòn thực quản do acid trào ngược ở người Châu Á.

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

Phụ nữ có thai

Omeprazol

Chưa có nghiên cứu được kiểm soát tốt và đầy đủ cho omeprazol ở phụ nữ có thai. Các dữ liệu dịch tễ học hiện có không thể chứng minh được nguy cơ các dị tật bẩm sinh lớn hoặc các kết cục thai kỳ bất lợi khác tăng lên khi sử dụng omeprazol trong 3 tháng đầu thai kỳ. Các nghiên cứu về khả năng sinh sản ở chuột lang và thỏ cho kết quả khả năng gây chết phôi phụ thuộc liều lượng ở liều omeprazol xấp xỉ gấp 3,4 – 34 lần liều 40 mg omeprazol đường uống ở người (dựa trên diện tích bề mặt cơ thể cho một người 60 kg).

Chưa quan sát thấy khả năng gây quái thai trong các nghiên cứu về khả năng sinh sản trên động vật khi sử dụng esomeprazol magesi (một đồng phân đối quang của omeprazol) đường uống ở chuột lang và thỏ trong quá trình hình thành cơ quan với liều lượng lần lượt khoảng 68 lần và 42 lần so với liều uống cho người là 40 mg esomeprazol hoặc 40 mg omeprazol (dựa trên diện tích bề mặt cơ thể cho một người 60 kg).

Những thay đổi về hình thái xương đã được quan sát thấy ở con cái của những con chuột được dùng liều trong hầu hết thời kỳ mang thai và cho con bú với liều lượng bằng hoặc lớn hơn khoảng 34 lần so với liều uống cho người là 40 mg esomeprazol hoặc 40 mg omeprazol. Khi chỉ sử dụng cho con mẹ trong thời gian mang thai, không có ảnh hưởng nào đến hình thái sụn tiếp hợp ở con cái ở mọi lứa tuổi.

Natri hydrocarbonat

Các dữ liệu hiện có về việc dùng natri hydrocarbonat ở phụ nữ mang thai là chưa đủ để xác định một rủi ro dị tật bẩm sinh lớn hoặc sảy thai có liên quan đến thuốc. Các nghiên cứu trên động vật đã được công bố cho thấy natri hydrocarbonat được dùng trên chuột lang, chuột nhắt hoặc thỏ trong suốt thai kỳ không gây ra tác dụng bất lợi đối với sự phát triển của con cái.

Rủi ro cơ bản (background risk) ước tính của dị tật bẩm sinh lớn và sảy thai cho một nhóm dân số được chỉ định là chưa biết. Mọi phụ nữ mang thai đều có rủi ro cơ bản có dị tật bẩm sinh, sảy thai hoặc các kết cục bất lợi khác. Ở Mỹ, rủi ro cơ bản ước tính của dị tật bẩm sinh và sảy thai trong các trường hợp mang thai đã được ghi nhận lần lượt là 2-4% và 15-20%.

Phụ nữ cho con bú

Các dữ liệu hiện có trong y văn gợi ý rằng cả hai thành phần của thuốc, omeprazol và natri hydrocarbonat, đều xuất hiện trong sữa người. Chưa có nghiên cứu lâm sàng về tác dụng của omeprazol và natri hydrocarbonat trên trẻ bú sữa mẹ hoặc trên sự sản xuất sữa. Các lợi ích về

phát triển và sức khỏe của việc nuôi con bằng sữa mẹ nên được xem xét cùng với nhu cầu lâm sàng của người mẹ đối với omeprazol/natri hydrocarbonat và bất kỳ tác dụng có hại tiềm ẩn nào đối với trẻ bú sữa mẹ do thuốc hoặc tình trạng của người mẹ.

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

Omeprazol / natri hydrocarbonat không có khả năng ảnh hưởng đến khả năng lái xe hoặc vận hành máy móc. Các phản ứng có hại của thuốc như chóng mặt và rối loạn thị giác có thể xảy ra. Nếu bị ảnh hưởng, bệnh nhân không nên lái xe hoặc vận hành máy móc.

TƯƠNG TÁC THUỐC

Thông tin dưới đây liệt kê các thuốc có tương tác thuốc nghiêm trọng trên lâm sàng và các xét nghiệm chẩn đoán bị ảnh hưởng khi được dùng đồng thời với omeprazol, kèm theo hướng dẫn cách phòng tránh và kiểm soát.

Cần tham khảo hướng dẫn sử dụng của các thuốc được dùng đồng thời để có thêm thông tin về tương tác với các PPI.

- Các thuốc bị ảnh hưởng khi sử dụng đồng thời với omeprazol

Thuốc kháng retrovirus (ARV)	
Ảnh hưởng lâm sàng	Ảnh hưởng của PPI lên các thuốc kháng retrovirus là khác nhau. Tầm quan trọng lâm sàng và cơ chế đằng sau những tương tác này không phải lúc nào cũng được biết đến. - Giảm mức tiếp xúc với một số thuốc kháng retrovirus (ví dụ: rilpivirin, atazanavir và nelfinavir) khi được sử dụng đồng thời với omeprazol có thể làm giảm hiệu quả kháng virus và thúc đẩy sự phát triển chủng kháng thuốc. - Tăng mức tiếp xúc với các thuốc kháng retrovirus kháng (như saquinavir) khi dùng đồng thời với omeprazol có thể làm tăng độc tính. - Một số thuốc kháng retrovirus khác lại không có tương tác có ý nghĩa lâm sàng với omeprazol.
Biện pháp can thiệp	<u>Các thuốc chứa Rilpivirin</u>: Chống chỉ định sử dụng đồng thời với omeprazol. <u>Atazanavir, nelfinavir</u>: Tránh sử dụng đồng thời với omeprazol. Xem tờ hướng dẫn sử dụng của các thuốc này để biết thông tin về liều lượng. <u>Saquinavir</u>: Xem tờ hướng dẫn của saquinavir để theo dõi các độc tính tiềm ẩn liên quan đến saquinavir. <u>Các thuốc ARV khác</u>: Xem tờ hướng dẫn sử dụng của từng thuốc ARV cụ thể.
Warfarin	
Ảnh hưởng lâm sàng	Tăng INR và thời gian prothrombin ở bệnh nhân sử dụng warfarin đồng thời với PPI, bao gồm cả omeprazol. Tăng INR và thời gian

	prothrombin có thể dẫn đến chảy máu bất thường và thậm chí tử vong.
Biện pháp can thiệp	Theo dõi chỉ số INR và thời gian prothrombin, và điều chỉnh liều warfarin nếu cần để duy trì khoảng INR mục tiêu.
Methotrexat	
Ảnh hưởng lâm sàng	Sử dụng đồng thời omeprazol với methotrexat (chủ yếu ở liều cao) có thể làm tăng và kéo dài nồng độ trong huyết tương của methotrexat và/hoặc các chất chuyển hóa hydroxymethotrexat của nó, có thể dẫn đến độc tính với methotrexat. Không có nghiên cứu tương tác thuốc chính thức nào giữa methotrexat liều cao và PPI được thực hiện.
Biện pháp can thiệp	Có thể cân nhắc tạm thời ngưng sử dụng omeprazol ở bệnh nhân sử dụng liều cao methotrexat.
Cơ chất của CYP2C19 (ví dụ: clopidogrel, citalopram, cilostazol, phenytoin, diazepam)	
Clopidogrel	
Ảnh hưởng lâm sàng	Sử dụng đồng thời với omeprazol 80 mg dẫn đến giảm nồng độ trong huyết tương của chất chuyển hóa có hoạt tính của clopidogrel và đó làm giảm hoạt tính ức chế tiểu cầu. Không có nghiên cứu kết hợp đầy đủ nào về liều thấp hơn của omeprazol hoặc liều cao hơn của clopidogrel so với liều đã được phê duyệt của clopidogrel.
Biện pháp can thiệp	Tránh sử dụng đồng thời với omeprazol. Cân nhắc sử dụng các liệu pháp kháng tiểu cầu thay thế.
Citalopram	
Ảnh hưởng lâm sàng	Tăng mức tiếp xúc với citalopram, dẫn đến tăng nguy cơ kéo dài khoảng QT.
Biện pháp can thiệp	Giới hạn liều của citalopram tối đa là 20 mg/ngày. Xem thêm tờ hướng dẫn sử dụng của citalopram.
Cilostazol	
Ảnh hưởng lâm sàng	Tăng mức tiếp xúc với một trong các chất chuyển hóa có hoạt tính của cilostazol (3,4-dihydro-cilostazol).
Biện pháp can thiệp	Giảm liều cilostazol xuống còn 50 mg x 2 lần/ngày. Xem thêm tờ hướng dẫn sử dụng của cilostazol.
Phenytoin	
Ảnh hưởng lâm sàng	Khả năng tăng mức tiếp xúc với phenytoin.
Biện pháp can thiệp	Theo dõi nồng độ trong huyết thanh của phenytoin. Có thể cần điều chỉnh liều để duy trì nồng độ thuốc trong khoảng trị liệu. Xem thêm tờ hướng dẫn sử dụng của phenytoin.
Diazepam	
Ảnh hưởng lâm sàng	Tăng mức tiếp xúc với diazepam.

Biện pháp can thiệp	Theo dõi tình trạng an thần của bệnh nhân và giảm liều diazepam nếu cần.
<i>Digoxin</i>	
Ảnh hưởng lâm sàng	Khả năng tăng tiếp xúc với digoxin.
Biện pháp can thiệp	Theo dõi nồng độ digoxin. Có thể cần điều chỉnh liều để duy trì nồng độ thuốc trong khoảng trị liệu. Xem thêm tờ hướng dẫn sử dụng của digoxin.
<i>Thuốc hấp thu phụ thuộc vào pH dạ dày (ví dụ: các muối sắt, erlotinib, dasatinib, nilotinib, mycophenolat mofetil, ketoconazol/itraconazol)</i>	
Ảnh hưởng lâm sàng	Omeprazol có thể làm giảm sự hấp thu của các thuốc khác do tác dụng làm giảm tính acid dạ dày của nó.
Biện pháp can thiệp	Mycophenolat mofetil (MMF): Sử dụng đồng thời với omeprazol ở người khỏe mạnh và người ghép tạng sử dụng MMF đã được báo cáo làm giảm mức tiếp xúc với chất chuyển hóa có hoạt tính, mycophenolic acid (MPA), có thể do giảm độ tan của MMF khi pH dạ dày tăng lên. Mỗi liên quan lâm sàng của việc giảm tiếp xúc với MPA lên thái ghép chưa được thiết lập trên bệnh nhân ghép tạng sử dụng đồng thời omeprazol và MMF. Cần thận trọng khi sử dụng omeprazol ở người ghép tạng sử dụng MMF. Xem thêm tờ hướng dẫn sử dụng của các thuốc hấp thu phụ thuộc vào pH dạ dày khác.
<i>Tacrolimus</i>	
Ảnh hưởng lâm sàng	Khả năng tăng tiếp xúc với tacrolimus, đặc biệt ở bệnh nhân ghép tạng là người chuyển hóa CYP2C19 trung bình hoặc kém.
Biện pháp can thiệp	Theo dõi nồng độ tacrolimus toàn phần trong máu. Có thể cần điều chỉnh liều để duy trì nồng độ thuốc trong khoảng trị liệu. Xem thêm tờ hướng dẫn sử dụng của tacrolimus.
<i>Thuốc khác</i>	
Ảnh hưởng lâm sàng	Đã có một số báo cáo lâm sàng về tương tác với các thuốc khác chuyển hóa qua hệ cytochrom P450 (như cyclosporin, disulfiram).
Biện pháp can thiệp	Theo dõi bệnh nhân để xác định sự cần thiết điều chỉnh liều của các thuốc này khi sử dụng đồng thời với omeprazol.

• **Các thuốc ảnh hưởng đến omeprazol khi được sử dụng đồng thời**

<i>Chất cảm ứng CYP2C19 hoặc CYP3A4</i>	
Ảnh hưởng lâm sàng	Làm giảm mức tiếp xúc với omeprazol khi được sử dụng đồng thời với các chất cảm ứng mạnh.
Biện pháp can thiệp	<u>St. John's wort, rifampicin</u> : Tránh sử dụng đồng thời với omeprazol. <u>Các thuốc chứa ritonavir</u> : Xem tờ hướng dẫn sử dụng của mỗi thuốc cụ thể.
<i>Chất ức chế CYP2C19 hoặc CYP3A4</i>	

Ảnh hưởng lâm sàng	Tăng ức tiếp xúc với omeprazol.
Biện pháp can thiệp	<u>Voriconazol</u> : Không cần điều chỉnh liều omeprazol.

• **Các xét nghiệm bị ảnh hưởng bởi omeprazol:**

<i>Tầm soát khối u nội tiết</i>	
Ảnh hưởng lâm sàng	Nồng độ huyết thanh của chromogranin A (CgA) tăng thứ phát do giảm tính acid dạ dày bởi PPI. Mức CgA tăng có thể gây kết quả dương tính giả khi tầm soát chẩn đoán các khối u nội tiết.
Biện pháp can thiệp	Tạm thời ngừng điều trị với omeprazol ít nhất 14 ngày trước khi đánh giá mức CgA và cân nhắc lặp lại xét nghiệm nếu mức CgA ban đầu vẫn còn cao. Nếu một loạt các xét nghiệm được thực hiện (chẳng hạn như để theo dõi), các xét nghiệm nên được thực hiện tại cùng một phòng lab do giá trị tham chiếu giữa các thử nghiệm có thể khác nhau.
<i>Xét nghiệm kích thích secretin</i>	
Ảnh hưởng lâm sàng	Tăng đáp ứng tiết gastrin với thử nghiệm kích thích secretin, cho gợi ý sai về u gastrin (gastrinoma).
Biện pháp can thiệp	Tạm thời ngừng điều trị với omeprazol ít nhất 14 ngày trước khi thực hiện đánh giá để mức gastrin quay trở về giá trị đường nền.
<i>Dương tính giả khi xét nghiệm THC trong nước tiểu</i>	
Ảnh hưởng lâm sàng	Đã có một số báo cáo về việc dương tính giả khi xét nghiệm kiểm tra tetrahydrocannabinol (THC) trong nước tiểu ở bệnh nhân sử dụng PPI.
Biện pháp can thiệp	Nên cân nhắc sử dụng một phương pháp xác định khác để xác nhận kết quả dương tính.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN

Các phản ứng có hại sau đã được ghi nhận trong quá trình lưu hành sản phẩm omeprazol/natri hydrocarbonat. Vì những phản ứng này được báo cáo một cách tự nguyện từ một quần thể có quy mô không chắc chắn, nên không phải lúc nào cũng có thể ước tính được tần suất của chúng một cách đáng tin cậy, hoặc thiết lập mối quan hệ nhân quả với việc tiếp xúc với thuốc.

Omeprazol

Hệ cơ quan	Tần suất	Tác dụng không mong muốn
Toàn bộ cơ thể	Chưa rõ	Phản ứng quá mẫn, bao gồm phản vệ, sốc phản vệ, phù mạch, co thắt phế quản, nổi mề đay, sốt, đau, mệt mỏi, khó chịu và lupus ban đỏ hệ thống.
Rối loạn tim mạch	Chưa rõ	Đau ngực hoặc đau thắt ngực, nhịp tim nhanh, nhịp tim chậm, đau thắt ngực, tăng huyết áp, phù ngoại vi.
Rối loạn tiêu hóa	Chưa rõ	Viêm tụy (đôi khi gây tử vong), chán ăn, kích thích đại tràng, đầy hơi, đổi màu phân, nhiễm Candida thực quản, teo niêm mạc lưỡi, khô miệng, viêm miệng, sung bụng, polyp tuyến đáy vị. Carcinoid dạ dày – tá tràng đã được báo cáo ở bệnh

		nhân mắc hội chứng Zollinger-Ellison đang điều trị dài hạn với omeprazol. Phát hiện này được cho là sự biểu hiện của tình trạng bệnh, đã được biết là có liên quan đến các khối u như vậy.
Rối loạn gan mật	Chưa rõ	Tăng nhẹ các chỉ số xét nghiệm chức năng gan (ALT, AST, GGT, phosphatase kiềm và bilirubin). Trong một số trường hợp (hiếm khi), bệnh gan có triệu chứng đã xảy ra, bao gồm viêm gan cấp, viêm gan ứ mật hoặc thể hỗn hợp, hoại tử gan (đôi khi gây tử vong), suy gan (đôi khi gây tử vong) và bệnh não gan.
Nhiễm trùng	Chưa rõ	Tiêu chảy do <i>Clotridium difficile</i> .
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng	Chưa rõ	Hạ natri huyết, hạ đường huyết, hạ magnesi huyết, tăng cân.
Rối loạn cơ xương khớp	Chưa rõ	Chuột rút, đau cơ, yếu cơ, đau khớp, gãy xương, đau chân.
Rối loạn thần kinh / tâm thần	Chưa rõ	Rối loạn tâm thần, bao gồm trầm cảm, kích động, hung hăng, ảo giác, lú lẫn, mất ngủ, bồn chồn, run, vô cảm, buồn ngủ, lo âu, giấc mơ bất thường; chóng mặt; dị cảm; rối loạn cảm giác nửa bên mặt.
Rối loạn hệ hô hấp	Chưa rõ	Chảy máu cam, đau họng.
Rối loạn trên da	Chưa rõ	Các phản ứng nghiêm trọng trên da, bao gồm hoại tử thượng bì nhiễm độc (TEN; đôi khi tử vong), hội chứng Stevens-Johnson, lupus ban đỏ da và hồng ban đa dạng (đôi khi tử vong), ban xuất huyết và/hoặc chấm xuất huyết, viêm da, nổi mề đay, phù mạch, ngứa, nhạy cảm với ánh sáng, rụng tóc, khô da, tăng tiết mồ hôi.
Rối loạn giác quan	Chưa rõ	Ù tai, rối loạn vị giác.
Rối loạn mắt	Chưa rõ	Nhìn mờ, kích ứng mắt, hội chứng khô mắt, teo dây thần kinh thị giác, bệnh thần kinh thị giác do thiếu máu cục bộ vùng trước, viêm dây thần kinh thị giác, nhìn đôi.
Rối loạn đường tiết niệu, sinh dục	Chưa rõ	Viêm kẽ-ống thận, viêm đường tiết niệu, mủ niệu vi thể, đi tiểu thường xuyên, tăng creatinin huyết thanh, protein niệu, tiểu ra máu, glucose niệu, đau tinh hoàn, nữ hóa tuyến vú.
Rối loạn máu	Chưa rõ	Một số hiếm trường hợp giảm toàn thể huyết cầu, mất bạch cầu hạt (đôi khi tử vong), giảm tiểu cầu, giảm bạch cầu trung tính, giảm bạch cầu, thiếu máu, tăng bạch cầu, và thiếu máu tán huyết đã được báo cáo.

Natri hydrocarbonat

Nhiễm kiềm chuyển hóa, co giật và cơn tetany.

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Omeprazol

Đã có những báo cáo về quá liều omeprazol ở người với liều lên đến 2.400 mg (gấp 120 lần so với liều khuyến cáo thông thường). Biểu hiện ở mỗi cá thể là khác nhau, nhưng bao gồm lú lẫn, buồn ngủ, nhìn mờ, nhịp tim nhanh, nôn, buồn nôn, toát mồ hôi, đỏ bừng, đau đầu, khô miệng và các phản ứng có hại khác tương tự như đã được quan sát thấy trên lâm sàng với liều khuyến cáo. Các triệu chứng chỉ thoáng qua và không có kết cục lâm sàng nghiêm trọng nào đã được báo cáo khi chỉ có omeprazol được sử dụng.

Không có thuốc điều trị đặc hiệu cho omeprazol. Omeprazol gắn kết nhiều với protein, và do đó không thể thẩm tách dễ dàng. Trong trường hợp quá liều, nên điều trị triệu chứng và áp dụng các biện pháp hỗ trợ.

Natri hydrocarbonat

Quá liều natri hydrocarbonat có thể gây rối loạn điện giải (hạ calci huyết, hạ kali huyết, tăng natri huyết), nhiễm kiềm chuyển hóa, và co giật.

Trong trường hợp quá liều, áp dụng các biện pháp chăm sóc hỗ trợ và điều chỉnh cân bằng điện giải.

ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

Nhóm dược lý: Thuốc ức chế tiết acid dạ dày, nhóm thuốc ức chế bơm proton.

Mã ATC: A02BC01.

Cơ chế tác dụng

Omeprazol thuộc nhóm các chất chống tiết, các dẫn xuất benzimidazol, ức chế tiết acid dạ dày bằng cách ức chế đặc hiệu hệ enzym H^+/K^+ ATPase ở bề mặt tiết của tế bào viền dạ dày. Bởi vì hệ enzym này được xem là bơm acid (proton) trong niêm mạc dạ dày, nên omeprazol được đặc trưng như một chất ức chế bơm acid dạ dày, trong đó, nó ngăn chặn bước cuối cùng của quá trình sản xuất acid.

Tác dụng dược lý

Hoạt tính chống tiết

Kết quả từ một nghiên cứu dược động học / dược lực học (PK/PD) về tác dụng chống tiết của việc dùng liều lặp lại 1 lần mỗi ngày bột pha hỗn dịch uống omeprazol/natri hydrocarbonat ở người khỏe mạnh được trình bày trong bảng dưới đây.

	Liều 1 lần mỗi ngày của bột pha hỗn dịch uống omeprazol/natri hydrocarbonat	
Tham số	40 mg omeprazol và 1.680 mg natri hydrocarbonat	20 mg omeprazol và 1.680 mg natri hydrocarbonat
% giảm so với đường nền của nồng độ acid dạ dày	84%	82%

(mmol·giờ/L)		
Hệ số biến thiên	20%	24%
% thời gian pH dạ dày > 4 ¹	77% (18,6 giờ)	51% (12,2 giờ)
Hệ số biến thiên	27%	43%
pH trung vị	5,2	4,2
Hệ số biến thiên	17%	37%
Ghi chú: các giá trị được thể hiện theo số trung vị. Tất cả các tham số đều được đo trong khoảng thời gian 24 giờ.		

¹ P < 0,05 giữa hàm lượng 20 mg và 40 mg.

Kết quả từ một nghiên cứu PK/PD khác về tác dụng kháng tiết khi dùng liều lặp lại 1 lần mỗi ngày viên nang cứng omeprazol/natri hydrocarbonat có hàm lượng là 40mg/1.100mg và 20mg/1.100mg ở người khỏe mạnh nhìn chung cho tác dụng tương tự đối với 3 thông số được động học kê trên như đối với bột pha hỗn dịch uống omeprazol/natri hydrocarbonat có hàm lượng 40mg/1.680mg và 20mg/1.680mg.

Tác dụng chống tiết acid kéo dài hơn mong đợi khi có thời gian bán thải huyết tương rất ngắn (1 giờ) là do thuốc tạo thành liên kết không thể đảo ngược với enzym H⁺/K⁺ ATPase của tế bào viền dạ dày.

Tác dụng trên tế bào ECL (Enterochromaffin-like)

Các mẫu sinh thiết dạ dày được lấy từ hơn 3.000 bệnh nhân được điều trị bằng omeprazol trong các thử nghiệm lâm sàng dài hạn. Tỷ lệ tăng sản tế bào ECL trong các nghiên cứu này tăng lên theo thời gian, tuy nhiên không có trường hợp ung thư tế bào ECL, loạn sản hoặc tân sinh nào được tìm thấy ở những bệnh nhân này. Những nghiên cứu này không đủ thời gian và quy mô để loại trừ ảnh hưởng có thể có của việc dùng omeprazol lâu dài đến sự phát triển của bất kỳ tình trạng tiền ác tính hoặc ác tính nào.

Tác dụng trên gastrin huyết thanh

Trong các nghiên cứu trên 200 bệnh nhân, nồng độ gastrin huyết thanh tăng trong 1 – 2 tuần đầu tiên khi dùng omeprazol liều điều trị 1 lần/ngày song song với việc ức chế tiết acid. Gastrin huyết thanh không tăng thêm khi tiếp tục điều trị. So với các thuốc đối kháng thụ thể histamin H₂, mức tăng trung vị do liều 20 mg omeprazol tạo ra cao hơn (1,3 – 3,6 lần so với tăng 1,1 – 1,8 lần). Giá trị gastrin trở lại mức trước khi điều trị, thông thường trong vòng 1 – 2 tuần sau khi ngừng điều trị.

Tăng gastrin gây tăng sản tế bào ECL và tăng nồng độ Chromogranin A (CgA) trong huyết thanh. Mức CgA tăng lên có thể gây ra kết quả dương tính giả khi tầm soát chẩn đoán các khối u thần kinh nội tiết.

Các tác dụng khác

Tác dụng toàn thân của omeprazol trên hệ thần kinh trung ương (CNS), hệ tim mạch và hô hấp đến nay vẫn chưa được tìm thấy. Omeprazol, được dùng với liều uống 30 mg hoặc 40 mg trong 2 – 4 tuần, không ảnh hưởng đến chức năng tuyến giáp, chuyển hóa carbohydrat, hoặc nồng độ tuần hoàn của hormon tuyến cận giáp, cortisol, estradiol, testosterone, prolactin, cholecystikinin hoặc secretin.

Không có tác dụng nào đối với việc làm rỗng dạ dày của các thành phần rắn và lỏng của bữa ăn thử nghiệm được chứng minh sau khi dùng một liều omeprazol 90 mg. Ở những người khỏe mạnh, một liều omeprazol tiêm tĩnh mạch (0,35 mg/kg) không có tác dụng lên sự tiết của các yếu tố nội tại. Không có tác dụng phụ thuộc vào liều lượng đã được quan sát thấy trên sản lượng pepsin cơ bản hoặc kích thích ở người.

Tuy nhiên, khi pH dạ dày được duy trì ở 4,0 hoặc cao hơn, sản lượng pepsin cơ bản thấp và hoạt tính pepsin giảm.

Cũng như các thuốc khác làm tăng pH dạ dày, omeprazol được dùng trong 14 ngày ở những người tình nguyện khỏe mạnh đã làm tăng đáng kể nồng độ vi khuẩn sống trong dạ dày. Phổ vi khuẩn tương tự như các vi khuẩn thường tìm thấy trong nước bọt. Tất cả các thay đổi này đều được giải quyết trong vòng 3 ngày kể từ ngày ngừng thuốc.

Tiến trình Barrett thực quản ở 106 bệnh nhân được đánh giá trong một nghiên cứu mù đôi có đối chứng với omeprazol 40 mg x 2 lần/ngày trong 12 tháng, tiếp theo là 20 mg x 2 lần/ngày trong 12 tháng hoặc ranitidin 300 mg x 2 lần/ngày trong 24 tháng. Không quan sát thấy tác động đáng kể nào về mặt lâm sàng trên niêm mạc Barrett của thuốc chống tiết acid. Mặc dù biểu mô vảy tân sinh phát triển trong quá trình điều trị với thuốc chống tiết, nhưng việc loại bỏ hoàn toàn niêm mạc Barrett đã không đạt được. Không có sự khác biệt đáng kể nào được quan sát thấy giữa các nhóm điều trị trong việc phát triển của loạn sản niêm mạc Barrett và không có bệnh nhân nào phát triển ung thư biểu mô thực quản trong quá trình điều trị. Không có sự khác biệt đáng kể giữa các nhóm điều trị được quan sát thấy trong sự phát triển của tăng sản tế bào ECL, viêm dạ dày thể teo, dị sản ruột, hoặc polyp đại tràng có đường kính trên 3 mm.

ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

Hấp thu

Các bảng dưới đây cho thấy mức độ tiếp xúc và thời gian đạt nồng độ đỉnh (T_{max}) của omeprazol ở người khỏe mạnh sau khi dùng viên nang cứng và bột pha hỗn dịch uống omeprazol/natri hydrocarbonat lúc đói, trước bữa ăn 1 giờ.

Trung bình (và CV%) của C_{max} , AUC và T_{max} của omeprazol sau khi dùng một liều đơn và các liều lặp lại 1 lần/ngày của viên nang cứng omeprazol / natri hydrocarbonat

	Viên nang cứng Omeprazol 20 mg			Viên nang cứng Omeprazol 40 mg		
	Ngày 1	Ngày 7	% thay đổi (Ngày 7/ Ngày 1)	Ngày 1	Ngày 7	% thay đổi (Ngày 7/ Ngày 1)
C_{max} (ng/ml)	489,1 (50,9)	679,8 (44,0)	36	1154 (53,0)	1526 (48,7)	32
T_{max} (giờ) [min – max]	0,61 [0,25 – 1,5]	0,82 [0,25 – 1,5]	-	0,56 [0,25 – 1,5]	0,97 [0,25 – 3,5]	-
AUC_{0-inf} * (ng·giờ/ml)	509,7 (60,5)	1029 (67,9)	102	1882 (120)	3866 (83,3)	105

* AUC_{0-24h} được sử dụng vào Ngày 7.

Trung bình (và CV%) của C_{max} , AUC và T_{max} của omeprazol sau khi dùng một liều đơn và các liều lặp lại 1 lần/ngày của bột pha hỗn dịch uống omeprazol / natri hydrocarbonat

	Bột pha hỗn dịch uống Omeprazol 20 mg			Bột pha hỗn dịch uống Omeprazol 40 mg		
	Ngày 1	Ngày 7	% thay đổi (Ngày 7/ Ngày 1)	Ngày 1	Ngày 7	% thay đổi (Ngày 7/ Ngày 1)
C_{max} (ng/ml)	671,9 (43,8)	902,2 (39,6)	34	1412 (43,7)	1954 (33,5)	38
T_{max} (giờ) [min – max]	0,50 [0,17 – 1,5]	0,47 [0,17 – 1,0]	-	0,44 [0,17 – 1,0]	0,58 [0,25 – 1,0]	-
AUC _{0-inf} * (ng·giờ/ml)	825,4 (71,9)	1449 (61,7)	76	2228 (107)	4692 (60,5)	111

* AUC_{0-24h} được sử dụng vào Ngày 7.

Sau khi dùng một liều duy nhất hoặc lặp lại một lần mỗi ngày, nồng độ đỉnh trong huyết tương (C_{max}) của omeprazol tăng tương ứng với tỉ lệ liều từ 20 mg lên 40 mg. Trong khi đó mức tăng lớn hơn tỉ lệ liều đã được quan sát thấy trên AUC ở trạng thái ổn định (tăng hơn 3 lần vào ngày thứ 7) khi tăng gấp đôi liều lên 40 mg. Sinh khả dụng của omeprazol tăng khi dùng liều lặp lại. Phần trăm thay đổi của C_{max} và AUC giữa trạng thái ổn định (Ngày 7) và liều đơn (Ngày 1) cho thấy omeprazol là chất tự ức chế CYP2C19 phụ thuộc thời gian.

Khi bột pha hỗn dịch uống omeprazol 40 mg được dùng theo chế độ hai liều nạp, AUC_{0-inf} của omeprazol là 1665 ng·giờ/ml sau Liều 1 và 3356 ng·giờ/ml sau Liều 2, trong khi T_{max} là 30 phút đối với cả Liều 1 và Liều 2.

Khi bột pha hỗn dịch uống omeprazol 40 mg hoặc viên nang cứng omeprazol 40 mg được dùng vào 1 giờ sau bữa ăn, AUC của omeprazol giảm tương ứng khoảng 27% và 22% so với dùng 1 giờ trước bữa ăn.

Phân bố

Omeprazol gắn kết nhiều với protein huyết tương. Tỉ lệ gắn kết với protein là 95%.

Chuyển hóa

Omeprazol được chuyển hóa gần như hoàn toàn bởi hệ thống enzym cytochrom P450 (CYP). Phần chính của quá trình chuyển hóa phụ thuộc vào CYP2C19, là một enzym có tính đa hình, chịu trách nhiệm hình thành hydroxyomeprazol là chất chuyển hóa chính trong huyết tương. Phần còn lại phụ thuộc vào CYP3A4, chịu trách nhiệm hình thành omeprazol sulfon.

Thời gian bán thải của omeprazol trong huyết tương sau khi dùng viên nang cứng hoặc bột pha hỗn dịch uống omeprazol/natri hydrocarbonat ở người khỏe mạnh là khoảng 1 giờ (từ 0,4 đến 4,2 giờ), và tổng độ thanh thải của cơ thể là 500 – 600 mL/phút.

Thải trừ

Sau khi uống một liều duy nhất dung dịch đậm của omeprazol, phần lớn liều (khoảng 77%) được thải trừ qua nước tiểu dưới dạng ít nhất 6 chất chuyển hóa. Hai chất chuyển hóa đã được xác định là hydroxyomeprazol và acid carboxylic tương ứng. Phần còn lại có thể được tìm thấy trong phân. Điều này gợi ý rằng có sự bài tiết đáng kể qua mật của các chất chuyển hóa của omeprazol. Ba chất chuyển hóa đã được xác định trong huyết tương, gồm các dẫn xuất

sulfid và sulfon của omeprazol, hydroxyomeprazol. Các chất chuyển hóa này có rất ít hoặc không có hoạt tính chống tiết acid.

Đối tượng đặc biệt

Người cao tuổi

Tốc độ thải trừ của omeprazol phần nào giảm ở người cao tuổi và sinh khả dụng tăng lên.

Sinh khả dụng của omeprazol đạt 76% khi dùng một liều uống omeprazol 40 mg (dung dịch đậm) ở người cao tuổi, so với 58% ở người trẻ tuổi được dùng cùng một liều. Gần 70% liều dùng được tìm thấy trong nước tiểu dưới dạng các chất chuyển hóa, và không phát hiện thấy omeprazol chưa bị biến đổi. Độ thanh thải trong huyết tương của omeprazol là 250 ml/phút (khoảng một nửa so với người trẻ tuổi). Thời gian bán thải trung bình khoảng 1 giờ, tương tự như ở người trẻ tuổi khỏe mạnh.

Giới tính

Không có sự khác biệt trong việc hấp thu và thải trừ của omeprazol giữa nam và nữ.

Người suy thận

Ở bệnh nhân suy thận mạn tính (độ thanh thải creatinin từ 10 – 62 ml/phút/1,73 m²), dược động học của omeprazol rất giống với người khỏe mạnh, mặc dù có sự tăng nhẹ về sinh khả dụng. Vì bài tiết qua nước tiểu là con đường thải trừ chính của các chất chuyển hóa của omeprazol, nên sự đào thải cũng chậm lại tương ứng tỉ lệ với sự giảm độ thanh thải creatinin. Sự tăng sinh khả dụng này không được xem là có ý nghĩa về mặt lâm sàng.

Người suy gan

Ở những bệnh nhân bị bệnh gan mạn tính, phân loại Child-Pugh độ A (n=3), độ B (n=4), độ C (n=1), sinh khả dụng của omeprazol tăng xấp xỉ 100% so với người khỏe mạnh, cho thấy sự giảm hiệu quả chuyển hóa thuốc lần đầu, và thời gian bán thải tăng lên gần 3 giờ so với 0,5 – 1 giờ ở người khỏe mạnh. Độ thanh thải huyết tương trung bình là 70 ml/phút, so với 500 – 600 ml/phút ở người khỏe mạnh.

Dược di truyền học

CYP2C19, là một enzym có tính đa hình, tham gia vào quá trình chuyển hóa của omeprazol. Alen CYP2C19*1 có đầy đủ chức năng, trong khi các alen CYP2C19*2 và *3 không có chức năng. Ngoài ra còn có các alen khác không có chức năng hoặc bị giảm chức năng enzym. Những bệnh nhân mang 2 alen có chức năng đầy đủ là những người chuyển hóa mạnh, và ngược lại, những người mang 2 alen không có chức năng là những người chuyển hóa kém. Ở những người chuyển hóa mạnh, omeprazol được chuyển hóa chủ yếu bởi CYP2C19.

Mức tiếp xúc toàn thân với omeprazol thay đổi tùy theo tình trạng chuyển hóa của bệnh nhân: chuyển hóa kém > chuyển hóa mức trung bình > chuyển hóa mạnh. Khoảng 3% người da trắng và 15 – 20% người châu Á là những người chuyển hóa kém CYP2C19.

Trong các nghiên cứu dược động học với liều duy nhất 20 mg omeprazol, AUC của omeprazol ở người châu Á gấp khoảng 4 lần so với người da trắng.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

Vì bầm nhôm – nhôm. Hộp 3 vi hoặc 5 vi hoặc 6 vi hoặc 10 vi × 10 viên kèm theo tờ hướng dẫn sử dụng.

Chai nhựa HDPE. Chai 30 viên, 50 viên hoặc 60 viên hoặc 100 viên kèm theo tờ hướng dẫn sử dụng.

ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN

Nơi khô, nhiệt độ dưới 30°C, tránh ánh sáng.

HẠN DÙNG

36 tháng kể từ ngày sản xuất.

TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG

Tiêu chuẩn cơ sở.

TÊN, ĐỊA CHỈ CỦA CƠ SỞ SẢN XUẤT THUỐC

CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHÚC VINH

Địa chỉ: Lô CN4-6.2 KCN Thạch Thất – Quốc Oai, xã Phùng Xá, huyện Thạch Thất, Tp. Hà Nội

Điện thoại : 024 3559 6583

NGÀY XEM XÉT SỬA ĐỔI, CẬP NHẬT NỘI DUNG HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

Hà Nội, ngày 23 tháng 05 năm 2023

ĐẠI DIỆN CÔNG TY



GIAM ĐỐC ĐIỀU HÀNH

Trần Minh Nguyệt