

Rx Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

Auxilprazol

1. Tên thuốc
- Auxilprazol 20/1100
- Auxilprazol 40/1100
2. Các dấu hiệu lưu ý và khuyến cáo khi dùng thuốc
- Để xa tầm tay trẻ em
- Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng
3. Thành phần công thức thuốc
- Thành phần hoạt chất:
- Auxilprazol 20/1100:
- Omeprazole 20 mg
- Sodium bicarbonate 1100 mg
- Auxilprazol 40/1100:
- Omeprazole 40 mg
- Sodium bicarbonate 1100 mg
- Thành phần tá dược:
- Auxilprazol 20/1100: Croscarmellose sodium, sodium stearyl fumarate, nang cứng số 00 (gelatin, titanium dioxide, FD&C Blue 1, ponceau 4R).
- Auxilprazol 40/1100: Croscarmellose sodium, sodium stearyl fumarate, nang cứng số 00 (gelatin, titanium dioxide, FD&C Blue 1, FD&C Red 3, quinoline yellow).
4. Dạng bào chế
- Viên nang cứng.
- Auxilprazol 20/1100: Viên nang cứng số 00, đầu nang màu xanh dương nhạt, in logo "  " màu đen, thân nang màu trắng, chứa bột thuốc màu trắng.
- Auxilprazol 40/1100: Viên nang cứng số 00, đầu nang màu xanh dương đậm, in logo "  " màu trắng, thân nang màu trắng, chứa bột thuốc màu trắng.
5. Chỉ định
- Auxilprazol được chỉ định cho người lớn để:
- Điều trị ngắn hạn bệnh loét tá tràng thể hoạt động. Hầu hết bệnh nhân lành bệnh trong vòng 4 tuần. Một số bệnh nhân có thể cần điều trị thêm 4 tuần.

– Điều trị ngắn hạn (4 đến 8 tuần) bệnh loét dạ dày lành tính thể hoạt động.

– Điều trị chứng ợ nóng và các triệu chứng khác liên quan đến bệnh trào ngược dạ dày thực quản (GERD) trong tối đa 4 tuần.

– Điều trị ngắn hạn (4 đến 8 tuần) bệnh viêm thực quản ăn mòn (EE) do GERD qua trung gian acid đã được chẩn đoán bằng nội soi ở người lớn. Hiệu quả của Auxilprazol khi sử dụng trên 8 tuần ở bệnh nhân mắc EE chưa được thiết lập. Nếu bệnh nhân không đáp ứng với điều trị trong 8 tuần, có thể điều trị tiếp trong 4 tuần. Nếu các triệu chứng EE hoặc GERD tái phát (ví dụ: chứng ợ nóng), có thể cân nhắc điều trị thêm với Auxilprazol từ 4 đến 8 tuần.

– Duy trì sự chữa lành bệnh EE do GERD qua trung gian acid. Các nghiên cứu có kiểm soát không kéo dài quá 12 tháng.
6. Cách dùng, liều dùng
- Cách dùng
- Auxilprazol được dùng bằng đường uống.

– Nuốt nguyên viên nang với nước. Không mở viên nang và không dùng với chất lỏng khác ngoài nước.

– Uống lúc bụng đói ít nhất một giờ trước bữa ăn.
- Liều dùng
- Auxilprazol (omeprazole/sodium bicarbonate) dùng cho người lớn dưới dạng viên nang với hàm lượng omeprazole 20 mg và 40 mg. Tất cả các liều khuyến cáo trên nhân đều dựa trên omeprazole.

– Khi kê đơn Auxilprazol nên cân nhắc hàm lượng sodium trong thuốc: Mỗi viên nang 20 mg và 40 mg chứa 1100 mg (13 mEq) sodium bicarbonate. Tổng lượng sodium trong mỗi viên nang là khoảng 301 mg.

– Do hàm lượng sodium bicarbonate trong Auxilprazol: Không thay thế hai viên nang 20 mg bằng một viên nang 40 mg.

– Phác đồ liều khuyến cáo của Auxilprazol theo chỉ định ở người lớn được tóm tắt trong Bảng 1 dưới đây.
- Bảng 1 : Phác đồ liều khuyến cáo của Auxilprazol theo chỉ định ở người lớn
- | Chỉ định | Liều | Thời gian điều trị |
|--|--------------------|--|
| Điều trị bệnh loét tá tràng thể hoạt động | 20 mg x 1 lần/ngày | 4 tuần ^{1,2} |
| Điều trị bệnh loét dạ dày lành tính thể hoạt động | 40 mg x 1 lần/ngày | 4 đến 8 tuần |
| Điều trị triệu chứng của bệnh GERD | 20 mg x 1 lần/ngày | Lên đến 4 tuần |
| Điều trị bệnh EE do GERD qua trung gian acid | 20 mg x 1 lần/ngày | 4 đến 8 tuần ² |
| Duy trì sự chữa lành bệnh EE do GERD qua trung gian acid | 20 mg x 1 lần/ngày | Các nghiên cứu có kiểm soát không kéo dài quá 12 tháng |
- ¹ Hầu hết bệnh nhân lành bệnh trong vòng 4 tuần. Một số bệnh nhân có thể cần điều trị thêm 4 tuần.

² Hiệu quả của Auxilprazol khi sử dụng hơn 8 tuần ở bệnh nhân mắc EE chưa được thiết lập. Nếu bệnh nhân không đáp ứng với điều trị trong 8 tuần, có thể điều trị tiếp trong 4 tuần. Nếu các triệu chứng EE hoặc GERD tái phát (ví dụ: chứng ợ nóng), có thể cân nhắc điều trị thêm với Auxilprazol từ 4 đến 8 tuần.
7. Chống chỉ định
- Auxilprazol chống chỉ định ở những bệnh nhân quá mẫn với các thuốc thay thế benzimidazole hoặc với bất kỳ thành phần nào của thuốc. Các phản ứng quá mẫn có thể bao gồm phản vệ, sốc phản vệ, phù mạch, co thắt phế quản, viêm ống thận kẽ cấp tính và nổi mề đay.

– Thuốc ức chế bơm proton (PPI), bao gồm Auxilprazol, chống chỉ định ở những bệnh nhân đang dùng các thuốc có chứa rilpivirine.

8. Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc

Sự hiện diện của khối u dạ dày ác tính

- Ở người lớn, đáp ứng triệu chứng với điều trị bằng Auxilprazol không thể loại trừ sự hiện diện của khối u ác tính ở dạ dày.
- Cần nhắc theo dõi bổ sung và xét nghiệm chẩn đoán ở những bệnh nhân người lớn có đáp ứng dưới mức tối ưu hoặc tái phát triệu chứng sớm sau khi kết thúc điều trị bằng thuốc ức chế bơm proton (PPI). Ở những bệnh nhân lớn tuổi, cũng nên cân nhắc nội soi.

Viêm ống thận kẽ cấp tính

- Đã quan sát thấy viêm thận ống kẽ thận cấp tính (TIN) 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 các phản ứng quá mẫn có triệu chứng đến các triệu chứng không đặc hiệu của suy giảm chức năng thận (như khó chịu, buồn nôn và chán ăn). Trong các trường hợp được báo cáo, một số bệnh nhân được chẩn đoán bằng sinh thiết và không có biểu hiện ngoài thận (như sốt, phát ban hoặc đau khớp).
- Ngừng sử dụng Auxilprazol và đánh giá bệnh nhân nghi ngờ mắc TIN cấp tính.

Hàm lượng đệm sodium bicarbonate

- Mỗi viên 20 mg và 40 mg Auxilprazol chứa 1100 mg (13 mEq) sodium bicarbonate. Thuốc này chứa khoảng 301 mg sodium (thành phần chính trong muối ăn) trong mỗi viên nang, tương đương với 15% khẩu phần sodium tối đa mỗi ngày được khuyến cáo cho người lớn.
- Dùng lâu dài bicarbonate với calci hoặc sữa có thể gây ra hội chứng kiềm sữa. Sử dụng dài hạn sodium bicarbonate có thể dẫn đến nhiễm kiềm toàn thân, tăng lượng sodium đưa vào có thể gây phù nề và tăng cân.
- Nên cân nhắc hàm lượng sodium có trong Auxilprazol khi sử dụng cho bệnh nhân có chế độ ăn hạn chế sodium hoặc những người có nguy cơ mắc bệnh suy tim sung huyết.
- Tránh dùng Auxilprazol ở những bệnh nhân mắc hội chứng Bartter, hạ kali huyết, hạ calci huyết và các vấn đề về cân bằng acid-base.

Tiêu chảy do Clostridium difficile

- Các nghiên cứu quan sát được công bố cho thấy liệu pháp PPI như Auxilprazol có thể làm tăng nguy cơ tiêu chảy do Clostridium difficile, đặc biệt ở những bệnh nhân nhập viện. Cần cân nhắc chẩn đoán này khi bệnh tiêu chảy không cải thiện.
- Bệnh nhân nên dùng PPI với liều thấp nhất trong thời gian ngắn nhất phù hợp với tình trạng bệnh đang điều trị.

Gãy xương

Một số nghiên cứu quan sát được công bố cho thấy liệu pháp ức chế bơm proton (PPI) có thể liên quan đến việc 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, nghĩa là dùng liều lặp lại mỗi ngày và điều trị PPI dài hạn (một năm hoặc lâu hơn). Bệnh nhân nên dùng PPI với liều thấp nhất trong thời gian ngắn nhất phù hợp với tình trạng bệnh đang điều trị. Bệnh nhân có nguy cơ gãy xương do loãng xương cần được theo dõi dựa trên các hướng dẫn điều trị đã được thiết lập.

Các tác dụng không mong muốn nghiêm trọng trên da

Các tác dụng không mong muốn nghiêm trọng trên da, bao gồm hội chứng Stevens-Johnson (SJS) và hoại tử biểu bì nhiễm độc (TEN), phản ứng thuốc với tăng bạch cầu ái toan và các triệu chứng toàn thân (DRESS), và ngoại ban mụn mủ toàn thân cấp tính (AGEP) đã được báo cáo liên quan đến việc sử dụng PPI. Ngừng dùng Auxilprazol khi có các dấu hiệu hoặc triệu chứng đầu tiên của tác dụng không mong muốn nghiêm trọng trên da hoặc các dấu hiệu quá mẫn khác và cân nhắc đánh giá thêm.

Lupus ban đỏ ở da và lupus ban đỏ hệ thống

- Lupus ban đỏ ở da (CLE) và lupus ban đỏ hệ thống (SLE) đã được báo cáo ở những bệnh nhân dùng PPI, bao gồm omeprazole. Những tình trạng này bao gồm khởi phát mới và làm trầm trọng thêm bệnh tự miễn sẵn có. Phần lớn các trường hợp lupus ban đỏ do PPI là CLE.
- Dạng CLE phổ biến nhất được báo cáo ở những bệnh nhân được điều trị bằng PPI là CLE 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 đến người cao tuổi. Nhìn chung, các phát hiện mô học đã được quan sát mà không có sự tham gia của cơ quan.
- Lupus ban đỏ hệ thống (SLE) ít được báo cáo hơn so với CLE ở những bệnh nhân dùng PPI. SLE liên quan đến PPI thường nhẹ hơn SLE không do thuốc. Khởi phát SLE đặc trưng thường xảy ra trong vòng vài ngày đến vài năm sau khi bắt đầu điều trị ở những bệnh nhân từ người trẻ đến người cao tuổi. Phần lớn bệnh nhân có biểu hiện phát ban; tuy nhiên, đau khớp và giảm 3 dòng tế bào máu cũng đã được báo cáo.
- Tránh dùng PPI lâu hơn chỉ định y khoa. Nếu các dấu hiệu hoặc triệu chứng phù hợp với CLE hoặc SLE được ghi nhận ở bệnh nhân dùng Auxilprazol, ngừng thuốc và chuyển bệnh nhân đến bác sĩ chuyên khoa thích hợp để đánh giá. Hầu hết bệnh nhân cải thiện khi ngừng PPI đơn thuần trong 4 đến 12 tuần. Xét nghiệm huyết thanh (như ANA) có thể dương tính và kết quả xét nghiệm huyết thanh tăng có thể mất nhiều thời gian điều trị hơn so với chỉ có các biểu hiện lâm sàng.

Tương tác với clopidogrel

Tránh dùng đồng thời Auxilprazol với clopidogrel. Clopidogrel là một tiền chất. Sự ức chế kết tập tiểu cầu của clopidogrel hoàn toàn do một chất chuyển hóa có hoạt tính. Quá trình chuyển hóa clopidogrel thành chất chuyển hóa có hoạt tính có thể bị giảm khi sử dụng đồng thời với các thuốc, như omeprazole, gây cản trở hoạt động của CYP2C19. Dùng đồng thời clopidogrel với omeprazole 80 mg làm giảm hoạt tính dược lý của clopidogrel, ngay cả khi dùng cách nhau 12 giờ. Cân nhắc liệu pháp kháng tiểu cầu thay thế khác khi dùng Auxilprazol.

Thiếu hụt cyanocobalamin (vitamin B12)

Điều trị hàng ngày với bất kỳ loại thuốc ức chế acid nào trong thời gian dài (ví dụ trên 3 năm) có thể dẫn đến tình trạng kém hấp thu cyanocobalamin (vitamin B12) do giảm hoặc thiếu acid dịch vị. Các báo cáo hiếm gặp về sự thiếu hụt cyanocobalamin xảy ra với liệu pháp ức chế acid đã được báo cáo trong y văn. Cần cân nhắc chẩn đoán này nếu quan sát thấy các triệu chứng lâm sàng phù hợp với sự thiếu hụt cyanocobalamin ở những bệnh nhân được điều trị bằng Auxilprazol.

Hạ magesi huyết và chuyển hóa chất khoáng

- Hạ magesi huyết, có triệu chứng và không có triệu chứng, hiếm khi được báo cáo ở những bệnh nhân được điều trị bằng PPI trong ít nhất ba tháng, hầu hết các trường hợp xảy ra sau một năm điều trị. Các tác dụng không mong muốn nghiêm trọng bao gồm tetany, rối loạn nhịp tim và co giật.
- Hạ magesi huyết có thể dẫn đến hạ calci huyết và/hoặc hạ kali huyết và có thể làm trầm trọng thêm tình trạng hạ calci huyết tiềm ẩn ở những bệnh nhân có nguy cơ. Ở hầu hết các bệnh nhân, cần thay thế bằng magesi và ngừng PPI để điều trị hạ magesi huyết.
- Đối với những bệnh nhân cần điều trị kéo dài hoặc dùng PPI cùng với các loại thuốc như digoxin hoặc thuốc có thể gây hạ magesi huyết (như thuốc lợi tiểu), các chuyên gia y tế có thể cân nhắc theo dõi nồng độ magesi trước khi bắt đầu điều trị với PPI và định kỳ sau đó.
- Cần nhắc theo dõi nồng độ magesi và calci trước khi bắt đầu dùng Auxilprazol và định kỳ trong khi điều trị ở những bệnh nhân có nguy cơ hạ calci huyết từ trước (như suy tuyến cận giáp). Bổ sung magesi và/hoặc calci khi cần. Cân nhắc ngừng PPI nếu hạ calci huyết không đáp ứng điều trị.

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 omeprazole. Tránh sử dụng đồng thời Auxilprazol với St. John's wort hoặc rifampin.

Tương tác trong các xét nghiệm khối u thần kinh nội tiết

Nồng độ chromogranin A (CgA) trong huyết thanh tăng thứ phát do giảm acid dạ dày khi dùng thuốc. Nồng độ CgA tăng có thể dẫn đến kết quả dương tính giả trong xét nghiệm chẩn đoán khối u thần kinh nội tiết. Bệnh nhân nên tạm ngừng điều trị với Auxilprazol trong ít nhất 14 ngày trước khi đánh giá nồng độ CgA và cân nhắc làm lại xét nghiệm nếu nồng độ CgA ban đầu cao. Nếu thực hiện liên tiếp nhiều xét nghiệm (ví dụ để theo dõi), nên làm trong cùng một phòng thí nghiệm thương mại, vì phạm vi tham chiếu giữa các xét nghiệm có thể khác nhau.

Tương tác với methotrexate

Y vẫn chỉ ra rằng việc sử dụng đồng thời PPI với methotrexate (chủ yếu ở liều cao) có thể làm tăng và kéo dài nồng độ methotrexate và/hoặc chất chuyển hóa trong huyết thanh, có thể dẫn đến ngộ độc methotrexate. Khi dùng methotrexate liều cao, có thể cân nhắc tạm ngừng PPI ở một số bệnh nhân.

Polyp tuyến đáy vị

Sử dụng dài hạn PPI có liên quan đến tăng nguy cơ polyp tuyến đáy vị, đặc biệt là sau một năm. Hầu hết những người dùng PPI phát triển polyp tuyến đáy vị đều không có triệu chứng và polyp được xác định tình cờ khi nội soi. Sử dụng liệu pháp PPI trong thời gian ngắn nhất phù hợp với tình trạng bệnh đang điều trị.

Đối tượng đặc biệt

Trẻ em

Tính an toàn và hiệu quả của omeprazole/sodium bicarbonate chưa được nghiên cứu ở bệnh nhi.

Người cao tuổi

- Omeprazole đã được dùng cho hơn 2.000 người cao tuổi (≥ 65 tuổi) trong các thử nghiệm lâm sàng ở Hoa Kỳ và Châu Âu. Không có sự khác biệt về độ an toàn và hiệu quả giữa người cao tuổi và trẻ tuổi. Các báo cáo khác về kinh nghiệm lâm sàng không xác định được sự khác biệt trong đáp ứng giữa người cao tuổi và người trẻ tuổi, nhưng không thể loại trừ việc một số người lớn tuổi nhạy cảm cao hơn.
- Các nghiên cứu dược động học với đệm omeprazole cho thấy tỷ lệ thải trừ giảm phần nào ở người cao tuổi và sinh khả dụng tăng lên. Độ thanh thải huyết tương của omeprazole là 250 mL/phút (khoảng một nửa so với người trẻ). Thời gian bán hủy trung bình trong huyết tương là một giờ, gấp khoảng hai lần so với người trẻ tuổi, khỏe mạnh dùng omeprazole/sodium bicarbonate. Tuy nhiên, không cần điều chỉnh liều ở người cao tuổi.

Suy gan

Ở những bệnh nhân bị suy gan (Child-Pugh nhóm A, B hoặc C) mức tiếp xúc với omeprazole tăng đáng kể so với những người khỏe mạnh. Tránh dùng omeprazole/sodium bicarbonate ở bệnh nhân suy gan để duy trì sự chữa lành bệnh viêm thực quản ăn mòn.

Người châu Á

Trong các nghiên cứu trên những người khỏe mạnh, người châu Á có mức tiếp xúc với thuốc cao hơn khoảng bốn lần so với người da trắng. Tránh dùng omeprazole/sodium bicarbonate ở bệnh nhân châu Á để duy trì sự chữa lành bệnh viêm thực quản ăn mòn.

Tá dược

Auxilprazol 20/1100 có chứa chất màu ponceau 4R, có thể gây phản ứng dị ứng.

9. Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai và cho con bú

Phụ nữ có thai

Chưa có các nghiên cứu đầy đủ và có kiểm soát của Auxilprazol ở phụ nữ mang thai. Auxilprazol chứa omeprazole và sodium bicarbonate.

Omeprazole

- Chưa có nghiên cứu đầy đủ và có kiểm soát của omeprazole ở phụ nữ mang thai. Dữ liệu dịch tễ học hiện có không chứng minh được sự gia tăng nguy cơ dị tật bẩm sinh nghiêm trọng hoặc các kết quả bất lợi khác trong thai kỳ khi sử dụng omeprazole trong ba tháng đầu. Các nghiên cứu về khả năng sinh sản ở chuột cống và thỏ dẫn đến khả năng gây chết phôi phụ thuộc vào liều tại liều omeprazole xấp xỉ 3,4 đến 34 lần liều uống 40 mg ở người (tính dựa trên diện tích bề mặt cơ thể người 60 kg).
- Chưa quan sát thấy khả năng gây quái thai trong các nghiên cứu sinh sản ở động vật khi dùng esomeprazole đường uống (một đồng phân đối quang của omeprazole) magnesi ở chuột cống và thỏ trong quá trình hình thành cơ quan với liều tương ứng gấp khoảng 68 lần và 42 lần liều uống ở người là esomeprazole 40 mg hoặc omeprazole 40 mg (tính dựa trên diện tích bề mặt cơ thể người 60 kg).
- Quan sát thấy những thay đổi về hình thái xương ở con của chuột cống được dùng thuốc trong phần lớn thai kỳ và thời gian cho con bú với liều bằng hoặc lớn hơn khoảng 34 lần liều uống ở người là esomeprazole 40 mg hoặc omeprazole 40 mg. Khi chuột mẹ chỉ dùng thuốc trong thai kỳ, không có ảnh hưởng nào đến hình thái xương thực thể trên chuột con ở mọi lứa tuổi.

Sodium bicarbonate

- Dữ liệu hiện có về việc sử dụng sodium bicarbonate ở phụ nữ mang thai chưa đủ để xác định thuốc có liên quan đến nguy cơ dị tật bẩm sinh nghiêm trọng hoặc sảy thai. Các báo cáo nghiên cứu trên động vật đã công bố cho thấy sodium bicarbonate dùng cho chuột cống, chuột nhắt hoặc thỏ trong thời kỳ mang thai không gây ra tác dụng không mong muốn trên sự phát triển của con.
- Các nguy cơ ước tính về dị tật bẩm sinh nghiêm trọng và sảy thai đối với dân số được chỉ định là không rõ. Tất cả các trường hợp mang thai đều có nguy cơ dị tật bẩm sinh, mất thai hoặc các kết quả bất lợi khác. Trong dân số Hoa Kỳ nói chung, nguy cơ ước tính về dị tật bẩm sinh nghiêm trọng và sảy thai trên lâm sàng được ghi nhận lần lượt là 2% đến 4% và 15% đến 20%.

Phụ nữ cho con bú

Dữ liệu hiện có từ y văn cho thấy cả hai thành phần của Auxilprazol, omeprazole và sodium bicarbonate, đều hiện diện trong sữa mẹ. Chưa có dữ liệu lâm sàng về ảnh hưởng của omeprazole hoặc sodium bicarbonate đối với trẻ bú mẹ hoặc quá trình tạo sữa. Các lợi ích về sự phát triển và sức khỏe của việc cho con bú sữa mẹ nên được cân nhắc cùng với nhu cầu lâm sàng của người mẹ đối với Auxilprazol và bất kỳ tác dụng không mong muốn tiềm ẩn nào đối với trẻ sơ sinh bú sữa mẹ từ Auxilprazol hoặc từ tình trạng sẵn có của người mẹ.

10. Ảnh hưởng của thuốc lên khả năng lái xe, vận hành máy móc

Chưa có bằng chứng về ảnh hưởng của thuốc lên khả năng lái xe, vận hành máy móc.

11. Tương tác, tương kỵ của thuốc

Tương tác của thuốc

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

➤ Các tương tác lâm sàng ảnh hưởng đến thuốc dùng đồng thời với omeprazole và tương tác với các chẩn đoán Thuốc kháng virus

- **Tác động lâm sàng:** Tác dụng của PPI đối với thuốc kháng virus có thể thay đổi. Tầm quan trọng về mặt 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 virus (như rilpivirine, atazanavir và nelfinavir) khi sử dụng đồng thời với omeprazole có thể làm giảm tác dụng kháng virus và thúc đẩy phát triển đề kháng thuốc.
 - Tăng mức tiếp xúc với các thuốc kháng virus khác (như saquinavir) khi sử dụng đồng thời với omeprazole có thể làm tăng độc tính.
 - Có những thuốc kháng virus khác không gây tương tác lâm sàng với omeprazole.
- **Cần thiết:**
 - Các thuốc chứa rilpivirine: Chống chỉ định sử dụng đồng thời với Auxilprazol.
 - Atazanavir: Tránh sử dụng đồng thời với Auxilprazol. Xem thông tin kê đơn của atazanavir để biết thông tin về liều.
 - Nelfinavir: Tránh sử dụng đồng thời với Auxilprazol. Xem thông tin kê đơn của nelfinavir.
 - Saquinavir: Xem thông tin kê đơn của saquinavir để theo dõi độc tính tiềm ẩn liên quan đến saquinavir.
 - Thuốc kháng virus khác: Xem thông tin kê đơn của các thuốc kháng virus cụ thể.

Warfarin

- **Tác động lâm sàng:** Tăng tỷ lệ chuẩn hóa quốc tế (INR) và thời gian prothrombin ở bệnh nhân dùng PPI, bao gồm omeprazole và warfarin đồng thời. Tăng INR và thời gian prothrombin có thể gây xuất huyết bất thường và thậm chí tử vong.
- **Cần thiết:** Theo dõi INR và thời gian prothrombin và điều chỉnh liều warfarin, nếu cần, để duy trì khoảng INR mục tiêu.

Methotrexate

- **Tác động lâm sàng:** Sử dụng đồng thời omeprazole với methotrexate (chủ yếu ở liều cao) có thể làm tăng và kéo dài nồng độ methotrexate trong huyết thanh và/hoặc chất chuyển hóa là hydroxymethotrexate, có thể gây ngộ độc methotrexate. Chưa có nghiên cứu chính thức nào về tương tác thuốc của methotrexate liều cao với PPI được thực hiện.
- **Cần thiết:** Có thể cân nhắc ngưng dùng Auxilprazol tạm thời ở một số bệnh nhân đang dùng methotrexate liều cao.

Cơ chất của CYP2C19 (như clopidogrel, citalopram, cilostazol, phenytoin, diazepam)

Clopidogrel

- **Tác động lâm sàng:** Sử dụng đồng thời omeprazole 80 mg làm giảm nồng độ chất chuyển hóa có hoạt tính của clopidogrel trong huyết tương và giảm khả năng ức chế tiểu cầu. Chưa có nghiên cứu phối hợp đầy đủ về liều thấp hơn của omeprazole hoặc liều cao hơn của clopidogrel so với liều clopidogrel đã được phê duyệt.
- **Cần thiết:** Tránh dùng đồng thời với Auxilprazol. Cân nhắc sử dụng liệu pháp kháng tiểu cầu thay thế.

Citalopram

- **Tác động lâm sàng:** Tăng mức tiếp xúc với citalopram dẫn đến tăng nguy cơ kéo dài khoảng QT.
- **Cần thiết:** Giới hạn liều citalopram tối đa là 20 mg/ngày. Xem thông tin kê đơn của citalopram.

Cilostazol

- **Tác động lâm sàng:** Tăng mức tiếp xúc với một trong các chất chuyển hóa có hoạt tính của cilostazol (3,4-dihydrocilostazol).
- **Cần thiết:** Giảm liều cilostazol xuống 50 mg x 2 lần/ngày. Xem thông tin kê đơn của cilostazol.

Phenytoin

- **Tác động lâm sàng:** Tăng mức tiếp xúc tiềm ẩn của phenytoin.
- **Cần thiết:** Theo dõi nồng độ phenytoin trong huyết thanh. Có thể cần điều chỉnh liều để duy trì nồng độ thuốc điều trị. Xem thông tin kê đơn cho phenytoin.

Diazepam

- **Tác động lâm sàng:** Tăng mức tiếp xúc với diazepam.
- **Cần thiết:** Theo dõi bệnh nhân để tăng cường an thần và giảm liều diazepam nếu cần.

Digoxin

- **Tác động lâm sàng:** Tăng mức tiếp xúc tiềm ẩn của digoxin.
- **Cần thiết:** Theo dõi nồng độ digoxin. Có thể cần điều chỉnh liều để duy trì nồng độ thuốc điều trị. Xem thông tin kê đơn của digoxin.

Thuốc hấp thu phụ thuộc vào pH dạ dày (như muối sắt, erlotinib, dasatinib, nilotinib, mycophenolate mofetil, ketoconazole/itraconazole)

- **Tác dụng trên lâm sàng:** Omeprazole có thể làm giảm hấp thu các thuốc khác do tác dụng làm giảm acid dạ dày.
- **Cần thiết:** Mycophenolate mofetil (MMF): Việc sử dụng đồng thời omeprazole ở những người khỏe mạnh và bệnh nhân ghép tạng đang dùng MMF đã được báo cáo làm giảm mức tiếp xúc với chất chuyển hóa có hoạt tính, acid mycophenolic (MPA), có thể do giảm độ hòa tan của MMF ở pH dạ dày tăng. Mối liên quan lâm sàng của việc giảm nồng độ MPA đối với thải ghép tạng chưa được thiết lập ở những bệnh nhân ghép tạng đang dùng Auxilprazol và MMF. Thận trọng khi sử dụng Auxilprazol ở những bệnh nhân ghép tạng đang dùng MMF. Xem thông tin kê đơn của các thuốc khác có độ hấp thu phụ thuộc vào pH dạ dày.

Tacrolimus

- **Tác động lâm sàng:** Tăng mức tiếp xúc tiềm ẩn của tacrolimus, đặc biệt ở những bệnh nhân ghép tạng có kiểu hình CYP2C19 chuyển hóa trung gian hoặc kém.
- **Cần thiết:** Theo dõi nồng độ tacrolimus trong máu toàn phần. Có thể cần điều chỉnh liều để duy trì nồng độ thuốc điều trị. Xem thông tin kê đơn của tacrolimus.

Tương tác trong các xét nghiệm khối u thần kinh nội tiết

- **Tác động lâm sàng:** Nồng độ chromogranin A (CgA) trong huyết thanh tăng thứ phát do giảm acid dạ dày khi dùng PPI. Nồng độ CgA tăng có thể dẫn đến kết quả dương tính giả trong xét nghiệm chẩn đoán khối u thần kinh nội tiết.
- **Cần thiết:** Tạm thời ngừng điều trị bằng omeprazole ít nhất 14 ngày trước khi đánh giá nồng độ CgA và cân nhắc làm lại xét nghiệm nếu nồng độ CgA ban đầu cao. Nếu thực hiện liên tiếp nhiều xét nghiệm (ví dụ để theo dõi), nên làm trong cùng một phòng thí nghiệm thương mại, vì phạm vi tham chiếu giữa các xét nghiệm có thể khác nhau.

Tương tác với nghiệm pháp kích thích secretin

- **Tác động lâm sàng:** Tăng phản ứng tiết gastrin khi đáp ứng với nghiệm pháp kích thích secretin, gợi ý nhăm bệnh u tiết gastrin.
- **Cần thiết:** Tạm ngừng điều trị Auxilprazol ít nhất 14 ngày trước khi thử nghiệm để nồng độ gastrin trở về mức cơ bản.

Xét nghiệm nước tiểu dương tính giả với tetrahydrocannabinol (THC)

- **Tác động lâm sàng:** Đã có báo cáo về các xét nghiệm sàng lọc nước tiểu dương tính giả đối với THC ở bệnh nhân dùng PPI.
- **Cần thiết:** Nên cân nhắc một phương pháp thay thế khác để xác minh kết quả dương tính.

Khác

- **Tác động lâm sàng:** Đã có báo cáo lâm sàng về tương tác với các thuốc khác được chuyển hóa qua hệ cytochrom P450 (như cyclosporine, disulfiram).
- **Cần thiết:** Theo dõi bệnh nhân để xác định có cần điều chỉnh liều của các thuốc này khi dùng đồng thời với Auxilprazol hay không.

Các tương tác lâm sàng ảnh hưởng đến omeprazole khi dùng đồng thời với các thuốc khác

Thuốc cảm ứng CYP2C19 hoặc CYP3A4

- **Tác động lâm sàng:** Giảm mức tiếp xúc của omeprazole khi dùng đồng thời với các thuốc gây cảm ứng mạnh.
- **Cần thiết:**
 - St. John's wort, rifampin: Tránh dùng đồng thời với Auxilprazol.
 - Các thuốc có chứa ritonavir: Xem thông tin kê đơn của từng loại thuốc cụ thể.

Thuốc ức chế CYP2C19 hoặc CYP3A4

- **Tác động lâm sàng:** Tăng mức tiếp xúc với omeprazole.
- **Cần thiết:** Voriconazole: Không cần điều chỉnh liều Auxilprazol.

Tương kỵ của thuốc

Do không có các nghiên cứu về tính tương kỵ của thuốc, không trộn lẫn thuốc này với các thuốc khác.

12. Tác dụng không mong muốn của thuốc

Các tác dụng không mong muốn nghiêm trọng là:

- Viêm ống thận kẽ cấp tính.
- Tiêu chảy liên quan đến *Clostridium difficile*.
- Gãy xương.
- Tác dụng không mong muốn nghiêm trọng trên da.
- Lupus ban đỏ da và lupus ban đỏ hệ thống.
- Thiếu cyanocobalamin (vitamin B12).
- Hạ magesi huyết và chuyển hóa chất khoáng.
- Polyp tuyến dạ dày vị.

Kinh nghiệm thử nghiệm lâm sàng

Do các thử nghiệm lâm sàng được tiến hành trong các điều kiện rất khác nhau, nên tỷ lệ tác dụng không mong muốn quan sát được trong các thử nghiệm lâm sàng của một loại thuốc không thể so sánh trực tiếp với tỷ lệ trong các thử nghiệm lâm sàng của một loại thuốc khác và có thể không phản ánh tỷ lệ quan sát được trong thực tế.

Tính an toàn của việc phối hợp omeprazole và sodium bicarbonate đã được thiết lập, một phần, dựa trên các nghiên cứu về sản phẩm omeprazole giải phóng chậm đường uống.

Thử nghiệm lâm sàng với omeprazole

Trong quần thể thử nghiệm lâm sàng ở Hoa Kỳ gồm 465 bệnh nhân người lớn, các tác dụng không mong muốn được tóm tắt trong Bảng 2 đã báo cáo xảy ra ở 1% hoặc nhiều hơn trên những bệnh nhân điều trị bằng omeprazole.

Bảng 2: Tác dụng không mong muốn xảy ra ở ≥ 1% trên những bệnh nhân người lớn trong các thử nghiệm lâm sàng của omeprazole

	Omeprazole (%) (n = 465)	Già được (%) (n = 64)	Ranitidine (%) (n = 195)
Đau đầu	7	6	8
Tiêu chảy	3	3	2
Đau bụng	2	3	3
Buồn nôn	2	3	4
Nhiễm trùng đường hô hấp trên (URI)	2	2	3
Chóng mặt	2	0	3
Nôn	2	5	2
Phát ban	2	0	0
Táo bón	1	0	0
Ho	1	0	2
Suy nhược	1	2	2
Đau lưng	1	0	1

Bảng 3 tóm tắt các tác dụng không mong muốn xảy ra ở 1% hoặc nhiều hơn trên những bệnh nhân được điều trị bằng omeprazole từ các thử nghiệm lâm sàng mù đôi quốc tế và thử nghiệm nhãn mở, trong số 2.631 bệnh nhân và những người được dùng omeprazole.

Bảng 3: Tác dụng không mong muốn xảy ra ở ≥ 1% trên những bệnh nhân người lớn trong các thử nghiệm lâm sàng quốc tế của omeprazole

	Omeprazole (%) (n = 2631)	Già được (%) (n = 120)
Đau bụng	5,2	3,3
Buồn nôn	4,0	6,7
Tiêu chảy	3,7	2,5
Nôn	3,2	10,0
Đau đầu	2,9	2,5
Đầy hơi	2,7	5,8
Trào ngược acid	1,9	3,3
Táo bón	1,5	0,8
Suy nhược	1,3	0,8

Kinh nghiệm sau lưu hành

Các tác dụng không mong muốn dưới đây đã được xác định trong quá trình sử dụng omeprazole/sodium bicarbonate sau khi thuốc được lưu hành.

Do những tác dụng không mong muốn này được báo cáo tự nguyện từ quy mô dân số không cố định, nên không phải lúc nào cũng có thể ước tính tần suất một cách đáng tin cậy hoặc thiết lập mối quan hệ nhân quả với việc tiếp xúc với thuốc.

Omeprazole

- Toàn thân: Các phản ứng quá mẫn, bao gồm phản vệ, sốc phản vệ, phù mạch, co thắt phế quản, mày đay, sốt, đau, mệt mỏi, khó chịu và lupus ban đỏ hệ thống.
- Tim mạch: Đau ngực hoặc đau thắt ngực, nhịp tim nhanh, nhịp tim chậm, đánh trống ngực, tăng huyết áp và phù ngoại biên.
- Tiêu hóa: Viêm tụy (một số tử vong), chán ăn, kích thích đại tràng, đầy hơi, đổi màu phân, nấm candida thực quản, teo niêm mạc lưỡi, khô miệng, viêm miệng, sưng bụng và polyp tuyến đáy vị. U carcinoid đường tiêu hóa đã được báo cáo ở những bệnh nhân mắc hội chứng Zollinger-Ellison khi điều trị dài hạn với omeprazole. Phát hiện này được cho là biểu hiện của tình trạng nền, được biết có liên quan đến các khối u như vậy.
- Gan: Xét nghiệm chức năng gan tăng nhẹ và hiếm khi rõ rệt [ALT (SGPT), AST (SGOT), γ -glutamyl transpeptidase, phosphatase kiềm và bilirubin (vàng da)]. Trong một số ít trường hợp, bệnh gan xảy ra rõ, bao gồm viêm gan tế bào, viêm gan ứ mật hoặc hỗn hợp, hoại tử gan (một số tử vong), suy gan (một số tử vong) và bệnh não gan.
- Nhiễm trùng và nhiễm ký sinh trùng: Tiêu chảy do *Clostridium difficile*.
- Chuyển hóa và dinh dưỡng: Hạ magesi huyết, hạ calci huyết, hạ natri huyết, hạ glucose huyết và tăng cân.
- Cơ xương khớp: Chuột rút cơ, đau cơ, yếu cơ, đau khớp, gãy xương và đau chân.
- Hệ thần kinh/tâm thần: Rối loạn tâm thần bao gồm trầm cảm, kích động, hưng hăng, ảo giác, lú lẫn, mất ngủ, căng thẳng, run, vô cảm, buồn ngủ, lo lắng, giấc mơ bất thường; chóng mặt; dị cảm; và chứng loạn cảm nửa mặt.
- Hô hấp: Chảy máu cam, đau họng.
- Da: Các phản ứng da toàn thân nghiêm trọng bao gồm TEN (một số tử vong), SJS, DRESS, AGEP, lupus ban đỏ ở da và hồng ban da dạng (một số nghiêm trọng); ban xuất huyết và/hoặc đốm xuất huyết (một số tái phát); viêm da, mày đay, phù mạch, ngứa, nhạy cảm với ánh sáng, rụng tóc, khô da và tăng tiết mồ hôi.
- Các giác quan đặc biệt: ù tai, rối loạn vị giác.
- Mắt: Mờ mắt, kích ứng mắt, hội chứng khô mắt, teo thị giác, bệnh thần kinh thị giác do thiếu máu cục bộ vùng trước, viêm thần kinh thị giác và nhìn đôi.
- Niệu sinh dục: Viêm ống thận kẽ, nhiễm trùng đường tiết niệu, tiểu mù vi thể, tần suất tiểu, tăng creatinine huyết thanh, protein niệu, tiểu máu, glucose niệu, đau tinh hoàn, vú to ở nam giới và rối loạn cương dương.
- Huyết học: Các trường hợp hiếm gặp về giảm ba dòng tế bào máu, mất bạch cầu hạt (một số 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.

Sodium bicarbonate

Nhiễm kiềm chuyển hóa, co giật và tetany.

13. Quá liều và cách xử trí

Omeprazole

Đã có báo cáo về quá liều omeprazole ở người. Khoảng liều lên đến 2400 mg (gấp 120 lần liều khuyến cáo thông thường trên lâm sàng). Các biểu hiện có thể thay đổi, nhưng bao gồm lú lẫn, buồn ngủ, mờ mắt, nhịp tim nhanh, buồn nôn, nôn, toát mồ hôi, đỏ bừng, đau đầu, khô miệng và các tác dụng không mong muốn khác tương tự như những tác dụng đã thấy trong kinh nghiệm lâm sàng với liều khuyến cáo. Các triệu chứng chỉ thoáng qua và không có kết quả lâm sàng nghiêm trọng nào được báo cáo khi dùng omeprazole riêng lẻ. Không có thuốc giải độc đặc hiệu cho trường hợp quá liều omeprazole. Omeprazole gắn kết mạnh với protein và do đó không dễ thẩm tách. Trong trường hợp quá liều, nên điều trị triệu chứng và điều trị hỗ trợ.

Sodium bicarbonate

Quá liều sodium bicarbonate có thể gây bất thường về điện giải (hạ calci huyết, hạ kali huyết, tăng natri huyết), nhiễm kiềm chuyển hóa và co giật. Cần điều trị hỗ trợ và giải quyết các bất thường về điện giải.

14. Đặc tính dược lực học

Nhóm dược lý: Thuốc điều trị loét dạ dày-tá tràng và bệnh trào ngược dạ dày-thực quản (GERD); các thuốc ức chế bơm proton.

Mã ATC: A02BC01.

Cơ chế hoạt động

Omeprazole thuộc nhóm các hợp chất kháng tiết, các thuốc thay thế benzimidazole, có tác dụng ức chế tiết acid dạ dày bằng cách ức chế đặc hiệu hệ enzym H⁺/K⁺ ATPase ở bề mặt tiết của tế bào thành dạ dày. Do hệ enzym này được coi là bơm acid (proton) trong niêm mạc dạ dày, nên omeprazole được xem như là chất ức chế bơm acid dạ dày đặc trưng, ngăn chặn bước cuối cùng của quá trình sản xuất acid. Tác dụng này liên quan đến liều, dẫn đến ức chế cả sự tiết acid cơ bản và tiết acid khi bị kích thích bởi tác nhân kích thích.

Dược lực học

Hoạt tính kháng tiết

Kết quả từ nghiên cứu dược động học/dược lực học (PK/PD) về tác dụng kháng tiết của liều lặp lại 40 mg và 20 mg của omeprazole/sodium bicarbonate dạng hỗn dịch uống 1 lần/ngày ở những người khỏe mạnh được trình bày trong Bảng 4 dưới đây.

Bảng 4: Tác dụng của omeprazole/sodium bicarbonate dạng hỗn dịch uống đối với pH dạ dày, ngày thứ 7

Thông số	Liều dùng 1 lần/ngày của omeprazole/sodium bicarbonate dạng hỗn dịch uống	
	40 mg omeprazole và 1680 mg sodium bicarbonate (n = 24)	20 mg omeprazole và 1680 mg sodium bicarbonate (n = 28)
% giảm so với độ acid sẵn có của dạ dày (mmol•giờ/L)	84%	82%
Hệ số biến thiên	20%	24%
% Thời gian pH dạ dày > 4 ³ (Giờ) ³	77% (18,6 giờ)	51% (12,2 giờ)
Hệ số biến thiên	27%	43%
pH trung bình	5,2	4,2
Hệ số biến thiên	17%	37%

Lưu ý: Giá trị đại diện cho trung vị. Tất cả các thông số được đo trong khoảng thời gian 24 giờ.

³ P < 0,05; 20 mg so với 40 mg

Kết quả từ một nghiên cứu PK/PD riêng biệt về tác dụng kháng tiết khi dùng liều lặp lại 1 lần/ngày 40 mg/1100 mg và 20 mg/1100 mg viên nang omeprazole/sodium bicarbonate ở những người khỏe mạnh nhìn chung cho thấy tác dụng tương tự đối với ba thông số PD ở trên tương ứng cho omeprazole/sodium bicarbonate hỗn dịch uống 40 mg/1680 mg và 20 mg/1680 mg.

Tác dụng kháng tiết kéo dài hơn dự kiến do thời gian bán hủy trong huyết tương rất ngắn (1 giờ), do liên kết không thể đảo ngược với enzym H⁺/K⁺ ATPase ở thành dạ dày.

Tác động lên tế bào giống enterochromaffin (ECL)

Các mẫu sinh thiết dạ dày ở người đã được lấy từ hơn 3000 bệnh nhân được điều trị bằng omeprazole dài hạn trong các thử nghiệm lâm sàng. Tỷ lệ tăng sản tế bào ECL trong các nghiên cứu này tăng theo thời gian; tuy nhiên, không có trường hợp u carcinoid 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 sử dụng omeprazole dài hạn đối với sự phát triển của bất kỳ tình trạng tiền ung thư hoặc ác tính nào.

Tác động lên gastrin huyết thanh

- Trong các nghiên cứu liên quan đến hơn 200 bệnh nhân, nồng độ gastrin huyết thanh tăng lên trong 1 đến 2 tuần đầu tiên khi điều trị omeprazole 1 lần/ngày song song với việc ức chế tiết acid. Không xảy ra sự gia tăng gastrin huyết thanh khi tiếp tục điều trị. So với các thuốc đối kháng thụ thể histamine H₂, mức tăng trung bình khi dùng omeprazole 20 mg cao hơn (tăng 1,3 - 3,6 lần so với tăng 1,1 - 1,8 lần). Giá trị gastrin trở lại mức trước điều trị, thường trong vòng 1 đến 2 tuần sau khi ngừng điều trị.
- Tăng gastrin gây tăng sản tế bào giống enterochromaffin và tăng nồng độ chromogranin A (CgA) huyết thanh. Nồng độ CgA tăng có thể gây ra kết quả dương tính giả trong xét nghiệm chẩn đoán khối u thần kinh nội tiết.

Tác động khác

- Tác dụng toàn thân của omeprazole trên hệ thần kinh trung ương (CNS), hệ tim mạch và hệ hô hấp đến nay vẫn chưa được tìm thấy. Omeprazole dùng liều uống 30 hoặc 40 mg trong 2 - 4 tuần không ảnh hưởng đến chức năng tuyến giáp, chuyển hóa carbohydrate, hoặc nồng độ hormone tuyến cận giáp, cortisol, estradiol, testosterone, prolactin, cholecystokinin hoặc secretin trong tuần hoàn.
- Không có tác dụng làm rỗng dạ dày đối với các chất rắn và lỏng của bữa ăn thử nghiệm sau khi dùng liều đơn omeprazole 90 mg. Ở những người khỏe mạnh, tiêm tĩnh mạch liều đơn omeprazole (0,35 mg/kg) không ảnh hưởng đến sự bài tiết yếu tố nội tại. Không quan sát thấy tác dụng phụ thuộc vào liều có hệ thống đối với lượng pepsin cơ bản hoặc khi được kích thích ở người. Tuy nhiên, pH dạ dày được duy trì ở mức 4,0 hoặc cao hơn, lượng pepsin cơ bản thấp và hoạt tính của pepsin giảm.
- Cũng như các thuốc khác làm tăng pH dạ dày, omeprazole được dùng trong 14 ngày ở những người khỏe mạnh đã tạo ra sự gia tăng đáng kể nồng độ của các vi khuẩn sống được trong dạ dày. Mẫu của các loài vi khuẩn không thay đổi so với mẫu thường thấy trong nước bọt. Tất cả các thay đổi biến mất trong vòng 3 ngày sau khi ngừng điều trị.
- Trong một nghiên cứu mù đôi có kiểm soát của Hoa Kỳ, diễn biến của bệnh Barrett thực quản được đánh giá ở 106 bệnh nhân dùng omeprazole 40 mg x 2 lần/ngày trong 12 tháng, sau đó là 20 mg x 2 lần/ngày trong 12 tháng hoặc ranitidine 300 mg x 2 lần/ngày trong 24 tháng. Không quan sát thấy tác động đáng kể về mặt lâm sàng trên niêm mạc Barrett bằng liệu pháp kháng tiết. Mặc dù biểu mô tân sinh phát triển trong quá trình điều trị kháng tiết, nhưng không thể loại bỏ hoàn toàn niêm mạc Barrett. Không có sự khác biệt đáng kể nào được ghi nhận giữa các nhóm điều trị về sự phát triển chứng loạn sản ở niêm mạc Barrett và không có bệnh nhân nào phát triển ung thư biểu mô thực quản trong quá trình điều trị. Không thấy sự khác biệt đáng kể giữa các nhóm điều trị về sự phát triển tăng sản tế bào ECL, viêm teo dạ dày, chuyển sản ruột, hoặc polyp đại tràng có đường kính trên 3 mm.

15. Đặc tính dược động học

Hấp thu

Bảng 5 cho thấy mức tiếp xúc toàn thân và thời gian đạt nồng độ đỉnh (T_{max}) của omeprazole ở những người khỏe mạnh sau khi dùng viên nang omeprazole/sodium bicarbonate lúc bụng đói một giờ trước bữa ăn.

Bảng 5: Giá trị trung bình (CV%) của các mức tiếp xúc toàn thân (C_{max}, AUC) và T_{max} của omeprazole sau khi uống liều đơn và liều lặp lại viên nang omeprazole/sodium bicarbonate 1 lần/ngày

	Viên nang 20 mg omeprazole/sodium bicarbonate			Viên nang 40 mg omeprazole/sodium bicarbonate		
	Ngày 1	Ngày 7	% Thay đổi (Ngày 7/Ngày 1)	Ngày 1	Ngày 7	% Thay đổi (Ngày 7/Ngày 1)
C _{max} (ng/mL)	498,1 (50,9)	679,8 (44,0)	36	1154 (53,0)	1526 (48,7)	32
T _{max} (giờ)	0,61	0,82	NA	0,56	0,97	NA
[min - max]	[0,25 - 1,5]	[0,25 - 1,5]		[0,25 - 1,5]	[0,25 - 3,5]	
AUC ₀₋₂₄ [*] (ng·giờ/mL)	509,7 (60,5)	1029 (67,9)	102	1882 (120)	3866 (83,3)	105

NA: Không áp dụng

^{*} AUC₀₋₂₄ giờ đã được dùng vào ngày 7.

Sau khi dùng liều đơn hoặc liều lặp lại 1 lần/ngày, nồng độ đỉnh trong huyết tương (C_{max}) của omeprazole từ viên nang omeprazole/sodium bicarbonate xấp xỉ tỷ lệ với nhau ở liều từ 20 đến 40 mg. AUC trung bình ở trạng thái ổn định tăng nhiều hơn tỷ lệ liều (tăng hơn ba lần vào ngày 7) đã được quan sát thấy khi tăng gấp đôi liều lên 40 mg. Sinh khả dụng của omeprazole từ viên nang omeprazole/sodium bicarbonate tăng lên khi dùng 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 omeprazole là chất tự ức chế CYP2C19 phụ thuộc vào thời gian.

Khi dùng viên nang omeprazole/sodium bicarbonate 40 mg một giờ sau bữa ăn, AUC của omeprazole giảm lần lượt khoảng 27% và 22% so với dùng một giờ trước bữa ăn.

Phân bố

Omeprazole liên kết với protein huyết tương. Liên kết với protein là khoảng 95%.

Chuyển hóa

- Omeprazole được chuyển hóa rộng bởi hệ enzym cytochrom P450 (CYP). Chuyển hóa chủ yếu phụ thuộc vào tính đa hình của CYP2C19, chịu trách nhiệm hình thành hydroxyomeprazole, chất chuyển hóa chính trong huyết tương. Phần còn lại phụ thuộc vào một đồng phân đặc hiệu khác, CYP3A4, chịu trách nhiệm hình thành omeprazole sulfone.
- Thời gian bán hủy trung bình của omeprazole trong huyết tương sau khi dùng viên nang hoặc hỗn dịch uống omeprazole/sodium bicarbonate ở người khỏe mạnh là khoảng 1 giờ (khoảng 0,4 đến 4,2 giờ), và độ thanh thải toàn thân là 500 đến 600 mL/phút.

Thải trừ

Sau khi uống một liều đơn dung dịch đậm omeprazole, phần lớn liều (khoảng 77%) được thải trừ qua nước tiểu ít nhất dưới dạng sản phẩm chuyển hóa. Hai chất chuyển hóa đã được xác định là hydroxyomeprazole và acid carboxylic tương ứng. Phần còn lại của liều có thể tìm thấy trong phân. Điều này nghĩa là có sự thải trừ đáng kể các chất chuyển hóa của omeprazole qua mật. Ba chất chuyển hóa đã được xác định trong huyết tương – các dẫn xuất sulfide và sulfone của omeprazole và hydroxyomeprazole. Các chất chuyển hóa này có rất ít hoặc không có hoạt tính kháng tiết.

Đối tượng đặc biệt

Người cao tuổi

Tỷ lệ thải trừ của omeprazole có phần giảm ở người cao tuổi và sinh khả dụng tăng.

Sinh khả dụng của omeprazole là 76% khi dùng một liều đơn omeprazole 40 mg (dung dịch đậm) đường uống ở người cao tuổi khỏe mạnh so với 58% ở người trẻ tuổi dùng cùng liều. Gần 70% liều dùng được tìm thấy trong nước tiểu dưới dạng chất chuyển hóa của omeprazole và không phát hiện thuốc ở dạng không đổi. Độ thanh thải của omeprazole trong huyết tương là 250 mL/phút (khoảng một nửa so với những người trẻ tuổi) và thời gian bán hủy trung bình trong huyết tương là một giờ, tương tự như ở người trẻ tuổi khỏe mạnh.

Bệnh nhân nam và nữ

Không có sự khác biệt về sự hấp thu hoặc thải trừ của omeprazole giữa nam và nữ.

Chức năng gan và thận

- CYP2C19 là một enzym đa hình tham gia vào quá trình chuyển hóa omeprazole. Alen CYP2C19*1 hoạt động đầy đủ trong khi alen CYP2C19*2 và *3 không hoạt động. Có những alen khác liên quan đến sự không ảnh hưởng hoặc làm giảm chức năng enzym. Những bệnh nhân mang hai alen hoạt động đầy đủ là những người chuyển hóa mạnh và những bệnh nhân mang hai alen mất chức năng là những người chuyển hóa kém. Trong các chất chuyển hóa mạnh, omeprazole được chuyển hóa chủ yếu bởi CYP2C19.
- Mức tiếp xúc toàn thân với omeprazole thay đổi theo tình trạng chuyển hóa của bệnh nhân: Người chuyển hóa kém > người chuyển hóa trung gian > người chuyển hóa mạnh. Khoảng 3% người da trắng và 15 đến 20% người châu Á là những người chuyển hóa kém CYP2C19.
- Trong các nghiên cứu dược động học của omeprazole 20 mg đơn liều, AUC của omeprazole ở người châu Á xấp xỉ gấp bốn lần so với người da trắng.

Bệnh nhân suy thận

Ở những bệnh nhân bị suy thận mạn tính (độ thanh thải creatinine từ 10 đến 62 mL/phút/1,73 m²), sự phân bố của omeprazole tương tự như ở những người khỏe mạnh, mặc dù có sự tăng nhẹ về sinh khả dụng. Do thải trừ qua nước tiểu là con đường chính của các chất chuyển hóa omeprazole, nên sự thải trừ chậm của chúng tương ứng với sự giảm độ thanh thải creatinine. Sự tăng sinh khả dụng không được coi là có ý nghĩa lâm sàng.

Bệnh nhân suy gan

Ở những bệnh nhân mắc bệnh gan mạn tính được phân loại Child-Pugh nhóm A (n = 3), B (n = 4) và C (n = 1), sinh khả dụng của omeprazole tăng lên xấp xỉ 100% so với những người khỏe mạnh, phản ánh sự giảm chuyển hóa lần đầu tại gan, và thời gian bán hủy trong huyết tương của thuốc tăng lên gần 3 giờ so với những người khỏe mạnh là 0,5 đến 1 giờ. Độ thanh thải huyết tương trung bình là 70 mL/phút, so với giá trị từ 500 đến 600 mL/phút ở những người khỏe mạnh.

Nghiên cứu tương tác thuốc

Ảnh hưởng của omeprazole đối với các thuốc khác

Omeprazole là một chất ức chế CYP2C19 phụ thuộc thời gian và có thể làm tăng mức tiếp xúc toàn thân của các thuốc là cơ chất của CYP2C19 khi dùng đồng thời. Ngoài ra, sử dụng omeprazole làm tăng pH dạ dày và có thể làm thay đổi mức tiếp xúc toàn thân của một số loại thuốc có độ hòa tan phụ thuộc vào pH.

Thuốc kháng virus

- Đối với một số loại thuốc kháng virus, như rilpivirine, atazanavir và nelfinavir, đã được báo cáo giảm nồng độ thuốc trong huyết thanh khi uống cùng với omeprazole.
- Rilpivirine: Sau khi dùng liều lặp lại rilpivirine (150 mg/ngày) và omeprazole (20 mg/ngày), AUC giảm 40%, Cmax giảm 40% và Cmin giảm 33% đối với rilpivirine.
- Nelfinavir: Sau khi dùng liều lặp lại nelfinavir (1250 mg x 2 lần/ngày) và omeprazole (40 mg/ngày), AUC giảm 36% và 92%, Cmax giảm 37% và 89%, Cmin giảm 39% và 75% tương ứng với nelfinavir và M8.
- Atazanavir: Sau khi dùng liều lặp lại atazanavir (400 mg/ngày) và omeprazole (40 mg/ngày, dùng trước atazanavir 2 giờ), AUC giảm 94%, Cmax giảm 96% và Cmin giảm 95%.
- Saquinavir: Sau khi dùng liều lặp lại saquinavir/ritonavir (1000/100 mg) 2 lần/ngày trong 15 ngày phối hợp với omeprazole 40 mg/ngày từ ngày 11 đến ngày 15. AUC tăng 82%, Cmax tăng 75% và Cmin tăng 106%. Cơ chế đằng sau sự tương tác này chưa được làm rõ hoàn toàn. Do đó, nên theo dõi lâm sàng và xét nghiệm độc tính của saquinavir trong quá trình sử dụng đồng thời với omeprazole.

Clopidogrel

- Trong một nghiên cứu lâm sàng chéo, 72 người khỏe mạnh được dùng đơn trị clopidogrel (liều nạp 300 mg sau đó là 75 mg/ngày) và dùng với omeprazole (80 mg cùng lúc với clopidogrel) trong 5 ngày. Mức tiếp xúc với chất chuyển hóa có hoạt tính của clopidogrel giảm 46% (ngày 1) và 42% (ngày 5) khi clopidogrel và omeprazole được uống cùng nhau.
- Kết quả từ một nghiên cứu chéo khác ở những người khỏe mạnh cho thấy tương tác dược động học tương tự giữa clopidogrel (liều nạp 300 mg/liều duy trì 75 mg/ngày) và omeprazole 80 mg/ngày khi dùng đồng thời trong 30 ngày. Mức tiếp xúc với chất chuyển hóa có hoạt tính của clopidogrel đã giảm từ 41% đến 46% trong khoảng thời gian này.

- Trong một nghiên cứu khác, 72 người khỏe mạnh được cho dùng cùng liều clopidogrel và omeprazole 80 mg, nhưng các thuốc được dùng cách nhau 12 giờ; các kết quả tương tự nhau cho thấy dùng clopidogrel và omeprazole vào những thời điểm khác nhau không ngăn được sự tương tác.

Mycophenolate mofetil

Dùng omeprazole 20 mg x 2 lần/ngày trong 4 ngày và MMF đơn liều 1000 mg khoảng một giờ sau liều cuối cùng của omeprazole cho 12 người khỏe mạnh trong một nghiên cứu chéo cho thấy giảm 52% Cmax và giảm 23% AUC của MPA.

Cilostazol

Omeprazole hoạt động như một chất ức chế CYP2C19. Omeprazole được dùng với liều 40 mg/ngày trong một tuần cho 20 người khỏe mạnh trong nghiên cứu chéo, đã làm tăng Cmax và AUC của cilostazol tương ứng là 18% và 26%. Cmax và AUC của một trong những chất chuyển hóa có hoạt tính, 3,4-dihydro-cilostazol, có hoạt tính gấp 4 đến 7 lần cilostazol, tăng lần lượt là 29% và 69%. Sử dụng đồng thời cilostazol với omeprazole sẽ làm tăng nồng độ cilostazol và chất chuyển hóa có hoạt tính.

Diazepam

Sử dụng đồng thời omeprazole 20 mg x 1 lần/ngày và tiêm tĩnh mạch diazepam 0,1 mg/kg dẫn đến giảm 27% độ thanh thải và tăng 36% thời gian bán hủy của diazepam.

Digoxin

Sử dụng đồng thời omeprazole 20 mg x 1 lần/ngày và digoxin ở những người khỏe mạnh làm tăng sinh khả dụng của digoxin lên 10% (30% ở hai người).

Ảnh hưởng của các thuốc khác đối với omeprazole

Voriconazole

Sử dụng đồng thời omeprazole và voriconazole (một chất ức chế kết hợp của CYP2C19 và CYP3A4) dẫn đến tăng hơn gấp đôi mức tiếp xúc với omeprazole. Khi voriconazole (400 mg mỗi 12 giờ trong một ngày, tiếp theo là 200 mg x 1 lần/ngày trong 6 ngày) được dùng với omeprazole (40 mg x 1 lần/ngày trong 7 ngày) cho người khỏe mạnh, Cmax và AUC₀₋₂₄ ở trạng thái ổn định của omeprazole tăng đáng kể: trung bình gấp 2 lần (90% CI: 1,8; 2,6) và 4 lần (90% CI: 3,3; 4,4), so với khi dùng omeprazole mà không dùng voriconazole.

16. Quy cách đóng gói

Hộp 3 vỉ xé x 10 viên.

Hộp 10 vỉ xé x 10 viên.

Hộp 1 chai x 30 viên.

Hộp 1 chai x 100 viên.

17. Điều kiện bảo quản, hạn dùng, tiêu chuẩn chất lượng của thuốc

17.1. Điều kiện bảo quản

Bảo quản trong bao bì kín, nơi khô, tránh ánh sáng và tránh ẩm. Nhiệt độ không quá 30°C.

17.2. Hạn dùng

24 tháng kể từ ngày sản xuất.

17.3. Tiêu chuẩn chất lượng

TCCS.

18. Tên, địa chỉ của cơ sở sản xuất thuốc



Công ty TNHH LD Stellapharm - Chi nhánh 1
Số 40 đại lộ Tự Do, KCN Việt Nam - Singapore,
P. An Phú, Tp. Thuận An, T. Bình Dương, Việt Nam
ĐT: (+84 274) 3767 470 Fax: (+84 274) 3767 469

PI210624

KT. TỔNG GIÁM ĐỐC
P. TỔNG GIÁM ĐỐC

Nguyễn Ngọc Liễu