



## FOROSEC DR 10

Viên nang cứng chứa pellet bao tan trong ruột Omeprazole 10 mg

## FOROSEC DR 40

Viên nang cứng chứa pellet bao tan trong ruột Omeprazole 40 mg

*Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng*

*Để xa tầm tay trẻ em*

*Thông báo ngay cho bác sĩ hoặc dược sĩ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc*

*Sử dụng dạng bào chế có hàm lượng thích hợp với liều được chỉ định*

### THÀNH PHẦN VÀ HÀM LƯỢNG

Mỗi viên nang cứng chứa pellet bao tan trong ruột có chứa:

#### **Hoạt chất:**

*Viên nang cứng chứa pellet bao tan trong ruột Omeprazole 10 mg:*

Omeprazole 8,5% enteric coated pellets (thành phần: Omeprazole, sugar spheres, sucrose, mannitol, disodium hydrogen orthophosphate, sodium lauryl sulfate, calcium carbonate, starch, sodium starch glycolate, sugar for syrup, povidone K30, Tween 80, HPMC E5, methacrylic acid copolymer type C (L 30D), diethyl phthalate, talc, titanium dioxide) tương ứng với Omeprazole..... 10 mg.

*Viên nang cứng chứa pellet bao tan trong ruột Omeprazole 40 mg:*

Omeprazole 8,5% enteric coated pellets (thành phần: Omeprazole, sugar spheres, sucrose, mannitol, disodium hydrogen orthophosphate, sodium lauryl sulfate, calcium carbonate, starch, sodium starch glycolate, sugar for syrup, povidone K30, Tween 80, HPMC E5, methacrylic acid copolymer type C (L 30D), diethyl phthalate, talc, titanium dioxide) tương ứng với Omeprazole..... 40 mg.

#### **Tá dược vừa đủ:**

*Viên nang cứng chứa pellet bao tan trong ruột Omeprazole 10 mg:* Nang rỗng gelatin số 4, nắp xanh dương nhạt, thân trắng đục (thành phần: titan dioxid, patent blue V, natri lauryl sulphat, gelatin).

*Viên nang cứng chứa pellet bao tan trong ruột Omeprazole 40 mg:* Nang rỗng gelatin số 0, nắp trắng đục, thân trắng đục (thành phần: titan dioxid, natri lauryl sulfat, gelatin).

### DẠNG BÀO CHẾ

*Viên nang cứng chứa pellet bao tan trong ruột Omeprazole 10 mg:* Viên nang cứng chứa pellet bao tan trong ruột, nắp xanh dương nhạt, thân trắng đục, nang số 4, nang được đóng kín, không móp méo.

*Viên nang cứng chứa pellet bao tan trong ruột Omeprazole 40 mg:* Viên nang cứng chứa pellet bao tan trong ruột, nắp trắng đục, thân trắng đục, nang số 0, nang được đóng kín, không móp méo.

## CHỈ ĐỊNH

Thuốc được chỉ định trong:

### *Người lớn*

- Điều trị loét tá tràng.
- Dự phòng tái phát loét tá tràng.
- Điều trị loét dạ dày.
- Dự phòng tái phát loét dạ dày.
- Phối hợp với kháng sinh thích hợp, trong phác đồ diệt trừ *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) với bệnh loét đường tiêu hóa.
- Điều trị loét dạ dày và tá tràng liên quan đến NSAID.
- Dự phòng loét dạ dày và tá tràng liên quan đến NSAID ở bệnh nhân có nguy cơ.
- Điều trị viêm thực quản do trào ngược.
- Điều trị duy trì đối với bệnh nhân hồi phục sau viêm thực quản do trào ngược.
- Điều trị triệu chứng của bệnh trào ngược dạ dày – thực quản.
- Điều trị hội chứng Zollinger – Ellison.

### *Trẻ em*

*Trẻ em trên 1 tuổi và  $\geq 10$  kg:*

- Điều trị viêm thực quản do trào ngược.
- Điều trị triệu chứng ợ nóng và trào ngược acid trong bệnh trào ngược dạ dày – thực quản.

*Trẻ em và thanh thiếu niên trên 4 tuổi:*

- Phối hợp với kháng sinh trong điều trị loét tá tràng nhiễm *H. pylori*.

## LIỀU DÙNG VÀ CÁCH DÙNG

### Liều dùng

#### *Người lớn*

##### *Điều trị loét tá tràng*

Liều khuyến cáo ở bệnh nhân loét tá tràng tiến triển là 20 mg x 1 lần/ngày. Hầu hết bệnh nhân được điều trị khỏi trong vòng 2 tuần. Đối với bệnh nhân có vết loét chưa lành hoàn toàn sau đợt điều trị ban đầu, thường sẽ lành sau 2 tuần điều trị tiếp theo. Ở những bệnh nhân có loét tá tràng đáp ứng kém, liều dùng khuyến cáo là 40 mg x 1 lần/ngày và vết loét sẽ lành trong vòng 4 tuần.

##### *Dự phòng tái phát loét tá tràng*

Liều khuyến cáo để dự phòng tái phát loét tá tràng âm tính với *H. pylori* hoặc trường hợp *H. pylori* chưa thể bị diệt trừ là 20 mg x 1 lần/ngày. Một số ít bệnh nhân chỉ cần dùng liều 10 mg/ngày có thể đủ đáp ứng. Trong trường hợp điều trị thất bại, có thể tăng liều lên đến 40 mg.

##### *Điều trị loét dạ dày*

Liều khuyến cáo của omeprazole là 20 mg x 1 lần/ngày. Hầu hết bệnh nhân được điều trị khỏi trong vòng 4 tuần. Đối với bệnh nhân có vết loét chưa lành hoàn toàn sau đợt điều trị đầu tiên, thường sẽ lành sau 4 tuần điều trị tiếp theo. Ở những bệnh nhân loét dạ dày

đáp ứng kém, nên dùng liều 40 mg x 1 lần/ngày và vết loét thường sẽ lành trong vòng 8 tuần.

#### *Dự phòng tái phát loét dạ dày*

Liều khuyến cáo của omeprazole để dự phòng tái phát loét dạ dày ở bệnh nhân đáp ứng kém là 20 mg x 1 lần/ngày. Nếu cần thiết, có thể tăng liều lên 40 mg x 1 lần/ngày.

#### *Diệt trừ H. pylori trong bệnh loét đường tiêu hóa*

Để diệt trừ *H. Pylori* cần xem xét lựa chọn kháng sinh phù hợp với tình trạng dung nạp thuốc của từng bệnh nhân, tuân thủ các hướng dẫn điều trị và tình trạng kháng thuốc ở địa phương, khu vực và quốc gia.

- Omeprazole 20 mg + clarithromycin 500 mg + amoxicillin 1000 mg, mỗi thuốc dùng 2 lần/ngày trong 1 tuần, hoặc
- Omeprazole 20 mg + clarithromycin 250 mg (hoặc thay thế 500 mg) + metronidazole 400 mg (hoặc 500 mg hoặc tinidazole 500 mg), mỗi thuốc dùng 2 lần/ngày trong 1 tuần, hoặc
- Omeprazole 40 mg x 1 lần/ngày với amoxicillin 500 mg và metronidazole 400 mg (hoặc 500 mg hoặc tinidazole 500 mg), cả hai thuốc uống 3 lần/ngày trong 1 tuần.

Trong mỗi phác đồ, nếu bệnh nhân vẫn còn dương tính với *H. pylori*, lặp lại điều trị.

#### *Điều trị loét dạ dày – tá tràng liên quan đến NSAID*

Đối với điều trị loét dạ dày – tá tràng liên quan đến NSAID, liều khuyến cáo của omeprazole là 20 mg x 1 lần/ngày. Hầu hết bệnh nhân được điều trị khỏi trong vòng 4 tuần. Đối với bệnh nhân có vết loét chưa lành hoàn toàn sau đợt điều trị đầu tiên, thường sẽ lành sau 4 tuần điều trị tiếp theo.

#### *Dự phòng loét dạ dày và tá tràng liên quan đến NSAID ở bệnh nhân có nguy cơ*

Để dự phòng loét dạ dày hoặc tá tràng do NSAID ở bệnh nhân có nguy cơ (> 60 tuổi, tiền sử loét dạ dày và tá tràng, tiền sử chảy máu đường tiêu hóa trên), liều khuyến cáo của omeprazole là 20 mg x 1 lần/ngày.

#### *Điều trị viêm thực quản do trào ngược*

Liều khuyến cáo của omeprazole là 20 mg x 1 lần/ngày. Hầu hết bệnh nhân được điều trị khỏi trong vòng 4 tuần. Đối với bệnh nhân chưa lành hoàn toàn sau đợt điều trị đầu tiên, thường sẽ lành sau 4 tuần điều trị tiếp theo.

Ở những bệnh nhân bị viêm thực quản nặng, liều khuyến cáo của omeprazole là 40 mg x 1 lần/ngày và thường điều trị khỏi trong vòng 8 tuần.

#### *Điều trị duy trì ở bệnh nhân hồi phục sau viêm thực quản do trào ngược*

Liều khuyến cáo của omeprazole để điều trị duy trì ở bệnh nhân hồi phục sau viêm thực quản do trào ngược là 10 mg x 1 lần/ngày. Nếu cần thiết, có thể tăng liều của omeprazole lên 20 – 40 mg x 1 lần/ngày.

#### *Điều trị triệu chứng bệnh trào ngược dạ dày – thực quản*

Liều khuyến cáo của omeprazole là 20 mg x 1 lần/ngày. Bệnh nhân có thể chỉ dùng liều 10 mg/ngày là đủ đáp ứng. Do đó, cần xem xét điều chỉnh liều phù hợp cho từng cá nhân. Nếu triệu chứng chưa được kiểm soát sau 4 tuần điều trị với liều 20 mg x 1 lần/ngày, nên đánh giá thêm tình trạng của bệnh nhân.

#### *Điều trị hội chứng Zollinger-Ellison*

Bệnh nhân mắc hội chứng Zollinger-Ellison nên điều chỉnh liều dùng tùy từng cá nhân và duy trì điều trị như yêu cầu của chỉ định lâm sàng. Liều khuyến cáo khởi đầu của omeprazole là 60 mg x 1 lần/ngày. Tất cả bệnh nhân có bệnh lý nghiêm trọng và không đáp ứng đầy đủ với các liệu pháp khác được kiểm soát hiệu quả với omeprazole và hơn 90% bệnh nhân duy trì liều dùng 20 – 120 mg/ngày. Khi liều dùng vượt quá 80 mg/ngày, nên chia nhỏ liều và dùng 2 lần/ngày.

#### **Trẻ em**

##### **Trẻ em trên 1 tuổi và $\geq 10$ kg**

*Điều trị viêm thực quản do trào ngược*

*Điều trị triệu chứng ợ nóng và trào ngược acid trong bệnh trào ngược dạ dày – thực quản*

Liều dùng khuyến cáo như sau:

| Tuổi          | Cân nặng   | Liều dùng                                                                      |
|---------------|------------|--------------------------------------------------------------------------------|
| $\geq 1$ tuổi | 10 – 20 kg | 10 mg x 1 lần/ngày. Liều dùng có thể tăng lên đến 20 mg x 1 lần/ngày, nếu cần. |
| $\geq 2$ tuổi | > 20 kg    | 20 mg x 1 lần/ngày. Liều dùng có thể tăng lên đến 40 mg x 1 lần/ngày, nếu cần. |

*Viêm thực quản do trào ngược:* Thời gian điều trị từ 4 – 8 tuần.

*Điều trị triệu chứng ợ nóng và trào ngược acid trong bệnh trào ngược dạ dày – thực quản:* Thời gian điều trị từ 2 – 4 tuần. Nếu triệu chứng chưa được kiểm soát sau 2 – 4 tuần, nên đánh giá thêm tình trạng của bệnh nhân.

##### **Trẻ em và thanh thiếu niên trên 4 tuổi**

*Điều trị loét tá tràng nhiễm *H. pylori**

Khi lựa chọn liệu pháp phối hợp thích hợp, cần xem xét hướng dẫn điều trị của quốc gia, khu vực và địa phương về khả năng kháng thuốc của vi khuẩn, thời gian điều trị (phổ biến nhất là 7 ngày nhưng đôi khi lên đến 14 ngày) và sử dụng kháng sinh hợp lý.

Điều trị nên được giám sát bởi bác sĩ chuyên khoa.

Liều dùng khuyến cáo như sau:

| Cân nặng   | Liều dùng                                                                                                                                                      |
|------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 15 – 30 kg | Phối hợp với 2 loại kháng sinh: Omeprazole 10 mg, amoxicillin 25 mg/kg cân nặng và clarithromycin 7,5 mg/kg cân nặng, tất cả chia làm 2 lần/ngày trong 1 tuần. |
| 31 – 40 kg | Phối hợp với 2 loại kháng sinh: Omeprazole 20 mg, amoxicillin 750 mg và clarithromycin 7,5 mg/kg cân nặng, tất cả chia làm 2 lần/ngày trong 1 tuần.            |
| > 40 kg    | Phối hợp với 2 loại kháng sinh: Omeprazole 20 mg, amoxicillin 1 g và clarithromycin 500 mg, tất cả chia làm 2 lần/ngày, trong 1 tuần.                          |

##### **Các đối tượng đặc biệt**

*Suy thận*

Không cần điều chỉnh liều ở bệnh nhân suy giảm chức năng thận.

*Suy gan*

Bệnh nhân suy giảm chức năng gan, liều hàng ngày 10 – 20 mg có thể đủ đáp ứng.

*Người cao tuổi*

Không cần điều chỉnh liều ở người cao tuổi.

### **Cách dùng**

Nên dùng thuốc vào buổi sáng, uống nguyên viên với nửa ly nước. Không được nhai hoặc nghiền nhỏ vì hạt chứa trong nang.

*Đối với bệnh nhân gặp khó khăn khi nuốt và trẻ em có thể uống hoặc nuốt thức ăn mềm:*

Bệnh nhân có thể mở nang thuốc và uống lượng thuốc với nửa ly nước hoặc sau khi trộn với chất lỏng có tính acid nhẹ như nước trái cây, nước sốt táo hoặc trong thức uống không gas. Nên uống ngay sau khi pha (hoặc trong vòng 30 phút) và luôn khuấy đều trước khi uống, sau đó tráng lại với nửa ly nước.

Ngoài ra, bệnh nhân có thể ngâm viên nang để rã và nuốt các vi hạt với nửa ly nước. Không được nhai các vi hạt bao tan trong ruột.

*Sử dụng dạng bào chế có hàm lượng thích hợp với từng mức liều cần dùng theo từng chỉ định.*

+ Với liều cần dùng 10 mg, dùng 1 viên FOROSEC DR 10.

+ Với liều cần dùng 20 mg, dùng 1 viên nang cứng chứa pellet bao tan trong ruột omeprazole 20 mg hoặc 2 viên FOROSEC DR 10.

+ Với liều cần dùng 40 mg, dùng 1 viên FOROSEC DR 40 hoặc 2 viên nang cứng chứa pellet bao tan trong ruột omeprazole 20 mg hoặc 4 viên FOROSEC DR 10 hoặc 2 viên FOROSEC DR 10 cùng với 1 viên nang cứng chứa pellet bao tan trong ruột omeprazole 20 mg.

+ Với liều cần dùng 60 mg, dùng 1 viên FOROSEC DR 40 cùng với 1 viên nang cứng chứa pellet bao tan trong ruột omeprazole 20 mg hoặc 1 viên FOROSEC DR 40 cùng với 2 viên FOROSEC DR 10 hoặc 3 viên nang cứng chứa pellet bao tan trong ruột omeprazole 20 mg hoặc 6 viên FOROSEC DR 10.

*Công ty có sẵn viên nang cứng chứa pellet bao tan trong ruột omeprazole 20 mg (FOROSEC DR 20).*

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Quá mẫn với hoạt chất, các dẫn xuất nhóm benzimidazole hoặc bất kỳ tá dược nào có trong thành phần của thuốc.

Omeprazole cũng như các chất ức chế bơm proton khác (PPIs) không được sử dụng đồng thời với nelfinavir.

### **CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC**

Khi có bất kỳ triệu chứng cảnh báo nào (như giảm cân đáng kể không chủ đích, nôn liên tục, chứng khó nuốt, nôn ra máu, đại tiện máu đen) và khi có nghi ngờ hoặc chẩn đoán loét dạ dày nên loại trừ bệnh ác tính, vì điều trị có thể làm giảm triệu chứng và làm trì hoãn chẩn đoán.

Không khuyến cáo dùng đồng thời atazanavir với thuốc ức chế bơm proton. Nếu không thể tránh khỏi kết hợp này, khuyến cáo theo dõi lâm sàng chặt chẽ (như định lượng virus) trong phối hợp có thể tăng liều dùng đến 400 mg atazanavir/100 mg ritonavir, omeprazole không được vượt quá 20 mg.

Omeprazole, cũng như tất cả các thuốc kháng acid khác, có thể làm giảm hấp thu vitamin B12 (cyanocobalamin) do tình trạng giảm hoặc thiếu acid dịch vị. Cần xem xét điều này ở những bệnh nhân có dự trữ giảm hoặc có các yếu tố nguy cơ làm giảm hấp thu vitamin B12 khi điều trị lâu dài.

Omeprazole là chất ức chế CYP2C19. Khi bắt đầu hoặc kết thúc điều trị bằng omeprazole, nên xem xét khả năng tương tác với các thuốc chuyển hóa qua CYP2C19. Đã ghi nhận có một tương tác giữa clopidogrel và omeprazole. Mỗi tương quan lâm sàng của tương tác này là không chắc chắn. Để phòng ngừa, không khuyến khích sử dụng đồng thời omeprazole và clopidogrel.

Hạ magne máu đã được báo cáo trong một số trường hợp sử dụng ức chế bơm proton (PPI) như omeprazole trong ít nhất ba tháng và đa số là một năm điều trị. Các biểu hiện nghiêm trọng do hạ magne máu như mệt mỏi, co cứng, mê sảng, co giật, chóng mặt và loạn nhịp thất có thể xảy ra nhưng cũng có thể bắt đầu âm thầm và thoáng qua. Đa số bệnh nhân bị ảnh hưởng có tình trạng hạ magne máu được hồi phục sau khi bổ sung magne và ngừng PPI.

Đối với bệnh nhân cần được điều trị kéo dài hoặc dùng PPI với digoxin hoặc các thuốc có thể gây hạ magne máu (như thuốc lợi tiểu), nhân viên y tế nên xem xét định lượng nồng độ magne máu trước khi bắt đầu và định kỳ trong quá trình điều trị bằng PPI.

Các phản ứng có hại trên da nghiêm trọng (SCARs) bao gồm hội chứng Stevens-Johnson (SJS), hoại tử thượng bì nhiễm độc (TEN), phản ứng do thuốc với tăng bạch cầu ái toan và các triệu chứng toàn thân (DRESS) và hội chứng mụn mủ ngoại ban toàn thân cấp tính (AGEP), có thể đe dọa tính mạng hoặc gây tử vong, đã được báo cáo rất hiếm gặp và hiếm gặp liên quan đến điều trị bằng omeprazole.

Thuốc ức chế bơm proton, đặc biệt nếu sử dụng liều cao và trong thời gian dài (> 1 năm), có thể làm tăng nhẹ nguy cơ gãy xương hông, cổ tay và cột sống, đặc biệt ở người cao tuổi hoặc có các yếu tố nguy cơ khác. Các nghiên cứu quan sát cho thấy thuốc ức chế bơm proton có thể làm tăng 10 – 40% nguy cơ gãy xương nói chung. Một phần nguy cơ tăng có thể là do các yếu tố khác. Nên theo dõi và chăm sóc bệnh nhân có nguy cơ loãng xương theo các hướng dẫn lâm sàng hiện hành và bổ sung đầy đủ vitamin D, calci.

#### ***Lupus ban đỏ bán cấp (SCLE)***

Thuốc ức chế bơm proton có liên quan đến các trường hợp SCLE rất hiếm gặp. Nếu có tổn thương xảy ra, đặc biệt ở những vùng da tiếp xúc với ánh nắng mặt trời và nếu kèm theo đau khớp, bệnh nhân nên đi khám kịp thời và chuyên gia chăm sóc sức khỏe nên cân nhắc ngừng omeprazole. SCLE sau khi điều trị bằng một ức chế bơm proton có thể làm tăng nguy cơ SCLE với các thuốc ức chế bơm proton khác.

#### ***Suy thận***

Viêm ống kẽ thận cấp tính (TIN) đã ghi nhận ở bệnh nhân dùng omeprazole và có thể xảy ra ở bất kỳ thời điểm nào trong quá trình điều trị bằng omeprazole. Viêm ống kẽ thận cấp tính có thể phát triển thành suy thận.

Ngừng omeprazole trong trường hợp nghi ngờ TIN và điều trị thích hợp nên được bắt đầu ngay lập tức.

#### ***Ảnh hưởng đến các xét nghiệm***

Nồng độ chromogranin A (CgA) tăng có thể gây trở ngại khi thăm dò các khối u thần kinh nội tiết. Để tránh ảnh hưởng này, nên tạm ngừng điều trị bằng omeprazole ít nhất 5 ngày trước khi đo CgA. Nếu nồng độ CgA và gastrin vẫn chưa trở lại ngưỡng tham chiếu sau lần đo ban đầu, nên lặp lại phép đo sau khi ngừng thuốc ức chế bơm proton 14 ngày. Một số trẻ bị bệnh mạn tính có thể phải điều trị lâu dài mặc dù không được khuyến khích. Điều trị bằng thuốc ức chế bơm proton có thể dẫn đến tăng nhẹ nguy cơ mắc một số bệnh nhiễm khuẩn đường tiêu hóa như *Salmonella*, *Campylobacter*, những bệnh nhân nhập viện, có thể có cả *Clostridium difficile*.  
Như trong tất cả các phương pháp điều trị kéo dài, đặc biệt là thời gian điều trị vượt quá 1 năm, nên theo dõi bệnh nhân thường xuyên.

#### **Tá dược**

Sản phẩm chứa sucrose, do đó không nên dùng cho những bệnh nhân bị rối loạn di truyền hiếm gặp như không dung nạp fructose, kém hấp thu glucose-galactose hoặc thiếu hụt enzym sucrase-isomaltase.

Thuốc này có chứa ít hơn 1 mmol (23 mg) natri (sodium) trong mỗi viên, về cơ bản được xem như “không chứa natri”.

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

#### **Trong thai kỳ**

Kết quả từ ba nghiên cứu dịch tễ học tiền cứu (hơn 1000 trường hợp sau khi dùng thuốc) cho thấy không có tác dụng phụ nào của omeprazole đối với thai kỳ hoặc sức khỏe của thai nhi/trẻ sơ sinh. Có thể sử dụng omeprazole trong thời kỳ mang thai.

#### **Phụ nữ cho con bú**

Omeprazole bài tiết được vào sữa mẹ nhưng không có khả năng ảnh hưởng đến trẻ khi sử dụng ở liều điều trị.

#### **Khả năng sinh sản**

Các nghiên cứu trên động vật dùng hỗn hợp racemic omeprazole đường uống không cho thấy ảnh hưởng đối với khả năng sinh sản.

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

Omeprazole ảnh hưởng không đáng kể đến khả năng lái xe hoặc vận hành máy móc. Có thể xảy ra các tác dụng không mong muốn của thuốc như chóng mặt và rối loạn thị giác. Nếu bị ảnh hưởng, bệnh nhân không nên lái xe hoặc vận hành máy móc.

### **TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỲ CỦA THUỐC**

#### **Ảnh hưởng của omeprazole đến dược động học của các hoạt chất khác**

##### **Hoạt chất hấp thu phụ thuộc pH**

Trong quá trình điều trị bằng omeprazole, tình trạng giảm độ acid dạ dày có thể làm tăng hoặc giảm sự hấp thu của các hoạt chất có độ hấp thu phụ thuộc vào pH dạ dày.

##### **Nelfinavir, atazanavir**

Nồng độ nelfinavir và atazanavir trong huyết tương giảm khi dùng đồng thời với omeprazole.

Chống chỉ định dùng chung omeprazole với nelfinavir. Khi dùng đồng thời omeprazole (40 mg x 1 lần/ngày), nồng độ trung bình trong huyết tương của nelfinavir và chất chuyển

hóa có hoạt tính được lý M8 giảm xấp xỉ khoảng 40% và 75 – 90%. Tương tác cũng có thể liên quan đến sự ức chế CYP2C19.

Không khuyến cáo dùng đồng thời omeprazole với atazanavir. Sử dụng đồng thời omeprazole (40 mg x 1 lần/ngày) và atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg ở tình nguyện khỏe mạnh làm giảm 75% nồng độ atazanavir. Tăng liều atazanavir lên 400 mg không bù được tác động của omeprazole lên nồng độ atazanavir. Dùng omeprazole (20 mg x 1 lần/ngày) đồng thời với atazanavir 400 mg/ritonavir 100 mg ở tình nguyện khỏe mạnh dẫn đến nồng độ atazanavir giảm khoảng 30% so với chế độ liều atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg x 1 lần/ngày.

#### *Digoxin*

Dùng đồng thời omeprazole (20 mg/ngày) và digoxin ở người khỏe mạnh làm tăng sinh khả dụng của digoxin lên 10%. Độc tính của digoxin hiếm khi được báo cáo. Tuy nhiên, cần thận trọng khi dùng omeprazole liều cao ở bệnh nhân cao tuổi. Theo dõi nghiêm ngặt chế độ điều trị của digoxin.

#### *Clopidogrel*

Kết quả từ các nghiên cứu trên đối tượng khỏe mạnh đã cho thấy tương tác dược động học (PK)/dược lực học (PD) giữa clopidogrel (liều nạp 300 mg/liều duy trì hàng ngày 75 mg) và omeprazole (80 mg/ngày) dẫn đến nồng độ trung bình các chất chuyển hóa có hoạt tính của clopidogrel giảm 46% và hiệu lực ức chế kết tập tiểu cầu tối đa (do ADP) trung bình giảm 16%.

Dữ liệu về mối quan hệ lâm sàng còn chưa đồng nhất về tương tác PK/PD của omeprazole đối với các biến cố tim mạch được báo cáo từ cả nghiên cứu quan sát và lâm sàng. Để phòng ngừa, không khuyến khích sử dụng đồng thời omeprazole và clopidogrel.

#### *Các hoạt chất khác*

Sự hấp thu của posaconazole, erlotinib, ketoconazole và itraconazole bị giảm đáng kể. Do đó, có thể làm giảm hiệu quả lâm sàng. Tránh sử dụng đồng thời posaconazole và erlotinib.

#### ***Hoạt chất được chuyển hóa qua CYP2C19***

Omeprazole là một chất ức chế CYP2C19 trung bình, đây là enzym chuyển hóa chính của omeprazole. Do đó, sự chuyển hóa của các hoạt chất bởi CYP2C19 có thể giảm và nồng độ toàn thân của các hoạt chất này tăng lên. Ví dụ về các thuốc như vậy là R-warfarin, các thuốc đối kháng vitamin K khác, cilostazol, diazepam và phenytoin.

#### *Cilostazol*

Trong một nghiên cứu chéo, dùng liều omeprazole 40 mg cho đối tượng khỏe mạnh, làm tăng  $C_{max}$  và AUC của cilostazol lần lượt 18% và 26%, đối với một trong các chất chuyển hóa có hoạt tính lần lượt 29% và 69%.

#### *Phenytoin*

Khuyến cáo theo dõi nồng độ của phenytoin trong huyết tương trong hai tuần đầu tiên sau khi bắt đầu điều trị bằng omeprazole. Trường hợp cần điều chỉnh liều phenytoin, nên theo dõi và điều chỉnh liều lại sau khi ngừng omeprazole.

#### ***Chưa rõ cơ chế***

#### *Saquinavir*

Dùng đồng thời omeprazole và saquinavir/ritonavir làm nồng độ saquinavir trong huyết tương tăng lên khoảng 70% ở những bệnh nhân nhiễm HIV có khả năng dung nạp tốt.

#### *Tacrolimus*

Dùng đồng thời omeprazole đã được báo cáo làm tăng nồng độ tacrolimus trong huyết thanh. Cần tăng cường theo dõi nồng độ tacrolimus cũng như chức năng thận (độ thanh thải creatinin) và điều chỉnh liều tacrolimus nếu cần.

#### *Methotrexate*

Khi dùng đồng thời với các chất ức chế bơm proton, nồng độ methotrexate được báo cáo tăng lên ở một số bệnh nhân. Có thể xem xét ngưng omeprazole tạm thời khi có chỉ định dùng methotrexate liều cao.

### **Ảnh hưởng của các hoạt chất khác đến dược động học của omeprazole**

#### *Chất ức chế CYP2C19 và/hoặc CYP3A4*

Bởi vì omeprazole được chuyển hóa bởi CYP2C19 và CYP3A4 nên các hoạt chất gây ức chế CYP2C19 hoặc CYP3A4 (như clarithromycin và voriconazole) có thể làm tăng nồng độ omeprazole trong huyết thanh bằng cách giảm tốc độ chuyển hóa của omeprazole. Điều trị đồng thời với voriconazole có thể làm nồng độ của omeprazole tăng gấp đôi. Do omeprazole liều cao được dung nạp tốt nên không cần thiết điều chỉnh liều thông thường. Tuy nhiên, nên xem xét điều chỉnh liều ở bệnh nhân suy gan nặng và có chỉ định điều trị lâu dài.

#### *Chất cảm ứng CYP2C19 và/hoặc CYP3A4*

Các hoạt chất gây cảm ứng CYP2C19, CYP3A4 hoặc cả hai (như rifampicin và *St John's wort*) có thể làm giảm nồng độ omeprazole trong huyết thanh do tốc độ chuyển hóa của omeprazole tăng.

### **Tương kỵ**

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

### **TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN**

#### *Tóm tắt hồ sơ an toàn*

Các tác dụng không mong muốn thường gặp nhất (1 – 10% bệnh nhân) là đau đầu, đau bụng, táo bón, tiêu chảy, đầy hơi và buồn nôn/nôn.

Các phản ứng có hại trên da nghiêm trọng (SCARs) bao gồm hội chứng Stevens-Johnson (SJS), hoại tử thượng bì nhiễm độc (TEN), phản ứng do thuốc với tăng bạch cầu ái toan và các triệu chứng toàn thân (DRESS) và hội chứng mụn mủ ngoại ban toàn thân cấp tính (AGEP), đã được báo cáo liên quan đến điều trị bằng omeprazole.

Các phản ứng có hại liệt kê dưới đây đã được xác định hoặc nghi ngờ trong các thử nghiệm lâm sàng và báo cáo sau khi lưu hành trên thị trường. Không có tác dụng không mong muốn nào liên quan đến liều dùng.

#### *Thường gặp ( $1/100 \leq ADR < 1/10$ )*

Thần kinh: Đau đầu.

Tiêu hóa: Đau bụng, táo bón, tiêu chảy, đầy hơi, buồn nôn/nôn, polyp tuyến đáy vị (lành tính).

#### *Ít gặp ( $1/1.000 \leq ADR < 1/100$ )*

Tâm thần: Mất ngủ.

Thần kinh: Chóng mặt, dị cảm, buồn ngủ.

Tai và mê đạo: Chóng mặt.

Gan – mật: Tăng enzym gan.

Da và mô dưới da: Viêm da, ngứa, phát ban, mày đay.

Cơ xương khớp và mô liên kết: Gãy xương hông, cổ tay hoặc cột sống.

Toàn thân và tại chỗ: Khó chịu, phù ngoại biên.

*Hiếm gặp ( $1/10.000 \leq ADR < 1/1.000$ )*

Máu và hệ bạch huyết: Giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu.

Hệ miễn dịch: Phản ứng quá mẫn như sốt, phù mạch và phản ứng/sốc phản vệ.

Chuyển hóa và dinh dưỡng: Hạ natri máu.

Tâm thần: Kích động, lú lẫn, trầm cảm.

Thần kinh: Rối loạn vị giác.

Mắt: Nhìn mờ.

Hô hấp, lồng ngực và trung thất: Co thắt phế quản.

Tiêu hóa: Khô miệng, viêm miệng, nhiễm nấm *Candida* đường tiêu hóa.

Gan – mật: Viêm gan có hoặc không kèm theo vàng da.

Da và mô dưới da: Rụng tóc, nhạy cảm với ánh sáng, phản ứng do thuốc với tăng bạch cầu ái toan và các triệu chứng toàn thân (DRESS) và hội chứng mụn mủ ngoại ban toàn thân cấp tính (AGEP).

Cơ xương khớp và mô liên kết: Đau khớp, đau cơ.

Thận và hệ tiết niệu: Viêm thận kẽ.

Toàn thân và tại chỗ: Tăng tiết mồ hôi.

*Rất hiếm gặp ( $ADR < 1/10.000$ )*

Máu và hệ bạch huyết: Mất bạch cầu hạt, giảm toàn thể huyết cầu.

Tâm thần: Hung hăng, ảo giác.

Gan – mật: Suy gan, bệnh lý não gan ở bệnh nhân có bệnh gan từ trước.

Da và mô dưới da: Hồng ban đa dạng, hội chứng Stevens-Johnson, hoại tử thượng bì nhiễm độc (TEN).

Cơ xương khớp và mô liên kết: Yếu cơ.

Sinh sản và tuyến vú: Vú lớn ở nam.

*Không rõ tần suất*

Chuyển hóa và dinh dưỡng: Hạ magesi máu, hạ magesi máu nặng có thể dẫn đến hạ calci máu. Hạ magesi máu cũng có thể kết hợp với hạ kali máu.

Tiêu hóa: Viêm đại tràng vi thể.

Da và mô dưới da: Lupus ban đỏ bán cấp.

### **Trẻ em**

Đã đánh giá tính an toàn của omeprazole trên tổng số 310 trẻ em từ 0 đến 16 tuổi mắc bệnh liên quan đến acid. Dữ liệu an toàn dài hạn hạn chế từ 46 trẻ em điều trị duy trì bằng omeprazole trong một nghiên cứu lâm sàng viêm thực quản ăn mòn nặng đến 749 ngày. Hồ sơ về các phản ứng không mong muốn nói chung giống như người lớn trong thời gian

ngắn cũng như khi điều trị dài ngày. Không có dữ liệu dài hạn về ảnh hưởng khi điều trị bằng omeprazole đối với tuổi dậy thì và tăng trưởng.

*Thông báo ngay cho bác sĩ hoặc dược sĩ khi gặp các tác dụng không mong muốn như trên khi sử dụng thuốc hoặc báo cáo các phản ứng có hại của thuốc về Trung tâm Quốc gia về Thông tin thuốc và Theo dõi phản ứng có hại của thuốc (DI & ADR).*

### **QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ**

Thông tin sẵn có về ảnh hưởng của quá liều omeprazole ở người còn hạn chế. Trong y văn, có ghi chép liều dùng đến 560 mg và thỉnh thoảng có báo cáo trường hợp uống liều duy nhất lên đến 2400 mg omeprazole (gấp 120 lần liều khuyến cáo thông thường trên lâm sàng). Đã có báo cáo buồn nôn, nôn, chóng mặt, đau bụng, tiêu chảy và đau đầu. Ngoài ra, vô cảm, trầm cảm và lú lẫn đã được mô tả trong các trường hợp độc lập.

Các triệu chứng được mô tả chỉ là thoáng qua và chưa có hậu quả nghiêm trọng nào được báo cáo. Tốc độ đào thải không thay đổi khi tăng liều dùng (được động học bậc một). Điều trị triệu chứng, nếu cần thiết.

### **DƯỢC LỰC HỌC**

**Nhóm dược lý:** Thuốc điều trị các rối loạn liên quan đến acid, thuốc ức chế bơm proton.

**Mã ATC:** A02BC01.

#### ***Cơ chế tác dụng***

Omeprazole, một hỗn hợp racemic của hai đồng phân đối quang, có tác dụng làm giảm tiết acid dạ dày thông qua cơ chế tác động chọn lọc tại đích. Omeprazole là chất ức chế đặc hiệu đối với bơm proton ở tế bào thành. Với chế độ liều một lần trên một ngày, thuốc tác dụng nhanh và kiểm soát acid thông qua sự ức chế tiết acid dạ dày có hồi phục.

Omeprazole là một base yếu, được tập trung và chuyển hóa thành dạng có hoạt tính trong môi trường có tính acid cao, tại các kênh nội bào của tế bào thành, tại đây thuốc ức chế enzym  $H^+/K^+-ATPase$  - bơm proton. Nhờ vào cơ chế tác động ức chế lên giai đoạn cuối cùng của sự tạo thành acid dạ dày, hiệu quả ức chế của omeprazole cao ngay cả trong quá trình tiết acid cơ bản và kích thích với bất kỳ tác nhân kích thích tạo acid nào.

#### ***Tác dụng dược lực học***

Tất cả các tác dụng dược lực học quan sát được của thuốc đều có thể giải thích dựa vào tác dụng của omeprazole lên sự tiết acid.

#### ***Tác dụng lên bài tiết acid dạ dày***

Uống omeprazole liều 1 lần/ngày gây ức chế nhanh và hiệu quả sự tiết acid dạ dày vào ban ngày và ban đêm, hiệu quả tối đa đạt được trong vòng 4 ngày điều trị. Với liều omeprazole 20 mg, nồng độ acid trung bình trong dạ dày giảm ít nhất 80% trong 24 giờ, sau đó được duy trì ở bệnh nhân loét tá tràng với lượng acid tiết ra do kích thích pentagastrin trung bình giảm khoảng 70% trong 24 giờ sau khi dùng thuốc.

Dùng omeprazole 20 mg giúp duy trì pH trong dạ dày  $\geq 3$  trong thời gian trung bình 17 giờ ở bệnh nhân loét tá tràng.

Do sự giảm tiết acid và nồng độ acid trong dạ dày nên omeprazole làm giảm/bình thường hóa nồng độ acid thực quản ở bệnh nhân trào ngược dạ dày – thực quản.

Sự ức chế tiết acid liên quan đến diện tích dưới đường cong nồng độ - thời gian trong huyết tương (AUC) của omeprazole nhưng không liên quan đến nồng độ thực trong huyết tương tại thời điểm uống.

Không ghi nhận trường hợp quen thuốc nhanh trong điều trị với omeprazole.

#### *Tác dụng lên H. pylori*

*H. pylori* có liên quan đến bệnh loét đường tiêu hóa, bao gồm loét dạ dày và tá tràng. *H. pylori* là một tác nhân chính gây viêm dạ dày. *H. pylori* cùng với acid dịch vị là những nguyên nhân chủ yếu gây bệnh loét đường tiêu hóa. *H. pylori* là một yếu tố chính gây viêm teo dạ dày có liên quan đến tăng nguy cơ xuất hiện ung thư dạ dày.

Diệt trừ *H. pylori* bằng omeprazole và thuốc kháng sinh có liên quan đến tỷ lệ chữa lành vết loét cao và chậm tái phát loét đường tiêu hóa.

Các liệu pháp hai thuốc đã được thử nghiệm và cho thấy ít hiệu quả hơn các liệu pháp ba thuốc. Tuy nhiên, vẫn có thể xem xét sử dụng trong trường hợp quá mẫn đã biết không cho phép sử dụng bất kỳ liệu pháp ba thuốc nào.

#### *Các tác dụng khác liên quan đến ức chế acid*

Trong thời gian điều trị dài ngày, sự tăng nhẹ tần suất của các u nang dạ dày đã được báo cáo. Những thay đổi này là hệ quả sinh lý của sự ức chế tiết acid mạnh, lành tính và có thể hồi phục.

Giảm acid dạ dày do bất kỳ cách nào bao gồm thuốc ức chế bơm proton, làm tăng số lượng vi khuẩn thường gặp trong dạ dày – ruột. Điều trị với các thuốc giảm acid có thể làm tăng nhẹ nguy cơ nhiễm trùng đường tiêu hóa như *Salmonella* và *Campylobacter*, bệnh nhân nhập viện có thể nhiễm cả *Clostridium difficile*.

Trong quá trình điều trị với các thuốc ức chế tiết acid, nồng độ gastrin huyết thanh tăng lên để đáp ứng lại với sự giảm tiết acid. Ngoài ra CgA cũng tăng do acid dịch vị giảm. Nồng độ CgA tăng lên có thể cản trở các xét nghiệm khối u thần kinh nội tiết. Các bằng chứng đã công bố cho thấy nên ngưng dùng thuốc ức chế bơm proton từ 5 ngày đến 2 tuần trước khi đo CgA. Điều này để cho phép nồng độ CgA bị tăng giả trong quá trình dùng PPI trở về giá trị bình thường.

Số lượng tế bào ECL tăng lên có thể liên quan đến nồng độ gastrin huyết thanh tăng, đã được quan sát thấy ở một số bệnh nhân (cả trẻ em và người lớn) khi điều trị dài hạn với omeprazole. Các phát hiện trên dường như không có ý nghĩa lâm sàng.

#### **Trẻ em**

Trong một nghiên cứu không đối chứng ở trẻ em (1 đến 16 tuổi) bị viêm thực quản trào ngược nặng, dùng omeprazole liều 0,7 đến 1,4 mg/kg làm cải thiện mức độ viêm thực quản ở 90% trường hợp và giảm đáng kể các triệu chứng trào ngược. Trong một nghiên cứu mù đơn, trẻ em từ 0 – 24 tháng tuổi có chẩn đoán lâm sàng bị bệnh trào ngược dạ dày-thực quản điều trị với omeprazole liều 0,5; 1,0 hoặc 1,5 mg/kg. Tần suất các đợt nôn/trớ giảm 50% sau 8 tuần điều trị, không phân biệt liều dùng.

#### *Diệt trừ H. pylori ở trẻ em*

Một nghiên cứu lâm sàng mù đôi ngẫu nhiên (nghiên cứu Hélot) kết luận omeprazole phối hợp với hai loại kháng sinh (amoxicillin và clarithromycin) an toàn và hiệu quả trong điều trị nhiễm *H. pylori* ở trẻ em từ 4 tuổi trở lên bị viêm dạ dày: tỷ lệ diệt trừ *H.*

*pylori*: 74,2% (23/31 bệnh nhân) dùng omeprazole + amoxicillin + clarithromycin so với 9,4% (3/32 bệnh nhân) dùng amoxicillin + clarithromycin. Tuy nhiên, không có bằng chứng về bất kỳ lợi ích lâm sàng nào đối với các triệu chứng khó tiêu. Nghiên cứu này không cung cấp bất kỳ thông tin nào ở trẻ em dưới 4 tuổi.

## **DƯỢC ĐỘNG HỌC**

### **Hấp thu**

Omeprazole và omeprazole magnesi không bền trong acid. Do đó, thuốc được bào chế dưới dạng viên nang chứa các vi hạt bao tan trong ruột dùng đường uống. Omeprazole được hấp thu rất nhanh, nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt sau khi uống khoảng 1 – 2 giờ. Sự hấp thu của omeprazole diễn ra ở ruột non và thường được hấp thu hoàn toàn trong vòng 3 – 6 giờ. Uống thuốc đồng thời với thức ăn không ảnh hưởng đến sinh khả dụng của thuốc. Sau khi uống omeprazole một liều duy nhất, sinh khả dụng khoảng 40%. Sau khi dùng lặp lại liều 1 lần/ngày, sinh khả dụng tăng lên khoảng 60%.

### **Phân bố**

Thể tích phân bố biểu kiến ở người khỏe mạnh khoảng 0,3 L/kg cân nặng. Omeprazole liên kết với khoảng 97% protein huyết tương.

### **Chuyển hóa**

Omeprazole được chuyển hóa hoàn toàn qua hệ thống cytochrom P<sub>450</sub> (CYP). Phần lớn quá trình chuyển hóa phụ thuộc đa hình của CYP2C19, tạo thành hydroxyomeprazole, chất chuyển hóa chính trong huyết tương. Phần còn lại phụ thuộc vào một đồng dạng cụ thể khác, CYP3A4, chịu trách nhiệm hình thành omeprazole sulfone. Do ái lực của omeprazole đối với CYP2C19 cao nên omeprazole có tiềm năng ức chế cạnh tranh và tương tác thuốc – thuốc với các cơ chất khác của CYP2C19. Tuy nhiên, do ái lực thấp với CYP3A4, omeprazole không có khả năng ức chế chuyển hóa các cơ chất của CYP3A4. Ngoài ra, omeprazole không có tác dụng ức chế đối với các enzym CYP chính.

Khoảng 3% người da trắng và 15 – 20% người châu Á thiếu enzym CYP2C19 chức năng và được gọi là nhóm chuyển hóa chậm. Ở những đối tượng này, sự chuyển hóa của omeprazole chủ yếu qua CYP3A4. Sau khi dùng lặp lại omeprazole 20 mg x 1 lần/ngày, AUC trung bình ở nhóm chuyển hóa chậm cao hơn 5 – 10 lần so với nhóm có enzym CYP2C19 chức năng (chuyển hóa nhanh). Nồng độ đỉnh trung bình trong huyết tương đạt được cũng cao hơn, gấp 3 – 5 lần. Các nhận định này không liên quan đến liều dùng của omeprazole.

### **Thải trừ**

Thời gian bán thải trong huyết tương của omeprazole thường dưới một giờ sau khi uống liều duy nhất và lặp lại 1 lần/ngày. Omeprazole được thải trừ hoàn toàn khỏi huyết tương giữa các lần dùng mà không có xu hướng tích lũy khi dùng liều 1 lần/ngày. Gần 80% liều omeprazole được bài tiết qua nước tiểu dưới dạng chất chuyển hóa, phần còn lại qua phân, chủ yếu từ sự bài tiết qua mật.

### **Tuyến tính/phi tuyến tính**

AUC của omeprazole tăng khi dùng lặp lại. Sự gia tăng này phụ thuộc liều dùng và dẫn đến mối quan hệ liều dùng – AUC không tuyến tính sau khi dùng lặp lại. Sự tương quan giữa liều dùng và thời gian là do sự giảm chuyển hóa lần đầu và độ thanh thải toàn phần,

được gây ra bởi sự ức chế enzym CYP2C19 của omeprazole và/hoặc các chất chuyển hóa (nhóm sulfone).

Không có chất chuyển hóa nào ảnh hưởng đến sự tiết acid dạ dày.

### ***Đối tượng đặc biệt***

#### ***Suy gan***

Sự chuyển hóa của omeprazole ở bệnh nhân suy giảm chức năng gan dẫn đến AUC tăng. Omeprazole không cho thấy bất kỳ xu hướng tích lũy nào khi dùng 1 lần/ngày.

#### ***Suy thận***

Dược động học của omeprazole, bao gồm sinh khả dụng toàn thân và tốc độ thải trừ không thay đổi ở bệnh nhân suy giảm chức năng thận.

#### ***Người cao tuổi***

Tốc độ chuyển hóa của omeprazole giảm nhẹ ở người cao tuổi (75 – 79 tuổi).

#### ***Trẻ em***

Khi điều trị với liều khuyến cáo cho trẻ em từ 1 tuổi, nồng độ thuốc trong huyết tương thu được tương tự so với người lớn. Ở trẻ em dưới 6 tháng tuổi, độ thanh thải của omeprazole thấp do khả năng chuyển hóa của omeprazole còn thấp.

### **QUY CÁCH ĐÓNG GÓI**

Hộp 3 vỉ x 10 viên.

### **BẢO QUẢN**

Bảo quản trong bao bì kín, nơi khô ráo, nhiệt độ dưới 30°C.

### **TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG**

Nhà sản xuất.

### **HẠN DÙNG**

36 tháng kể từ ngày sản xuất.

Số lô sản xuất (Batch No.), ngày sản xuất (Mfg. date), hạn dùng (Exp. date): xin xem trên nhãn bao bì.

*Cơ sở sản xuất:*

### **Công ty TNHH Sinh Dược phẩm HERA**

Lô A17, Khu công nghiệp Tứ Hạ, phường Tứ Hạ, thị xã Hương Trà, thành phố Huế, Việt Nam.