

## Tờ hướng dẫn sử dụng

Rx Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc



**NEWCARBO 20/1100**

**NEWCARBO 40/1100**

*Để xa tầm tay trẻ em.*

*Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.*

*Thông báo ngay cho bác sỹ hoặc dược sỹ những phản ứng có hại gặp phải khi sử dụng thuốc.*

### 1. THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC

Mỗi viên nang cứng chứa:

	<i>Thành phần hoạt chất</i>	<i>Thành phần tá dược</i>
<b>Newcarbo 20/1100</b>	Omeprazol 20 mg Sodium bicarbonate 1100 mg	Sodium lauryl sulfate, croscarmellose sodium, sodium stearyl fumarate, vỏ nang cứng số 00 (trắng – trắng)(*)
<b>Newcarbo 40/1100</b>	Omeprazol 40 mg Sodium bicarbonate 1100 mg	Sodium lauryl sulfate, croscarmellose sodium, sodium stearyl fumarate, vỏ nang cứng số 00 (xanh lam – xanh lam)**)

(\*) Thành phần vỏ nang cứng số 00 (trắng – trắng): Candurin Silver Fine, Tartrazine, Purified Water, Gelatin.

(\*\*) Thành phần vỏ nang cứng số 00 (xanh lam – xanh lam): Candurin Silver Fine, Allura Red, Brilliant Blue FCF, Purified Water, Gelatin.

### 2. DẠNG BẢO CHẾ

Viên nang cứng.

#### Mô tả:

Newcarbo 20/1100: Viên nang cứng số 00, nắp màu trắng, thân màu trắng, vỏ nang nguyên vẹn không móp méo. Bên trong chứa bột thuốc màu trắng tới ngà.

Newcarbo 40/1100: Viên nang cứng số 00, nắp màu xanh lam, thân màu xanh lam, vỏ nang nguyên vẹn không móp méo. Bên trong chứa bột thuốc màu trắng tới ngà.

### 3. CHỈ ĐỊNH

- Loét tá tràng: Thuốc dùng để điều trị ngắn hạn trong loét tá tràng dạng hoạt động. Hầu hết bệnh nhân khỏi bệnh trong vòng bốn tuần. Một số bệnh nhân có thể cần thêm bốn tuần điều trị nữa.
- Loét dạ dày: Thuốc dùng để điều trị ngắn hạn (4 đến 8 tuần) trong loét dạ dày lành tính dạng hoạt động.
- Điều trị chứng ợ nóng và các triệu chứng khác liên quan đến bệnh trào ngược dạ dày - thực quản (*Gastroesophageal reflux disease - GERD*) trong tối đa 4 tuần.

- Điều trị ngắn hạn (4 đến 8 tuần) trong bệnh viêm loét thực quản trào ngược (*Erosive esophagitis* - EE) do GERD qua trung gian acid đã được chẩn đoán bằng nội soi ở người lớn. Hiệu quả của viên nang cứng Newcarbo khi sử dụng lâu hơn 8 tuần ở bệnh nhân EE chưa được xác định. Nếu bệnh nhân không đáp ứng sau 8 tuần điều trị, có thể điều trị thêm 4 tuần. Nếu các triệu chứng EE hoặc GERD tái phát (ví dụ: ợ chua), có thể cân nhắc dùng thêm viên nang cứng Newcarbo kéo dài 4 đến 8 tuần.
- Điều trị duy trì trong EE do GERD qua trung gian acid. Các nghiên cứu có kiểm soát với thời gian không quá 12 tháng.

#### 4. CÁCH DÙNG, LIỀU DÙNG

##### Cách dùng:

- Thuốc được dùng theo đường uống. Nuốt viên nang cứng còn nguyên vẹn với nước. Không mở viên nang và không dùng với chất lỏng khác ngoài nước.
- Dùng thuốc trước bữa ăn sáng, lúc bụng đói, ít nhất một giờ trước bữa ăn.

##### Liều dùng:

Viên nang cứng Newcarbo 20/1100 và Newcarbo 40/1100 đều chứa 1100 mg sodium bicarbonate. **Không thay thế hai viên nang cứng Newcarbo 20/1100 bằng một viên nang cứng Newcarbo 40/1100.**

Tất cả các liều khuyến cáo dưới đây đều dựa trên hàm lượng trên nhãn của omeprazol.

Liều dùng cho người lớn được đề nghị:

Chỉ định	Liều dùng	Thời gian điều trị
Điều trị loét tá tràng dạng hoạt động	20 mg mỗi ngày một lần	4 tuần <sup>1, 2</sup>
Điều trị loét dạ dày lành tính dạng hoạt động	40 mg mỗi ngày một lần	4 đến 8 tuần
Điều trị triệu chứng bệnh trào ngược dạ dày - thực quản (GERD)	20 mg mỗi ngày một lần	Lên đến 4 tuần
Điều trị bệnh viêm loét thực quản trào ngược (EE) do GERD qua trung gian acid	20 mg mỗi ngày một lần	4 đến 8 tuần <sup>2</sup>
Điều trị duy trì trong EE do GERD qua trung gian acid	20 mg mỗi ngày một lần	Các nghiên cứu có kiểm soát không kéo dài quá 12 tháng.

1. Hầu hết bệnh nhân khởi bệnh trong vòng 4 tuần. Một số bệnh nhân có thể cần điều trị thêm 4 tuần nữa.



2. Hiệu quả của viên nang Newcarbo sử dụng lâu hơn 8 tuần ở bệnh nhân EE chưa được xác định. Nếu bệnh nhân không đáp ứng sau 8 tuần điều trị, có thể điều trị thêm 4 tuần nữa. Nếu các triệu chứng EE hoặc GERD tái phát (ví dụ: ợ chua), có thể cân nhắc dùng thêm viên nang Newcarbo kéo dài 4 đến 8 tuần.

## 5. CHỐNG CHỈ ĐỊNH

- Bệnh nhân quá mẫn với omeprazole, sodium bicarbonate, các thuốc thay thế benzimidazole hoặc bất cứ thành phần nào của thuốc.
- Bệnh nhân đang dùng sản phẩm có chứa rilpivirine.

## 6. CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

### ***Bệnh dạ dày ác tính***

Ở người lớn, đáp ứng triệu chứng khi điều trị bằng viên nang cứng Newcarbo không loại trừ sự hiện diện của bệnh dạ dày ác tính. Xem xét thêm các xét nghiệm theo dõi và chẩn đoán ở những bệnh nhân trưởng thành có đáp ứng dưới mức tối ưu hoặc tái phát triệu chứng sớm sau khi hoàn thành điều trị bằng thuốc ức chế bơm proton (*Proton pump inhibitor – PPI*).

### ***Viêm thận kẽ cấp tính***

Viêm thận kẽ cấp tính (*Acute tubulointerstitial nephritis - TIN*) đã được quan sát thấy ở những bệnh nhân dùng thuốc ức chế bơm proton (PPI) và có thể xảy ra ở bất kỳ thời điểm nào trong quá trình điều trị bằng PPI. Bệnh nhân có thể biểu hiện 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 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 (ví dụ: sốt, phát ban hoặc đau khớp). Ngừng dùng viên nang cứng Newcarbo và đánh giá bệnh nhân nghi ngờ TIN cấp tính.

### ***Hàm lượng đệm natri bicarbonate***

Mỗi viên nang cứng Newcarbo 20/1100 và Newcarbo 40/1100 chứa 1100 mg (13 mEq) sodium bicarbonate. Tổng hàm lượng natri trong mỗi viên nang cứng khoảng 304 mg.

Dùng lâu dài bicarbonate với calci hoặc sữa có thể gây ra hội chứng kiềm sữa. Sử dụng sodium bicarbonate lâu dài có thể dẫn đến nhiễm kiềm toàn thân, và việc tăng lượng natri ăn vào có thể gây phù nề và tăng cân.

Nên xem xét hàm lượng natri của các sản phẩm viên nang cứng Newcarbo khi dùng cho bệnh nhân có chế độ ăn hạn chế natri hoặc những người có nguy cơ bị suy tim sung huyết.

Tránh dùng viên nang cứng Newcarbo ở bệnh nhân mắc hội chứng Bartter, hạ kali huyết, hạ calci huyết và các vấn đề về cân bằng acid-base.

### ***Bệnh tiêu chảy liên quan đến Clostridium difficile***

Các nghiên cứu được công bố cho thấy liệu pháp điều trị bằng thuốc ức chế bơm proton (PPI) như viên nang cứng Newcarbo có thể làm tăng nguy cơ tiêu chảy liên quan đến *Clostridium*

*difficile*, đặc biệt ở những bệnh nhân nhập viện. Chẩn đoán này nên được xem xét đối với trường hợp tiêu chảy không cải thiện.

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

### **Gãy xương**

Một số nghiên cứu được công bố cho thấy rằng liệu pháp điều trị bằng thuốc ức chế bơm proton (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 - những bệnh nhân dùng nhiều liều hàng ngày và điều trị bằng PPI dài hạn (một năm hoặc lâu hơn). Bệnh nhân nên sử dụng liều thấp nhất và thời gian điều trị PPI ngắn nhất phù hợp với tình trạng đang điều trị. Bệnh nhân có nguy cơ gãy xương liên quan đến loãng xương nên được quản lý theo hướng dẫn điều trị đã được thiết lập.

### **Phản ứng có hại ở da nghiêm trọng:**

Các phản ứng bất lợi ở da nghiêm trọng, bao gồm hội chứng Stevens - Johnson (SJS) và hoại tử thượng bì nhiễm độc (TEN), 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 việc sử dụng PPI. Ngừng dùng viên nang cứng Newcarbo khi có dấu hiệu hoặc triệu chứng đầu tiên của phản ứng bất lợi nghiêm trọng ở da hoặc các dấu hiệu quá mẫn khác và xem xét đánh giá thêm.

### **Lupus ban đỏ ở da và 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 cả omeprazole. Những bệnh này đã xảy ra khi mới khởi phát và làm trầm trọng thêm bệnh tự miễn dịch hiện có. Phần lớn các trường hợp bệnh lupus ban đỏ do PPI gây ra là lupus ban đỏ ở da (CLE).

Dạng CLE phổ biến nhất được báo cáo ở những bệnh nhân điều trị bằng PPI là CLE bán cấp (SCLE) và xảy ra trong vòng vài tuần đến nhiều năm sau khi điều trị bằng thuốc liên tục ở những bệnh nhân từ trẻ sơ sinh đến người già. Nói chung, các phát hiện mô học được quan sát mà không có sự tham gia của các cơ quan.

Lupus ban đỏ hệ thống (SLE) ít được báo cáo hơn CLE ở những bệnh nhân dùng PPI. SLE liên quan đến PPI thường nhẹ hơn SLE không do thuốc. Sự khởi phát của SLE thường xảy ra trong vòng vài ngày đến nhiều năm sau khi bắt đầu điều trị ở những bệnh nhân từ thanh niên đến người già. Phần lớn bệnh nhân có biểu hiện phát ban; tuy nhiên, đau khớp và giảm tế bào chất cũng được báo cáo.

Tránh sử dụng PPI lâu hơn chỉ định. Nếu ghi nhận các dấu hiệu hoặc triệu chứng phù hợp với CLE hoặc SLE ở bệnh nhân dùng viên nang cứng Newcarbo, hãy ngừng thuốc và chuyển bệnh nhân đến bác sĩ chuyên khoa thích hợp để đánh giá. Hầu hết bệnh nhân cải thiện khi ngừng dùng PPI sau 4 đến 12 tuần. Xét nghiệm kháng thể (ví dụ ANA) có thể cho kết quả



đương tính và kháng thể tăng cao có thể mất nhiều thời gian hơn để giải quyết so với các biểu hiện lâm sàng.

### **Tương tác với Clopidogrel**

Tránh dùng đồng thời viên nang cứng Newcarbo với Clopidogrel. Clopidogrel là tiền chất, tác dụng ức chế kết tập tiểu cầu của Clopidogrel là do chất chuyển hoá có hoạt tính. Quá trình chuyển hóa Clopidogrel thành chất chuyển hóa có hoạt tính có thể bị suy giảm nếu sử dụng đồng thời với các thuốc khác, ví dụ: Omeprazol gây trở ngại cho hoạt động của CYP2C19. Dùng đồng thời Clopidogrel với 80 mg Omeprazole làm giảm hoạt tính dược lý của Clopidogrel, ngay cả khi dùng cách nhau 12 giờ. Khi dùng viên nang cứng Newcarbo, hãy cân nhắc thuốc chống tiểu cầu khác thay thế.

### **Thiếu hụt Cyanocobalamine (Vitamin B12)**

Điều trị hàng ngày bằng bất kỳ loại thuốc ức chế acid nào trong thời gian dài (ví dụ hơn 3 năm) có thể dẫn đến kém hấp thu cyanocobalamin (vitamin B-12) do giảm hoặc thiếu acid dịch vị. Đã có báo cáo về tình trạng thiếu hụt cyanocobalamin xảy ra khi điều trị bằng thuốc ức chế acid. Chẩn đoán này nên được xem xét nếu quan sát thấy các triệu chứng lâm sàng phù hợp với tình trạng thiếu cyanocobalamin ở những bệnh nhân được điều trị bằng viên nang cứng Newcarbo.

### **Hạ magnesi huyết và chuyển hóa chất khoáng**

Hạ magnesi huyết, có triệu chứng và không có triệu chứng, hiếm khi được báo cáo ở những bệnh nhân điều trị bằng PPI trong ít nhất ba tháng, trong hầu hết các trường hợp sau một năm điều trị. Các tác dụng phụ nghiêm trọng bao gồm co giật, rối loạn nhịp tim.

Hạ magnesi 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 bệnh nhân, điều trị hạ magnesi huyết cần bổ sung magnesi và ngừng PPI.

Đối với những bệnh nhân dự kiến điều trị kéo dài hoặc dùng PPI cùng với các thuốc như digoxin hoặc các thuốc có thể gây hạ magnesi huyết (ví dụ thuốc lợi tiểu), các chuyên gia chăm sóc sức khỏe có thể cân nhắc theo dõi nồng độ magnesi trước khi bắt đầu điều trị PPI và định kỳ.

Cân nhắc theo dõi nồng độ magnesi và calci trước khi bắt đầu dùng viên nang cứng Newcarbo và định kỳ trong khi điều trị ở những bệnh nhân có nguy cơ hạ calci huyết từ trước (ví dụ, suy tuyến cận giáp). Bổ sung magnesi và/ hoặc calci khi cần thiết. Nếu hạ calci máu không đáp ứng với điều trị, hãy cân nhắc ngừng PPI.

### **Tương tác với St. John's wort hoặc Rifampin**

Thuốc gây 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 viên nang cứng Newcarbo với St. John's Wort hoặc Rifampin.

### **Tương tác với các xét nghiệm về khối u thần kinh nội tiết**

Nồng độ chromogranin A (CgA) trong huyết thanh tăng thứ phát do thuốc gây ra tình trạng



giảm độ acid dạ dày. Nồng độ CgA tăng có thể gây ra kết quả dương tính giả trong các xét nghiệm chẩn đoán khối u thần kinh nội tiết. Nên tạm thời ngừng sử dụng viên nang cứng Newcarbo trong ít nhất 14 ngày trước khi đánh giá nồng độ CgA và cân nhắc lặp lại xét nghiệm nếu nồng độ CgA ban đầu cao. Nếu thực hiện các xét nghiệm nối tiếp (ví dụ, để theo dõi), nên xét nghiệm ở cùng 1 cơ sở, vì phạm vi tham chiếu giữa các xét nghiệm có thể thay đổi.

#### ***Tương tác với Methotrexate***

Dữ liệu cho thấy 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 của nó trong huyết thanh, có thể dẫn đến độc tính của Methotrexate. Trong quá trình dùng Methotrexate liều cao, có thể cân nhắc ngừng tạm thời PPI ở một số bệnh nhân.

#### ***Polyp tuyến đáy vị***

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

#### ***Đối tượng trẻ em***

Tính an toàn và hiệu quả của nang cứng Newcarbo chưa được xác định ở đối tượng trẻ em.

#### ***Người cao tuổi***

Không cần hiệu chỉnh liều.

#### ***Bệnh nhân suy gan***

Ở những bệnh nhân bị suy gan (Child-Pugh loại A, B hoặc C), nồng độ omeprazole tăng đáng kể so với người khỏe mạnh. Tránh sử dụng viên nang cứng Newcarbo ở bệnh nhân suy gan để điều trị duy trì bệnh viêm loét thực quản trào ngược (EE).

#### ***Người châu Á***

Tránh sử dụng nang cứng Newcarbo ở bệnh nhân châu Á để điều trị duy trì bệnh viêm loét thực quản trào ngược (EE).

#### ***Tá dược***

Thuốc này có chứa khoảng 304 mg natri trong mỗi viên nang cứng, tương đương 15% trong khẩu phần natri tối đa mỗi ngày được khuyến cáo cho người lớn là 2 g.

Viên nang cứng Newcarbo 20/1100 có chứa tartazine, có thể gây các phản ứng dị ứng.

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

#### **7.1. Phụ nữ có thai**

Chưa có nghiên cứu đầy đủ về sử dụng viên nang cứng omeprazol và sodium bicarbonate trên phụ nữ có thai, chỉ nên dùng thuốc nếu lợi ích vượt trội so với nguy cơ. Viên nang cứng Newcarbo có chứa Omeprazol và Sodium bicarbonate.

### **Omeprazol**



Chưa có nghiên cứu đầy đủ về sử dụng omeprazole ở phụ nữ có 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 khi mang thai trong ba tháng đầu sử dụng omeprazole. Các nghiên cứu về sinh sản ở chuột và thỏ cho thấy tỷ lệ chết phôi phụ thuộc vào liều ở liều omeprazole gấp khoảng 3,4 đến 34 lần liều uống 40 mg ở người (dựa trên diện tích bề mặt cơ thể đối với một người nặng 60 kg).

Không quan sát thấy tính quái thai trong các nghiên cứu về sinh sản trên động vật khi dùngesomeprazole dạng uống (một đồng phân quang học của omeprazole) magnesium ở chuột cống và thỏ trong quá trình hình thành cơ quan với liều gấp khoảng 68 lần và 42 lần liều uống 40 mgesomeprazole hoặc 40 mg omeprazole (dựa trên diện tích bề mặt cơ thể của một người nặng 60 kg).

Những thay đổi về hình thái xương đã được quan sát thấy ở con của những con chuột sử dụng thuốc trong hầu hết thời kỳ mang thai và cho con bú với liều bằng hoặc lớn hơn khoảng 34 lần liều uống 40 mgesomeprazole hoặc 40 mg omeprazole ở người. Khi chỉ dùng thuốc cho mẹ trong thời kỳ mang thai, không có tác dụng nào lên hình thái sụn xương ở con ở bất kỳ độ tuổi nào.

### **Sodium bicarbonate**

Dữ liệu hiện có về việc sử dụng sodium bicarbonate ở phụ nữ mang thai là không đủ để xác định nguy cơ dị tật bẩm sinh nghiêm trọng hoặc sảy thai liên quan đến thuốc. Các nghiên cứu trên động vật đã được công bố báo cáo rằng sodium bicarbonate dùng cho chuột cống, chuột nhắt hoặc thỏ trong thời kỳ mang thai không gây ra những ảnh hưởng bất lợi đến sự phát triển ở con non.

Rủi ro nền ước tính về dị tật bẩm sinh lớn và sảy thai đối với nhóm bệnh nhân được chỉ định vẫn chưa được biết. Tất cả các trường hợp mang thai đều có nguy cơ nền về dị tật bẩm sinh, sảy thai hoặc các kết quả bất lợi khác. Trong nhóm bệnh nhân chung của Hoa Kỳ, rủi ro nền ước tính về dị tật bẩm sinh lớn và sảy thai trong các trường hợp mang thai được công nhận lâm sàng lần lượt là 2% đến 4% và 15% đến 20%.

### **Dữ liệu nghiên cứu trên người**

Chưa có nghiên cứu đầy đủ và được kiểm soát tốt về sử dụng viên nang Omeprazole và Sodium bicarbonate ở phụ nữ mang thai. Bốn nghiên cứu dịch tễ học đã công bố đã so sánh tần suất dị tật bẩm sinh ở trẻ sơ sinh của những phụ nữ sử dụng Omeprazole trong thời kỳ mang thai với tần suất dị tật ở trẻ sơ sinh của những phụ nữ tiếp xúc với thuốc đối kháng thụ thể H<sub>2</sub> hoặc các đối chứng khác.

Một nghiên cứu dịch tễ học theo nhóm hồi cứu dựa trên dân số từ Sở đăng ký sinh nở y khoa Thụy Điển, bao gồm khoảng 99% các trường hợp mang thai, từ năm 1995-99, đã báo cáo về 955 trẻ sơ sinh (824 trẻ tiếp xúc trong 3 tháng đầu thai kỳ với 39 trẻ tiếp xúc ngoài 3 tháng



đầu thai kỳ và 131 trẻ tiếp xúc sau 3 tháng đầu thai kỳ) có mẹ sử dụng Omeprazole trong thời kỳ mang thai. Số trẻ sơ sinh tiếp xúc với Omeprazole trong tử cung có bất kỳ dị tật nào, nhẹ cân khi sinh, điểm Apgar thấp hoặc nhập viện tương tự như số trẻ được quan sát thấy trong nhóm này. Số trẻ sơ sinh sinh ra bị khuyết tật vách liên thất và số trẻ chết lưu cao hơn một chút ở trẻ sơ sinh tiếp xúc với Omeprazole so với số trẻ dự kiến trong nhóm này.

Một nghiên cứu theo dõi hồi cứu dựa trên bệnh nhân bao gồm tất cả các ca sinh nở tự nhiên ở Đan Mạch từ năm 1996-2009 đã báo cáo về 1.800 ca sinh nở tự nhiên có mẹ sử dụng Omeprazole trong 3 tháng đầu thai kỳ của thai kỳ và 837.317 ca sinh nở tự nhiên có mẹ không sử dụng bất kỳ PPI nào. Tỷ lệ chung về dị tật bẩm sinh ở trẻ sơ sinh được sinh ra từ những bà mẹ tiếp xúc với Omeprazole trong 3 tháng đầu thai kỳ là 2,9% và 2,6% ở trẻ sơ sinh được sinh ra từ những bà mẹ không tiếp xúc với bất kỳ PPI nào trong 3 tháng đầu thai kỳ.

Một nghiên cứu theo dõi hồi cứu đã báo cáo về 689 phụ nữ mang thai tiếp xúc với thuốc chẹn H<sub>2</sub> hoặc Omeprazole trong 3 tháng đầu thai kỳ (134 người tiếp xúc với Omeprazole) và 1.572 phụ nữ mang thai không tiếp xúc với bất kỳ thuốc nào trong 3 tháng đầu thai kỳ. Tỷ lệ dị tật chung ở trẻ sinh ra từ những bà mẹ tiếp xúc với Omeprazole, thuốc chẹn H<sub>2</sub> trong tam cá nguyệt đầu tiên hoặc không tiếp xúc lần lượt là 3,6%, 5,5% và 4,1%.

Một nghiên cứu theo dõi quan sát triển vọng nhỏ đã theo dõi 113 phụ nữ tiếp xúc với Omeprazole trong thời kỳ mang thai (89% tiếp xúc trong 3 tháng đầu thai kỳ). Tỷ lệ dị tật bẩm sinh lớn được báo cáo là 4% ở nhóm Omeprazole, 2% ở nhóm đối chứng tiếp xúc với các chất không gây quái thai và 2,8% ở nhóm đối chứng mắc bệnh. Tỷ lệ sảy thai tự nhiên và theo chủ định, sinh non, tuổi thai khi sinh và cân nặng trung bình khi sinh tương tự nhau giữa các nhóm.

Một số nghiên cứu đã báo cáo rằng không có tác dụng không mong muốn ngắn hạn rõ ràng nào đối với trẻ sơ sinh khi dùng một liều Omeprazole đường uống hoặc tiêm tĩnh mạch duy nhất cho hơn 200 phụ nữ mang thai như thuốc tiền mê để mổ lấy thai trong điều kiện gây mê toàn thân.

### ***Dữ liệu nghiên cứu trên động vật***

#### ***Omeprazol***

Các nghiên cứu về khả năng sinh sản được tiến hành với Omeprazole ở chuột với liều uống lên đến 138 mg/kg/ngày (gấp khoảng 34 lần liều uống 40 mg cho người tính theo diện tích bề mặt cơ thể) và ở thỏ với liều uống lên đến 69,1 mg/kg/ngày (gấp khoảng 34 lần liều uống 40 mg cho người tính theo diện tích bề mặt cơ thể) trong quá trình hình thành cơ quan không tiết lộ bất kỳ bằng chứng nào về khả năng gây quái thai của Omeprazole. Ở thỏ, Omeprazole với liều dùng từ 6,9 đến 69,1 mg/kg/ngày (gấp khoảng 3,4 đến 34 lần liều uống 40 mg cho người tính theo diện tích bề mặt cơ thể) được dùng trong quá trình hình thành cơ quan đã gây ra sự gia tăng liên quan đến liều lượng về tỷ lệ tử vong phôi, tình trạng tiêu hủy thai nhi và gián đoạn thai kỳ. Ở chuột, độc tính đối với phôi thai/thai nhi liên quan đến liều lượng và độc tính



đối với sự phát triển sau sinh đã được quan sát thấy ở con cái có cha mẹ được điều trị bằng omeprazole ở liều 13,8 đến 138 mg/kg/ngày (gấp khoảng 3,4 đến 34 lần liều dùng đường uống cho người là 40 mg tính theo diện tích bề mặt cơ thể), được dùng trước khi giao phối cho đến thời kỳ cho con bú.

### Thuốc Esomeprazole

Dữ liệu mô tả bên dưới được tạo ra từ các nghiên cứu sử dụng Esomeprazole, một đồng phân quang học của Omeprazole. Các bội số liều dùng ở động vật so với liều dùng ở người dựa trên giả định phơi nhiễm toàn thân với Esomeprazole ở người là như nhau sau khi uống 40 mg Esomeprazole hoặc 40 mg Omeprazole.

Không có tác dụng nào lên sự phát triển của phôi thai được quan sát thấy trong các nghiên cứu về sinh sản với Esomeprazole magnesium ở chuột với liều uống lên đến 280 mg/kg/ngày (gấp khoảng 68 lần liều uống cho người là 40 mg tính theo diện tích bề mặt cơ thể) và ở thỏ với liều uống lên đến 86 mg/kg/ngày (gấp khoảng 42 lần liều uống cho người là 40 mg Esomeprazole hoặc 40 mg Omeprazole tính theo diện tích bề mặt cơ thể) được dùng trong quá trình hình thành cơ quan.

Một nghiên cứu độc tính phát triển trước và sau sinh ở chuột với các điểm cuối bổ sung để đánh giá sự phát triển của xương đã được thực hiện với Esomeprazole magnesium ở liều uống từ 14 đến 280 mg/kg/ngày (gấp khoảng 3,4 đến 68 lần liều uống cho người là 40 mg Esomeprazole hoặc 40 mg Omeprazole tính theo diện tích bề mặt cơ thể). Tỷ lệ sống sót ở trẻ sơ sinh/sau sinh sớm (từ khi sinh ra đến khi cai sữa) giảm ở liều bằng hoặc lớn hơn 138 mg/kg/ngày (gấp khoảng 34 lần liều uống cho người là 40 mg Esomeprazole hoặc 40 mg Omeprazole tính theo diện tích bề mặt cơ thể). Cân nặng và tăng cân giảm và chậm phát triển thần kinh hoặc phát triển chung trong khung thời gian ngay sau khi cai sữa là rõ ràng ở liều bằng hoặc lớn hơn 69 mg/kg/ngày (gấp khoảng 17 lần liều uống cho người là 40 mg Esomeprazole hoặc 40 mg Omeprazole tính theo diện tích bề mặt cơ thể). Ngoài ra, giảm chiều dài xương đùi, chiều rộng và độ dày của xương vỏ, giảm độ dày của đĩa tăng trưởng xương chày và tình trạng giảm tế bào tủy xương từ nhẹ đến tối thiểu đã được ghi nhận ở liều Esomeprazole magnesium bằng hoặc lớn hơn 14 mg/kg/ngày (gấp khoảng 3,4 lần liều uống cho người là 40 mg Esomeprazole hoặc 40 mg Omeprazole tính theo diện tích bề mặt cơ thể). Loạn sản xương đùi đã được quan sát thấy ở con của những con chuột được điều trị bằng liều uống Esomeprazole magnesium với liều bằng hoặc lớn hơn 138 mg/kg/ngày (gấp khoảng 34 lần liều uống cho người là 40 mg Esomeprazole hoặc 40 mg Omeprazole tính theo diện tích bề mặt cơ thể).

Tác dụng lên xương của mẹ được quan sát thấy ở chuột mang thai và cho con bú trong một nghiên cứu độc tính trước và sau khi sinh khi dùng Esomeprazole magnesium với liều uống từ 14 đến 280 mg/kg/ngày (gấp khoảng 3,4 đến 68 lần liều uống cho người là 40 mg Esomeprazole hoặc 40 mg Omeprazole tính theo diện tích bề mặt cơ thể). Khi dùng liều cho



chuột từ Ngày 7 của thai kỳ đến khi cai sữa vào Ngày 21 sau khi sinh, trọng lượng xương đùi của mẹ giảm đáng kể về mặt thống kê tới 14% (so với điều trị bằng giả dược) được quan sát thấy ở liều Esomeprazole magnesium bằng hoặc lớn hơn 138 mg/kg/ngày (gấp khoảng 34 lần liều uống cho người là 40 mg tính theo diện tích bề mặt cơ thể).

Một nghiên cứu về sự phát triển trước và sau khi sinh ở chuột với Esomeprazole strontium (sử dụng liều lượng mol tương đương so với nghiên cứu Esomeprazole magnesium) đã tạo ra kết quả tương tự ở chuột mẹ và chuột con như mô tả ở trên.

Một nghiên cứu độc tính phát triển tiếp theo ở chuột cống với các điểm thời gian khác để đánh giá sự phát triển xương của chuột con từ ngày thứ 2 sau sinh đến tuổi trưởng thành đã được thực hiện với Esomeprazole magnesium ở liều uống là 280 mg/kg/ngày (gấp khoảng 68 lần liều uống cho người là 40 mg trên cơ sở diện tích bề mặt cơ thể) trong đó việc dùng Esomeprazole là từ Ngày 7 của thai kỳ hoặc Ngày 16 của thai kỳ cho đến khi sinh. Khi việc dùng thuốc cho mẹ chỉ giới hạn trong thời kỳ mang thai, không có tác dụng nào đối với hình thái sụn xương ở con ở bất kỳ độ tuổi nào.

## 7.2. Phụ nữ cho con bú

Dữ liệu hiện có cho thấy cả hai thành phần của viên nang cứng Newcarbo là omeprazole và sodium bicarbonate đều có trong sữa mẹ. Không có dữ liệu lâm sàng về tác dụng của omeprazole hoặc sodium bicarbonate đối với trẻ bú mẹ. Nên cân nhắc lợi ích và nguy cơ khi sử dụng thuốc cho phụ nữ đang cho con bú.

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

Cẩn thận khi lái xe và vận hành máy móc vì thuốc có thể gây buồn ngủ, chóng mặt, ù tai (*Xem mục Tác dụng không mong muốn*)

## 9. TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỶ CỦA THUỐC

### 9.1. Tương tác thuốc

Bảng 1 và bảng 2 bao gồm các thuốc có tương tác quan trọng trên lâm sàng và ảnh hưởng tới các kết quả chẩn đoán khi dùng đồng thời với omeprazole và hướng dẫn phòng ngừa hoặc kiểm soát các tương tác này. Tham khảo hướng dẫn sử dụng của các thuốc sử dụng đồng thời để có thêm thông tin về tương tác thuốc.

Bảng 1: Các tương tác thuốc có liên quan về mặt lâm sàng ảnh hưởng đến thuốc dùng đồng thời với omeprazole và ảnh hưởng tới các kết quả chẩn đoán



<b>Thuốc kháng virus</b>	
Tác động lâm sàng	<p>Tương tác của PPI đối với thuốc kháng virus rất khác nhau. Tác động lâm sàng và cơ chế của các tương tác chưa được biết đến hết.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Làm giảm nồng độ của một số thuốc kháng virus (ví dụ: rilpivirine, atazanavir và nelfinavir) khi sử dụng đồng thời với omeprazol có thể làm giảm tác dụng kháng virus và tăng khả năng kháng thuốc. Không sử dụng đồng thời viên nang cứng Newcarbo với rilpivirine. Tránh sử dụng đồng thời viên nang cứng Newcarbo với atazanavir và nelfinavir.</li> <li>- Tăng phơi nhiễm với các thuốc kháng virus khác (ví dụ: saquinavir) khi sử dụng đồng thời omeprazol có thể làm tăng độc tính.</li> <li>- Có những loại thuốc kháng virus khác không gây ra tương tác có ý nghĩa lâm sàng với omeprazole.</li> </ul>
Biện pháp phòng ngừa	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Các thuốc có chứa rilpivirine: chống chỉ định kết hợp với viên nang Newcarbo.</li> <li>- Atazanavir: Tránh sử dụng đồng thời với viên nang Newcarbo. Xem thêm thông tin về hướng dẫn sử dụng của atazanavir.</li> <li>- Nelfinavir: Tránh sử dụng đồng thời với viên nang Newcarbo. Xem thêm thông tin về hướng dẫn sử dụng của nelfinavir.</li> <li>- Saquinavir: Xem thêm thông tin về hướng dẫn sử dụng của saquinavir để theo dõi các độc tính tiềm ẩn liên quan.</li> <li>- Các thuốc kháng virus khác: Xem thêm thông tin về hướng dẫn sử dụng của các loại thuốc cụ thể.</li> </ul>
<b>Warfarin</b>	
Tác động lâm sàng	Sử dụng đồng thời omeprazol và warfarin làm tăng chỉ số INR và thời gian prothrombin, có thể dẫn tới chảy máu bất thường và thậm chí tử vong.
Biện pháp phòng ngừa	Theo dõi chỉ số INR và thời gian prothrombin, điều chỉnh liều warfarin nếu cần thiết để duy trì chỉ số INR mục tiêu.
<b>Methotrexate</b>	
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 hydroxymethotrexate của nó, có thể dẫn đến độc tính của methotrexate. Không có nghiên cứu chính thức nào về tương tác thuốc giữa methotrexate liều cao với thuốc ức chế bơm proton được thực hiện.

Biện pháp phòng ngừa	Có thể cân nhắc việc ngừng tạm thời viên nang cứng Newcarbo ở một số bệnh nhân sử dụng methotrexate liều cao.
<b>Mềm CYB2C19 (Ví dụ: clopidogrel, citalopram, cilostazol, phenytoin, diazepam)</b>	
<b>Clopidogrel</b>	
Tác động lâm sàng	Sử dụng đồng thời clopidogrel với omeprazol 80 mg làm giảm nồng độ của chất chuyển hoá có hoạt tính của clopidogrel trong huyết tương và làm giảm sự chống kết tập tiểu cầu. Không có nghiên cứu kết hợp đầy đủ nào về liều omeprazole thấp hơn hoặc liều clopidogrel cao hơn so với liều clopidogrel đã được chấp thuận.
Biện pháp phòng ngừa	Tránh sử dụng đồng thời clopidogrel với Newcarbo, cân nhắc sử dụng thuốc chống kết tập tiểu cầu thay thế.
<b>Citalopram</b>	
Tác động lâm sàng	Tăng nồng độ citalopram dẫn đến tăng nguy cơ kéo dài khoảng QT
Biện pháp phòng ngừa	Khi sử dụng đồng thời với Newcarbo, giới hạn liều citalopram tối đa là 20 mg mỗi ngày, xem thêm thông tin kê đơn của citalopram.
<b>Cilostazol</b>	
Tác động lâm sàng	Tăng nồng độ 3,4-dihydro cilostazol - một trong các chất chuyển hóa có hoạt tính của cilostazol
Biện pháp phòng ngừa	Khi sử dụng đồng thời với Newcarbo, giảm liều cilostazol xuống 50 mg, 2 lần/ ngày, Xem thêm thông tin kê đơn của cilostazol.
<b>Phenytoin</b>	
Tác động lâm sàng	Có khả năng làm tăng nồng độ phenytoin.
Biện pháp phòng ngừa	Khi sử dụng đồng thời với Newcarbo, theo dõi nồng độ phenytoin trong huyết thanh, có thể cần điều chỉnh liều để duy trì nồng độ thuốc điều trị. Xem thêm thông tin kê đơn của phenytoin.
<b>Diazepam</b>	
Tác động lâm sàng	Tăng nồng độ diazepam
Biện pháp phòng ngừa	Theo dõi bệnh nhân về vấn đề tăng tác dụng an thần và giảm liều diazepam khi cần thiết.
<b>Digoxin</b>	
Tác động lâm sàng	Có khả năng làm tăng nồng độ digoxin.



Biện pháp phòng ngừa	Khi sử dụng đồng thời với Newcarbo, theo dõi nồng độ digoxin trong huyết thanh, có thể cần điều chỉnh liều để duy trì nồng độ thuốc điều trị. Xem thêm thông tin kê đơn của digoxin.
<b>Các thuốc hấp thu phụ thuộc vào pH dạ dày (Ví dụ: Muối sắt, erlotinib, dasatinib, nilotinib, mycophenolate mofetil, ketoconazol/itraconazol)</b>	
Tác động lâm sàng	Viên nang cứng Newcarbo có thể làm giảm sự hấp thu của các thuốc do tác dụng giảm nồng độ acid trong dạ dày.
Biện pháp phòng ngừa	Mycophenolate mofetil (MMF): Sử dụng đồng thời omeprazole ở người khỏe mạnh và ở bệnh nhân cấy ghép đang dùng MMF đã được báo cáo là làm nồng độ chất chuyển hóa có hoạt tính, acid mycophenolic (MPA), có thể do giảm khả năng hòa tan MMF khi pH dạ dày tăng. Mọi liên quan lâm sàng của việc giảm nồng độ MPA đối với thải ghép nội tạng chưa được xác định ở những bệnh nhân cấy ghép dùng viên nang cứng Newcarbo và MMF. Thận trọng khi sử dụng viên nang cứng Newcarbo ở những bệnh nhân cấy ghép đang dùng MMF. Xem thêm thông tin hướng dẫn sử dụng của các thuốc khác hấp thu phụ thuộc vào pH dạ dày.
<b>Tacrolimus</b>	
Tác động lâm sàng	Khả năng tăng nồng độ của tacrolimus, đặc biệt ở những bệnh nhân cấy ghép là người chuyển hóa trung bình hoặc kém CYP2C19.
Biện pháp phòng ngừa	Khi sử dụng đồng thời với Newcarbo, theo dõi nồng độ tacrolimus trong máu, có thể cần điều chỉnh liều để duy trì nồng độ thuốc điều trị. Xem thêm thông tin kê đơn của tacrolimus.
<b>Ảnh hưởng đến kết quả xét nghiệm chẩn đoán u thần kinh nội tiết</b>	
Tác động lâm sàng	Thuốc ức chế bơm proton làm giảm nồng độ acid dạ dày, làm tăng thứ phát nồng độ chromogranin A (CgA) trong huyết thanh, do đó có thể gây ra kết quả dương tính giả khi xét nghiệm chẩn đoán u thần kinh nội tiết.
Biện pháp phòng ngừa	Ngừng sử dụng viên nang cứng Newcarbo ít nhất 14 ngày trước khi thực hiện xét nghiệm CgA và cân nhắc thực hiện lại xét nghiệm này nếu kết quả ban đầu cao. Nếu thực hiện các xét nghiệm nhiều lần (ví dụ: để theo dõi), nên sử dụng cùng một phòng xét nghiệm thương mại để xét nghiệm, vì phạm vi tham chiếu giữa các xét nghiệm có thể khác nhau.
<b>Ảnh hưởng đến kết quả kiểm tra kích thích tiết Secretin</b>	
Tác động lâm sàng	Omeprazol gây ra phản ứng quá mức trong việc tiết gastrin để đáp ứng với kiểm tra kích thích secretin, làm gợi ý sai về bệnh u tế bào tiết gastrin.
Biện pháp phòng ngừa	Ngừng sử dụng viên nang cứng Newcarbo ít nhất 14 ngày trước khi thực hiện xét nghiệm này để mức gastrin trở về mức cơ bản.



<b>Kết quả dương tính giả với tetrahydrocannabinol (THC) khi xét nghiệm nước tiểu</b>	
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 sử dụng PPI.
Biện pháp phòng ngừa	Xem xét sử dụng phương pháp xét nghiệm khác để thay thế.
<b>Khác</b>	
Tác động lâm sàng	Đã có báo cáo lâm sàng về tương tác với các thuốc chuyển hoá qua cytochrome P450 (Ví dụ: Cyclosporine, disulfiram).
Biện pháp phòng ngừa	Theo dõi bệnh nhân để xác định xem có cần điều chỉnh liều của các thuốc này khi dùng đồng thời với viên nang cứng Newcarbo hay không.

*Bảng 2: Các tương tác thuốc ý nghĩa lâm sàng ảnh hưởng đến omeprazole khi kết hợp với các thuốc khác*

<b>Các chất cảm ứng CYP2C19 hoặc CYP3A4 mạnh</b>	
Tác động lâm sàng	Làm giảm nồng độ Omeprazol
Biện pháp phòng ngừa	St. John's wort, rifampin: Tránh dùng đồng thời với Newcarbo. Các thuốc có chứa ritonavir: Xem thêm thông tin hướng dẫn sử dụng của ritonavir.
<b>Các chất ức chế CYP2C19 hoặc CYP3A4</b>	
Tác động lâm sàng	Làm tăng nồng độ Omeprazol
Biện pháp phòng ngừa	Voriconazol: không cần điều chỉnh liều của Newcarbo.

## 9.2. 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.

## 10. TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC

Các tác dụng không mong muốn được liệt kê dưới đây theo hệ cơ quan. Tần suất của tác dụng không mong muốn được quy ước như sau: Rất thường gặp ( $\geq 1/10$ ); Thường gặp ( $\geq 1/100$  đến  $< 1/10$ ); Ít gặp ( $\geq 1/1.000$  đến  $< 1/100$ ); Hiếm gặp ( $\geq 1/10.000$  đến  $< 1/1.000$ ); Rất hiếm gặp ( $< 1/10.000$ ); Chưa rõ (chưa thể ước tính được từ dữ liệu có sẵn).

### 10.1. Dữ liệu thử nghiệm lâm sàng

Do các thử nghiệm lâm sàng được tiến hành trong những điều kiện rất khác nhau nên tỷ lệ phản ứng có hại được quan sát thấy trong các thử nghiệm lâm sàng của một loại thuốc không thể được 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 được quan sát thấy trong thực tế.

Tính an toàn của viên nang Omeprazole và Sodium bicarbonate đã được xác định, một phần, dựa trên các nghiên cứu đường uống về sản phẩm omeprazole giải phóng chậm dạng uống.

### **Các thử nghiệm lâm sàng với Omeprazole**

Trong quần thể thử nghiệm lâm sàng của Hoa Kỳ gồm 465 bệnh nhân trưởng thành, các phản ứng có hại được tóm tắt trong Bảng 3 được báo cáo là xảy ra ở 1% hoặc nhiều hơn số bệnh nhân đang điều trị bằng omeprazole.



**Bảng 3. \*Phản ứng có hại xảy ra ở 1% hoặc nhiều hơn bệnh nhân trưởng thành trong các thử nghiệm lâm sàng về Omeprazole tại Hoa Kỳ**

	<b>Omeprazole (%) (n=465)</b>	<b>Placebo (%) (n=64)</b>	<b>Ranitidine (%) (n=195)</b>
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 mửa	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 4: Tóm tắt các phản ứng có hại xảy ra ở 1% hoặc nhiều hơn số bệnh nhân được điều trị bằng omeprazole từ các thử nghiệm lâm sàng mù đôi và nhãn mở quốc tế trong đó 2.631 bệnh nhân và đối tượng được dùng omeprazole.*

	<b>Omeprazole (%) (n=2631)</b>	<b>Placebo (%) (n=120)</b>
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



## 10.2. Dữ liệu trong quá trình lưu hành sản phẩm

Các phản ứng bất lợi sau đây đã được xác định trong quá trình sử dụng omeprazole và sodium bicarbonate. Bởi 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 tần suất của chúng một cách đáng tin cậy hoặc thiết lập mối quan hệ nhân quả với việc tiếp xúc với thuốc.

### **Omeprazol**

*Toàn thân:* Phản ứng quá mẫn, bao gồm sốc phản vệ, sốc phản vệ, phù mạch, co thắt phế quản, nổi mề đay, sốt, đau, mệt mỏi, khó chịu và bệnh 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 gây tử vong), chán ăn, đại tràng kích thích, đầy hơi, đổi màu phân, nhiễm nấm candida thực quản, teo niêm mạc lưỡi, khô miệng, viêm miệng, sung bụng và polyp tuyến đáy vị. Carcinoid dạ dày tá tràng đã được báo cáo ở những bệnh nhân mắc hội chứng Zollinger-Ellison khi điều trị lâu dài bằng omeprazole. Phát hiện này được cho là biểu hiện của tình trạng tiềm ẩn, được biết là có liên quan đến các khối u như vậy.

*Gan:* Tăng nhẹ và hiếm khi thấy rõ các xét nghiệm chức năng gan [ALT (SGPT), AST (SGOT),  $\gamma$ -glutamyl transpeptidase, phosphatase kiềm và bilirubin (vàng da)]. Trong một số ít trường hợp, bệnh gan rõ ràng đã xảy ra, bao gồm viêm gan tế bào gan, ứ mật hoặc hỗn hợp, hoại tử gan (một số gây tử vong), suy gan (một số gây tử vong) và bệnh não gan.

*Nhiễm trùng và nhiễm ký sinh trùng:* Tiêu chảy liên quan đến Clostridium difficile.

*Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng:* Hạ maginesi huyết, hạ calci huyết, hạ kali huyết, hạ natri huyết, hạ đường huyết và tăng cân.

*Cơ xương:* 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, hung hăng, ảo giác, lú lẫn, mất ngủ, căng thẳng, run rẩy, thờ ơ, 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:* Phản ứng da nghiêm trọng bao gồm hoại tử thượng bì nhiễm độc (TEN) (một số gây tử vong), hội chứng Stevens-Johnson (SJS) và hoại tử thượng bì nhiễm độc (TEN), tăng bạch cầu ái toan và các triệu chứng toàn thân (DRESS), và hội chứng mụn mủ ngoại ban toàn thân cấp tính (AGEP), lupus ban đỏ ở da và hồng ban đa dạng (một số nghiêm trọng); ban xuất huyết và/hoặc chàm xuất huyết (một số xuất hiện trở lại); viêm da, nổi mề 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 mắt, bệnh thần kinh thị giác do thiếu máu cục bộ phía trước, viêm dây thần kinh thị giác và nhìn đôi.



**Nhiễm sinh dục:** Viêm thận ống kẽ thận, nhiễm trùng đường tiết niệu, tiểu mù vi thể, tiểu nhiều lần, tăng creatinine huyết thanh, protein niệu, tiểu máu, đường niệu, đau tinh hoàn, chứng vú to ở nam giới và rối loạn cương dương.

**Huyết học:** Các trường hợp hiếm gặp về giảm toàn thể huyết cầu, mất bạch cầu hạt (một số gây tử vong), giảm tiểu cầu, giảm bạch cầu, giảm bạch cầu, thiếu máu, tăng bạch cầu và thiếu máu tan máu đã được báo cáo.

### ***Natri bicarbonate***

Nhiễm kiềm chuyển hóa, co giật và uồn ván.

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

### **Báo cáo các tác dụng không mong muốn**

Cần thông báo cho bác sĩ, dược sĩ đối với các phản ứng có hại có thể gặp phải 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.

## **11. QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ**

### ***Omeprazol***

Đã nhận được báo cáo về quá liều omeprazole ở người. Liều dao động lên tới 2.400 mg (gấp 120 lần liều lâm sàng được khuyến cáo thông thường). Các biểu hiện có thể khác nhau, nhưng bao gồm lú lẫn, buồn ngủ, mờ mắt, nhịp tim nhanh, buồn nôn, nôn, toát mồ hôi, đỏ bừng mặt, nhức đầu, khô miệng và các phản ứng bất lợi khác tương tự như những phản ứng đã thấy trong mục 10. *Tác dụng không mong muốn của thuốc.* Các triệu chứng thoáng qua và không có kết quả lâm sàng nghiêm trọng nào được báo cáo khi dùng omeprazole đơn độc. Không có thuốc giải độc đặc hiệu cho quá liều omeprazole. Omeprazole gắn kết nhiều với protein và do đó không dễ dàng thẩm tách được. Trong trường hợp quá liều, cần điều trị triệu chứng và hỗ trợ.

### ***Sodium bicarbonate***

Quá liều natri bicarbonate có thể gây ra các bất thường về điện giải (hạ calci huyết, hạ kali huyết, tăng natri huyết), nhiễm kiềm chuyển hóa và co giật. Tiến hành chăm sóc hỗ trợ và điều chỉnh các bất thường về điện giải.

## **12. ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC**

Nhóm dược lý: Thuốc phối hợp chứa Omeprazol.

Mã ATC: A02BC51

### **Cơ chế tác dụng**

Omeprazole thuộc nhóm hợp chất chống tiết acid, thay thế các benzimidazole, có tác dụng ức chế bài tiết acid dạ dày bằng cách ức chế đặc hiệu hệ thống enzyme  $H^+/K^+$  ATPase ở bề mặt bài tiết của tế bào thành dạ dày. Bởi vì hệ thống enzyme này được coi là máy bơm acid (proton) trong niêm mạc dạ dày, omeprazole 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 này liên quan đến liều lượng và dẫn đến ức chế sự tiết acid dạ dày nền và sự tiết acid kích thích bất kể nguyên nhân nào.

### Hoạt động kháng tiết acid

Kết quả từ nghiên cứu dược động học/dược lực học (PK/PD) về tác dụng kháng tiết acid của liều lặp lại một lần mỗi ngày là 40 mg và 20 mg ZEGERID dạng hỗn dịch uống ở những đối tượng khỏe mạnh được thể hiện trong Bảng 5.

Bảng 5: Tác dụng của ZEGERID dạng hỗn dịch uống lên pH dạ dày, Ngày 7

Chỉ tiêu	Liều dùng 1 lần/ ngày của hỗn dịch uống ZEGERID	
	40 mg omeprazole và 1680 mg sodium bicarbonate (n=24)	20 mg omeprazole và 1680 mg sodium bicarbonate (n=28)
% giảm của độ acid dạ dày so với mức cơ bản (mmol.hr/L)	84%	82%
Hệ số biến thiên	20%	24%
% thời gian pH dạ dày > 4 <sup>1</sup> (giờ) <sup>1</sup>	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%

Note: Các giá trị tính trung bình. Tất cả các thông số được đo trong khoảng thời gian 24 giờ

<sup>1</sup> P< 0,05 20 mg và 40 mg

Kết quả từ một nghiên cứu PK/PD riêng biệt về tác dụng kháng tiết acid khi dùng liều lặp lại một lần mỗi ngày là 40 mg/1.100 mg và 20 mg/1.100 mg viên nang omeprazole và sodium bicarbonate ở những đối tượng khỏe mạnh cho thấy tác dụng tương tự với ZEGERID dạng hỗn dịch uống 40 mg/1.680 mg và 20 mg/1.680 mg trên ba thông số PD nêu trên.

Tác dụng kháng tiết acid kéo dài hơn so với dự kiến từ thời gian bán hủy trong huyết tương rất ngắn (1 giờ), rõ ràng là do liên kết không thể đảo ngược với enzyme H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPase ở bề mặt bài tiết của tế bào thành dạ dày.

### Hiệu ứng tế bào Enterochromaffin-like (ECL)

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

### Hiệu ứng Gastrin huyết thanh

Trong các nghiên cứu bao gồm hơn 200 bệnh nhân, nồng độ gastrin trong huyết thanh tăng lên trong 1 đến 2 tuần đầu tiên khi dùng liệu điều trị omeprazole một lần mỗi ngày song song với việc ức chế bài tiết acid. Không có sự tăng thêm nồng độ gastrin trong huyết thanh khi tiếp tục điều trị. So với các thuốc đối kháng thụ thể histamine H<sub>2</sub>, mức tăng trung bình do liệu omeprazole 20 mg tạo ra cao hơn (tăng 1,3 đến 3,6 lần so với tăng 1,1 đến 1,8 lần).

Thường trong vòng 1 đến 2 tuần sau khi ngừng điều trị, giá trị gastrin trở lại mức trước khi 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 trong xét nghiệm chẩn đoán u thần kinh nội tiết.

### 13. ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

#### Hấp thu

Bảng 6: Mức độ phơi nhiễm toàn thân và thời gian đạt nồng độ đỉnh (T) của omeprazol ở những người khỏe mạnh sau khi uống viên nang cứng omeprazol và sodium bicarbonat khi bụng đói 1 giờ trước khi ăn.

	20 mg omeprazol và 1100 mg sodium bicarbonat			40 mg omeprazol và 1100 mg sodium bicarbonat		
	Ngày 1	Ngày 7	% thay đổi (Ngày 7/ Ngày 1)	Ngày 1	Ngày 7	% thay đổi (Ngày 7/ Ngày 1)
C <sub>max</sub> (ng/ml)	498,1 (50,9)	679,8 (44,0)	36	1154 (53,0)	1526 (48,7)	32
T <sub>max</sub> (giờ) (min-max)	0,61 (0,25-1,5)	0,82 (0,25-1,5)	NA	0,56 (0,25-1,5)	0,97 (0,25-3,5)	NA
AUC <sub>0-inf</sub> * (ng.hr/ml)	509,7 (60,5)	1029 (67,9)	102	1882 (120)	3866 (83,3)	105

NA: Không áp dụng

\* AUC<sub>0-24h</sub> được sử dụng ở ngày 7

Sau khi dùng liệu đơn hoặc lặp lại một lần mỗi ngày viên nang omeprazole và sodium bicarbonate, nồng độ đỉnh trong huyết tương (C<sub>max</sub>) của omeprazole từ viên nang omeprazole và sodium bicarbonate xấp xỉ tỷ lệ thuận từ liều 20 đến 40 mg. Đã quan sát thấy mức tăng AUC trung bình ở trạng thái ổn định lớn hơn tỷ lệ với liều (tăng hơn ba lần vào ngày 7) khi tăng gấp đôi liều lên 40 mg. Sinh khả dụng của omeprazole từ viên nang omeprazole và sodium bicarbonate tăng lên khi dùng lặp lại. Phần trăm thay đổi về C<sub>max</sub> và AUC giữa trạng



thái ổn định (ngày 7) và liều duy nhất (ngày 1) cho thấy omeprazole là chất tự ức chế CYP2C19 phụ thuộc vào thời gian.

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

Omeprazole gắn kết với protein huyết tương. Tỷ lệ liên kết với protein là khoảng 95%.

### **Chuyển hoá**

Omeprazole được chuyển hóa rộng rãi nhờ hệ thống enzym cytochrome P450 (CYP). Phần chính của quá trình trao đổi chất của nó phụ thuộc vào CYP2C19 được đa hình, chịu trách nhiệm hình thành hydroxyomeprazole, chất chuyển hóa chính trong huyết tương. Phần còn lại phụ thuộc vào một dạng đồng phân cụ thể khác, CYP3A4, chịu trách nhiệm hình thành omeprazole sulphone.

Thời gian bán hủy trung bình của omeprazole trong huyết tương sau khi dùng viên nang omeprazole và sodium bicarbonate ở người khỏe mạnh là khoảng 1 giờ (trong 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 duy nhất dung dịch đậm omeprazole, phần lớn liều dùng (khoảng 77%) được thải trừ qua nước tiểu dưới dạng ít nhất sáu chất chuyển hóa. Hai chất chuyển hóa đã được xác định là hydroxyomeprazole và acid cacboxylic tương ứng. Phần còn lại của liều được tìm thấy trong phân. Điều này cho thấy có sự bài tiết đáng kể qua mật các chất chuyển hóa của omeprazole. Ba chất chuyển hóa đã được xác định trong huyết tương – dẫn xuất sulfide và sulfone của omeprazole và hydroxyomeprazole. Những chất chuyển hóa này có rất ít hoặc không có hoạt tính kháng tiết.

### **Các đối tượng cụ thể**

#### ***Người già***

Tỷ lệ thải trừ omeprazole giảm đôi chút ở người cao tuổi và khả dụng sinh học tăng lên. Omeprazole có khả dụng sinh học là 76% khi dùng một liều uống 40 mg omeprazole (dung dịch đậm) duy nhất cho đối tượng người cao tuổi khỏe mạnh so với 58% ở đối tượng người trẻ dùng cùng liều. Gần 70% liều được tìm thấy trong nước tiểu dưới dạng chất chuyển hóa của omeprazole và không phát hiện thấy thuốc không chuyển hóa. Độ thanh thải huyết tương của omeprazole là 250 mL/phút (khoảng một nửa so với đối tượng người trẻ tuổi) và thời gian bán hủy trong huyết tương trung bình là một giờ, tương tự như đối tượng người trẻ khỏe mạnh.

#### ***Giới tính***

Không có sự khác biệt nào được biết đến trong quá trình hấp thu hoặc thải trừ omeprazole giữa nam giới và nữ giới.



### **Chứng tặc**

Trong các nghiên cứu dược động học của liều omeprazole đơn 20 mg, AUC của omeprazole ở đối tượng Châu Á cao gấp khoảng bốn lần so với người da trắng.

### **Bệnh nhân suy thận**

Ở những bệnh nhân suy thận mạn tính (độ thanh thải creatinin từ 10 đến 62 mL/phút/1,73 m<sup>2</sup>), sự phân bố của omeprazole rất giống với ở những người khỏe mạnh, mặc dù có sự gia tăng nhẹ về sinh khả dụng. Vì thải trừ qua nước tiểu là con đường thải trừ chính của các chất chuyển hóa omeprazole, nên quá trình đào thải chúng chậm lại theo tỷ lệ với độ thanh thải creatinin giảm. Sự gia tăng về sinh khả dụng này 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 là Child-Pugh loại A (n=3), B (n=4) và C (n=1), sinh khả dụng của omeprazole tăng lên khoảng 100% so với những người khỏe mạnh, phản ánh hiệu ứng chuyển hóa lần đầu giảm và thời gian bán thải trong huyết tương của thuốc tăng lên gần 3 giờ so với ở những người khỏe mạnh là 0,5 đến 1 giờ. Độ thanh thải trong huyết tương trung bình là 70 mL/phút, so với giá trị 500 đến 600 mL/phút ở những người khỏe mạnh.

### **Các nghiên cứu tương tác thuốc**

#### **Tác dụng của Omeprazole đối với các thuốc khác**

Omeprazole là chất ức chế CYP2C19 phụ thuộc thời gian và có thể làm tăng mức độ phơi nhiễm toàn thân của các thuốc dùng đồng thời là men CYP2C19. Ngoài ra, việc dùng omeprazole làm tăng độ pH trong dạ dày và có thể làm thay đổi mức độ phơi nhiễm toàn thân của một số thuốc có độ hòa tan phụ thuộc vào pH.

#### **Thuốc kháng virus**

Đối với một số loại thuốc kháng virus, chẳng hạn như rilpivirine, atazanavir và nelfinavir, nồng độ trong huyết thanh giảm đã được báo cáo khi dùng cùng với omeprazole.

*Rilpivirine:* Sau nhiều liều rilpivirine (150 mg, hàng ngày) và omeprazole (20 mg, hàng ngày), AUC giảm 40%, C<sub>max</sub> giảm 40% và C<sub>min</sub> giảm 33% đối với rilpivirine.

*Nelfinavir:* Sau nhiều liều nelfinavir (1250 mg, hai lần mỗi ngày) và omeprazole (40 mg mỗi ngày), AUC giảm 36% và 92%, C<sub>max</sub> giảm 37% và 89% và C<sub>min</sub> giảm 39% và 75% đối với nelfinavir và M8.

*Atazanavir:* Sau nhiều liều atazanavir (400 mg, hàng ngày) và omeprazole (40 mg, hàng ngày, 2 giờ trước atazanavir), AUC giảm 94%, C<sub>max</sub> giảm 96% và C<sub>min</sub> giảm 95%.

*Saquinavir:* Sau nhiều liều saquinavir/ ritonavir (1000/100 mg) hai lần mỗi ngày trong 15 ngày với omeprazole 40 mg dùng đồng thời từ ngày 11 đến ngày 15, AUC tăng 82%, C<sub>max</sub> tăng 75% và C<sub>min</sub> tăng 106%. Cơ chế đằng sau tương tác này vẫn chưa được làm rõ hoàn toàn. Do đó, khuyến cáo nên theo dõi lâm sàng và xét nghiệm về độc tính của saquinavir trong quá trình sử dụng đồng thời với PRILOSEC.

### **Clopidogrel**

Trong một nghiên cứu lâm sàng chéo, 72 đối tượng khỏe mạnh đã được dùng clopidogrel (liều nạp 300 mg sau đó là 75 mg mỗi ngày) riêng lẻ và với omeprazole (80 mg cùng lúc với clopidogrel) trong 5 ngày. Sự tiếp xúc với chất chuyển hóa hoạt động của clopidogrel giảm 46% (Ngày 1) và 42% (Ngày 5) khi clopidogrel và omeprazole được dùng cùng nhau.

Kết quả từ một nghiên cứu chéo khác ở những đối tượng khỏe mạnh cho thấy tương tác dược động học tương tự giữa clopidogrel (liều nạp 300 mg/liều duy trì hàng ngày 75 mg) và omeprazole 80 mg hàng ngày khi dùng đồng thời trong 30 ngày. Sự tiếp xúc với chất chuyển hóa hoạt động của clopidogrel giảm 41% đến 46% trong khoảng thời gian này.

Trong một nghiên cứu khác, 72 đối tượng khỏe mạnh được dùng cùng liều clopidogrel và 80 mg omeprazole, nhưng các loại thuốc này được dùng cách nhau 12 giờ; kết quả tương tự nhau, cho thấy việc dùng clopidogrel và omeprazole vào những thời điểm khác nhau không ngăn ngừa được tương tác của chúng.

### **Mycophenolate Mofetil (MMF)**

Việc sử dụng omeprazole 20 mg hai lần mỗi ngày trong 4 ngày và một liều duy nhất 1000 mg MMF khoảng một giờ sau liều omeprazole cuối cùng cho 12 đối tượng khỏe mạnh trong một nghiên cứu chéo đã dẫn đến giảm 52%  $C_{max}$  và giảm 23% AUC của acid mycophenolic.

### **Cilostazol**

Omeprazole hoạt động như một chất ức chế CYP2C19. Omeprazole, được dùng với liều 40 mg mỗi ngày trong một tuần cho 20 đối tượng khỏe mạnh trong nghiên cứu chéo, đã làm tăng  $C_{max}$  và AUC của cilostazol lần lượt là 18% và 26%.  $C_{max}$  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, đã tăng lần lượt là 29% và 69%. Việc sử dụng đồng thời cilostazol với omeprazole dự kiến sẽ làm tăng nồng độ cilostazol và chất chuyển hóa có hoạt tính đã đề cập ở trên.

### **Diazepam**

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

### **Digoxin**

Dùng đồng thời omeprazole 20 mg một lần mỗi ngày và digoxin ở những đối tượng khỏe mạnh làm tăng sinh khả dụng của digoxin lên 10% (30% ở hai đối tượng).

### **Tác động của các thuốc khác lên Omeprazole**

#### **Voriconazole**

Dùng đồng thời omeprazole và voriconazole (một chất ức chế kết hợp CYP2C19 và CYP3A4) dẫn đến tăng gấp đôi lượng omeprazole tiếp xúc. Khi dùng voriconazole (400 mg mỗi 12 giờ trong một ngày, sau đó là 200 mg một lần mỗi ngày trong 6 ngày) với omeprazole (40 mg một lần mỗi ngày trong 7 ngày) cho những người khỏe mạnh,  $C_{max}$  và AUC ở trạng thái ổn định của omeprazole tăng đáng kể: trung bình lần lượt là 2 lần (90% CI: 1,8, 2,6) và 4 lần (90% CI: 3,3, 4,4), so với khi dùng omeprazole mà không có voriconazole.

### ***Được lý di truyền học***

CYP2C19, một loại enzyme đa hình, tham gia vào quá trình chuyển hóa omeprazole. Alen CYP2C19\*1 hoạt động hoàn toàn trong khi alen CYP2C19\*2 và \*3 không hoạt động. Có những alen khác liên quan đến chức năng enzyme không hoạt động hoặc hoạt động giảm.

Bệnh nhân mang hai alen hoạt động hoàn toàn là những người chuyển hóa rộng rãi và những người mang hai alen mất chức năng là những người chuyển hóa kém. Ở những người chuyển hóa rộng rãi, omeprazole chủ yếu được chuyển hóa bởi CYP2C19. Mức độ phơi nhiễm toàn thân với omeprazole thay đổi tùy theo tình trạng chuyển hóa của bệnh nhân: người chuyển hóa kém > người chuyển hóa trung gian > người chuyển hóa rộng rãi. Khoảng 3% người da trắng và 15% đến 20% người châu Á là người chuyển hóa kém CYP2C19.

Trong các nghiên cứu dược động học về liều omeprazole 20 mg đơn lẻ, AUC của omeprazole ở đối tượng châu Á cao gấp khoảng bốn lần so với người da trắng.

### **14. QUY CÁCH ĐÓNG GÓI**

Hộp 3 vỉ x 10 viên, vỉ nhôm - nhôm.

Hộp 6 vỉ x 10 viên, vỉ nhôm - nhôm.

### **15. ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN, HẠN DÙNG, TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG THUỐC**

*Điều kiện bảo quản:* Nơi khô ráo, nhiệt độ dưới 30°C, tránh ánh sáng.

*Hạn dùng:* 24 tháng kể từ ngày sản xuất.

*Tiêu chuẩn chất lượng:* TCCS.

### **16. TÊN, ĐỊA CHỈ CỦA CƠ SỞ SẢN XUẤT THUỐC**

*Tên cơ sở sản xuất:* **CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM SOHA VIMEX**

*Địa chỉ:* Đường N1-Khu công nghiệp Yên Mỹ II, Thị trấn Yên Mỹ, Huyện Yên Mỹ, Tỉnh Hưng Yên, Việt Nam.

