



Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

OMKOF 40

Omeprazol 40 mg/Natri bicarbonat 1680 mg

Để xa tầm tay trẻ em

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

1. Thành phần công thức thuốc:

Mỗi gói bột pha hỗn dịch uống 3,0 g chứa:

- Thành phần dược chất:
 - Omeprazol40,0 mg.
 - Natri bicarbonat.....1680,0 mg.
- Thành phần tá dược: Sucralose, Lactose, Mùi cam hạt, Aerosil (Colloidal silicon dioxyd), Magnesi stearat.

2. Dạng bào chế: Thuốc bột pha hỗn dịch uống.

Mô tả dạng bào chế: Thuốc bột màu trắng, vị ngọt, có mùi thơm đặc trưng.

3. Chỉ định:

Loét tá tràng:

Điều trị ngắn hạn loét tá tràng hoạt động. Hầu hết bệnh nhân lành trong vòng bốn tuần. Một số bệnh nhân có thể yêu cầu thêm bốn tuần điều trị.

Loét dạ dày:

Điều trị ngắn hạn (4-8 tuần) loét dạ dày lành tính hoạt động.

Điều trị trào ngược dạ dày thực quản (GERD):

Bệnh trào ngược dạ dày - thực quản có triệu chứng:

Điều trị trong Ợ nóng và các triệu chứng khác liên quan đến trào ngược dạ dày - thực quản GERD trong tối đa 4 tuần.

Viêm loét thực quản trào ngược:

Được chỉ định ngắn hạn trong thời gian 4 – 8 tuần, khi đã được chẩn đoán bằng nội soi.

Hiệu lực của **OMKOF 40** sử dụng trong thời gian dài hơn 8 tuần ở những bệnh nhân này vẫn chưa được thiết lập. Nếu bệnh nhân không đáp ứng với 8 tuần điều trị, có thể hữu ích khi ngừng điều trị thêm 4 tuần nữa. Nếu viêm thực quản xói mòn hoặc các triệu chứng GERD tái phát (ví dụ: Ợ nóng), có thể cân nhắc thêm 4-8 tuần điều trị.

Duy trì chữa lành viêm thực quản trào ngược:

Được chỉ định để duy trì quá trình chữa lành viêm thực quản xói mòn. Những nghiên cứu có kiểm soát không kéo dài quá 12 tháng.

Giảm nguy cơ xuất huyết tiêu hóa trên ở bệnh nhân bệnh nặng (Chỉ có dạng hỗn dịch uống 40mg):

OMKOF 40 dạng bột pha hỗn dịch uống 40 mg/1680 mg được chỉ định để giảm nguy cơ xuất huyết đường tiêu hóa trên ở bệnh nhân bệnh nặng.

4. Liều lượng và cách dùng:

Liều dùng

Nên dùng **OMKOF 40** vào lúc dạ dày rỗng ít nhất là 1 giờ trước bữa ăn.

Đối với những bệnh nhân được cho ăn bằng ống thông mũi – dạ dày/miệng – dạ dày (NG/OG tube) liên tục, thì nên tạm dừng việc đưa thức ăn vào đường tiêu hóa khoảng 3 giờ trước hoặc 1 giờ sau khi dùng **OMKOF 40**.

Liều khuyến dùng cho người lớn (từ 18 tuổi trở lên)

Chỉ định	Khuyến dùng	Liều thường dùng
Điều trị ngắn hạn bệnh loét tá tràng tiến triển	20 mg	Mỗi ngày trong 4 tuần*
Loét dạ dày	40 mg	Mỗi ngày trong 4 – 8 tuần
Điều trị trào ngược dạ dày thực quản (GERD):		
Bệnh trào ngược dạ dày - thực quản có triệu chứng	20 mg	Mỗi ngày trong 4 tuần

Viêm loét thực quản trào ngược	20 mg	Mỗi ngày dùng trong 4 tuần – 8 tuần **
Duy trì chữa lành viêm thực quản trào ngược	20 mg	Mỗi ngày
Giảm nguy cơ xuất huyết tiêu hóa trên ở bệnh nhân bệnh nặng (Chỉ có dạng hỗn dịch uống 40 mg)	40 mg	Khởi đầu uống 40 mg, sau 6 – 8 giờ, uống tiếp 40 mg, dùng mỗi ngày 40 mg trong 14 ngày sau đó**

* Hầu hết bệnh nhân sẽ lành trong vòng 4 tuần. Một số bệnh nhân có thể cần thêm 4 tuần điều trị.

** Các nghiên cứu có kiểm soát không kéo dài quá 12 tháng.

Bệnh nhân đặc biệt

Trẻ em

Độ an toàn và hiệu quả của **OMKOF 40** chưa được thiết lập ở trẻ em dưới 18 tuổi.

Người già

Omeprazol đã được dùng cho hơn 2000 người già từ 65 tuổi trở lên trong các thử nghiệm lâm sàng ở Mỹ và Châu Âu. Không có sự khác biệt về độ an toàn và hiệu quả giữa người già và người trẻ tuổi. Các kinh nghiệm lâm sàng khác được báo cáo không thấy có sự khác biệt về sự đáp ứng giữa người già và người trẻ, nhưng một số người già nhạy cảm hơn với thuốc.

Các nghiên cứu dược động học với buffered omeprazol đã chỉ ra rằng tốc độ đào thải thuốc hơi giảm ở người già và sinh khả dụng tăng. Độ thanh thải trong huyết tương của omeprazol là 250 ml/ phút (khoảng một nửa so với người trẻ). Thời gian bán thải trung bình trong huyết tương trong một giờ, tương đương như ở người trẻ khỏe mạnh dùng **OMKOF 40**. Tuy nhiên không cần phải điều chỉnh liều dùng ở người già.

Suy gan

Cần nhắc giảm liều, đặc biệt là để duy trì quá trình chữa lành viêm thực quản xói mòn.

Suy thận

Không cần giảm liều.

Dân số Châu Á

Khuyến cáo giảm liều, đặc biệt là để duy trì chữa lành viêm thực quản xói mòn.

Cách dùng

Cho tất cả bột thuốc có trong mỗi gói thuốc vào một cái ly nhỏ chứa 1-2 muống nước lọc. Khuấy đều và uống ngay. Tráng lại ly bằng nước và uống. **Không được pha thuốc bằng các loại chất lỏng khác hoặc trộn thuốc vào thức ăn.**

Nếu **OMKOF 40** được dùng thông qua ống thông mũi – dạ dày hoặc ống thông miệng – dạ dày, thì nên pha hỗn dịch thuốc bằng cách hòa thuốc cùng với 20 ml nước. Khuấy đều và cho uống ngay. Nên sử dụng một ống tiêm có kích thước thích hợp để bơm hỗn dịch thuốc vào trong ống dẫn thức ăn. Nên tráng sạch hỗn dịch thuốc còn lưu lại trên ống dẫn thức ăn bằng 20 ml nước. **Không được pha thuốc bằng các loại chất lỏng khác hoặc trộn thuốc vào thức ăn.**

5. Chống chỉ định:

OMKOF 40 chống chỉ định trên bệnh nhân quá mẫn với bất cứ thành phần nào của thuốc. Phản ứng quá mẫn có thể bao gồm phản vệ, sốc phản vệ, phù mạch, co thắt phế quản, viêm thận mô kẽ cấp tính và mày đay.

Thuốc ức chế bơm proton (PPI), bao gồm **OMKOF 40**, chống chỉ định ở những bệnh nhân điều trị HIV-1 dùng thuốc có chứa rilpivirin.

6. Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc:

Sự hiện diện của ung thư dạ dày:

Đáp ứng triệu chứng với liệu pháp điều trị bằng omeprazol không loại trừ khả năng hiện diện của ung thư dạ dày.

Viêm teo dạ dày:

Viêm teo dạ dày đôi khi được ghi nhận trong sinh thiết thân vị dạ dày từ những bệnh nhân được điều trị lâu dài bằng omeprazol.

Viêm thận kẽ cấp tính:

Viêm thận kẽ cấp tính đã được quan sát thấy ở những bệnh nhân đang dùng **OMKOF 40**. Viêm thận kẽ cấp tính có thể xảy bất kỳ lúc nào trong thời gian điều trị và thường được gọi là phản ứng quá mẫn tự phát. Ngừng sử dụng **OMKOF 40** nếu xuất hiện viêm thận kẽ cấp tính.

Thiếu hụt cyanocobalamin (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 tình trạng kém hấp thu cyanocobalamin (vitamin B12) do giảm hoặc mất acid dịch vị. Các báo cáo hiếm gặp về tình trạng thiếu hụt cyanocobalamin xảy ra khi điều trị bằng thuốc ức chế acid đã được báo cáo trong tài liệu. Chẩn đoán này nên được xem xét nếu quan sát thấy các triệu chứng lâm sàng phù hợp với tình trạng thiếu hụt cyanocobalamin.

Hàm lượng chất đệm

Mỗi gói **OMKOF 40** chứa 1680 mg natri bicarbonat (tương đương với 460 mg Na⁺).

Hàm lượng natri trong mỗi gói **OMKOF 40** cần được cân nhắc khi dùng cho bệnh nhân dùng chế độ ăn hạn chế natri.

Bởi vì **OMKOF 40** có chứa natri bicarbonat, nên thận trọng khi sử dụng ở những bệnh nhân có hội chứng Bartter, hạ kali máu, hạ calci máu và các vấn đề về cân bằng acid – base. Dùng bicarbonat dài ngày kết hợp với calci hoặc sữa có thể gây hội chứng nhiễm kiềm do sữa.

Sử dụng natri bicarbonat mãn tính có thể gây nhiễm kiềm toàn thân và tăng dung nạp natri có thể gây phù và tăng cân.

Tiêu chảy liên quan đến Clostridium difficile

Các nghiên cứu quan sát được công bố cho thấy liệu pháp điều trị ức chế bơm proton (PPI) giống như **OMKOF 40** có thể làm tăng nguy cơ bị tiêu chảy có liên quan tới *Clostridium difficile*, đặc biệt là những bệnh nhân ở bệnh viện. Chẩn đoán này nên được cân nhắc đối với những bệnh nhân bị tiêu chảy mà không có cải thiện.

Bệnh nhân nên được sử dụng thuốc PPI ở mức liều thấp nhất trong thời gian ngắn nhất có thể.

Tương tác với clopidogrel

Tránh dùng đồng thời **OMKOF 40** với clopidogrel. Clopidogrel là tiền chất. Sự ức chế kết tập tiểu cầu của clopidogrel hoàn toàn là do chất chuyển hóa có hoạt tính. Quá trình chuyển hóa clopidogrel thành chất chuyển hóa có hoạt tính của nó có thể bị suy yếu khi dùng đồng thời với các thuốc khác, chẳng hạn như omeprazol, có thể gây trở ngại cho hoạt động của CYP2C19. Dùng đồng thời clopidogrel với 80 mg omeprazol làm giảm hoạt tính dược lý của clopidogrel, ngay cả khi dùng cách nhau 12 giờ. Khi dùng **OMKOF 40**, hãy cân nhắc liệu pháp chống tiểu cầu thay thế.

Gãy xương

Một số nghiên cứu quan sát đã công bố cho thấy liệu pháp ức chế bơm proton (PPI) có thể liên quan đến việc tăng nguy cơ gãy xương liên quan đến loãng xương ở hông, cổ tay hoặc cột sống. Nguy cơ gãy xương tăng ở những bệnh nhân dùng liều cao, được định nghĩa là nhiều liều hàng ngày và liệu pháp 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 bệnh đang được điều trị. Bệnh nhân có nguy cơ gãy xương liên quan đến loãng xương nên được quản lý theo các hướng dẫn điều trị đã thiết lập.

Hạ magiê máu:

Hạ magiê máu, có triệu chứng và không có triệu chứng, đã được báo cáo hiếm khi ở những bệnh nhân được điều trị bằng PPI trong ít nhất ba tháng, trong hầu hết các trường hợp sau một năm điều trị. Các tác dụng không mong muốn nghiêm trọng bao gồm co cứng, loạn nhịp tim và co giật. Ở hầu hết bệnh nhân, điều trị hạ magiê máu đòi hỏi phải thay thế magiê và ngừng PPI.

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

Sử dụng đồng thời omeprazol/ natri bicarbonat 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 omeprazol. Tránh sử dụng đồng thời với St John's Wort hoặc rifampin.

Tương tác với các cuộc điều tra về khối u thần kinh nội tiết:

Nồng độ chromogranin A (CgA) trong huyết thanh tăng lên 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. Các nhà cung cấp nên tạm thời ngừng điều trị bằng omeprazol 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 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.

Sử dụng đồng thời với methotrexat:

Tài liệu cho thấy việc sử dụng đồng thời PPI với methotrexat có thể làm tăng và kéo dài nồng độ methotrexat và/hoặc chất chuyển hóa của nó trong huyết thanh, có thể dẫn đến độc tính của methotrexat. Khi dùng methotrexat liều cao, có thể cân nhắc tạm thời ngừng PPI ở một số bệnh nhân.

Tá dược:

Sucrose: Những bệnh nhân bị các vấn đề di truyền hiếm gặp trong việc dung nạp fructose, chứng kém hấp thu glucose – galactose hoặc thiếu enzym sucrase-isomaltase không nên sử dụng thuốc này.

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

Tóm tắt rủi ro:

Không có nghiên cứu đầy đủ và được kiểm soát tốt về việc sử dụng **OMKOF 40** ở phụ nữ có thai. Dữ liệu dịch tễ học hiện có không chứng minh được nguy cơ gia tăng dị tật bẩm sinh lớn hoặc các kết quả thai kỳ bất lợi khác khi sử dụng omeprazol trong tam cá nguyệt đầu tiên. Không quan sát thấy quái thai trong các nghiên cứu về sinh sản trên động vật khi dùng esomeprazol magnesium đường uống ở chuột cống và thỏ với liều gấp khoảng 68 lần và 42 lần liều uống 40 mg cho người (dựa trên diện tích bề mặt cơ thể đối với người nặng 60 kg). Tuy nhiên, những thay đổi về hình thái xương đã được quan sát thấy ở con của những con chuột cống được dùng liều trong hầu hết thời kỳ mang thai và cho con bú với liều bằng hoặc lớn hơn khoảng 33,6 lần liều uống 40 mg cho người. Do tác dụng quan sát thấy ở liều cao esomeprazol magnesium đối với sự phát triển xương ở chuột cống, **OMKOF 40** chỉ nên được sử dụng trong thời kỳ mang thai nếu lợi ích tiềm tàng biện minh cho nguy cơ tiềm tàng đối với thai nhi.

Dịch tễ học:

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 omeprazol 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 H₂ 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 tam cá nguyệt đầu tiên với 39 trẻ tiếp xúc sau tam cá nguyệt đầu tiên và 131 trẻ tiếp xúc sau tam cá nguyệt đầu tiên) có mẹ sử dụng omeprazol trong thời kỳ mang thai. Số trẻ sơ sinh tiếp xúc với omeprazol trong tử cung có bất kỳ dị tật nào, nhẹ cân khi sinh, điểm Apgar thấp hoặc phải nhập viện tương tự như số trẻ được quan sát thấy trong nhóm dân số 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 omeprazol so với số trẻ dự kiến trong nhóm dân số này.

Một nghiên cứu theo dõi hồi cứu dựa trên dân số bao gồm tất cả các ca sinh nở sống ở Đan Mạch từ năm 1996 đến năm 2009, đã báo cáo về 1.800 ca sinh nở sống có mẹ sử dụng omeprazol trong tam cá nguyệt đầu tiên của thai kỳ và 837.317 ca sinh nở sống có mẹ không sử dụng bất kỳ chất ức chế bơm proton nào. Tỷ lệ chung về dị tật bẩm sinh ở trẻ sơ sinh được sinh ra từ những bà mẹ tiếp xúc với omeprazol trong tam cá nguyệt đầu tiên là 2,9% và 2,6% ở trẻ sơ sinh được sinh ra từ những bà mẹ không tiếp xúc với bất kỳ chất ức chế bơm proton nào trong tam cá nguyệt đầu tiên.

Một nghiên cứu theo dõi hồi cứu đã báo cáo về 689 phụ nữ mang thai tiếp xúc với thuốc chẹn H₂ hoặc omeprazol trong tam cá nguyệt đầu tiên (134 người tiếp xúc với omeprazol) và 1.572 phụ nữ mang thai không tiếp xúc với bất kỳ thuốc nào trong tam cá nguyệt đầu tiên. Tỷ lệ dị tật chung ở trẻ sinh ra từ

những bà mẹ tiếp xúc với omeprazol, thuốc chẹn H_2 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 omeprazol trong thời kỳ mang thai (89% tiếp xúc trong tam cá nguyệt đầu tiên). Tỷ lệ dị tật bẩm sinh lớn được báo cáo là 4% ở nhóm omeprazol, 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 omeprazol 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 trên động vật:

Các nghiên cứu về khả năng sinh sản được tiến hành với omeprazol ở chuột với liều uống lên đến 138 mg/kg/ngày (gấp khoảng 33,6 lần liều uống 40 mg cho người tính theo diện tích bề mặt cơ thể) và ở thỏ với liều uống lên đến 69 mg/kg/ngày (gấp khoảng 33,6 lần liều uống 40 mg cho người tính theo diện tích bề mặt cơ thể) không tiết lộ bất kỳ bằng chứng nào về khả năng gây quái thai của omeprazol. Ở thỏ, omeprazol với liều dùng từ 6,9 đến 69,1 mg/kg/ngày (gấp khoảng 3,36 đến 33,6 lần liều uống 40 mg cho người tính theo diện tích bề mặt cơ thể) gây ra sự gia tăng liên quan đến liều lượng về tỷ lệ tử vong phôi thai, tình trạng tiêu thai 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 omeprazol ở liều 13,8 đến 138,0 mg/kg/ngày (gấp khoảng 3,36 đến 33,6 lần liều dùng đường uống cho người là 40 mg tính theo diện tích bề mặt cơ thể).

Các nghiên cứu về sinh sản đã được thực hiện với esomeprazol 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 tính theo diện tích bề mặt cơ thể) và không phát hiện bằng chứng nào về tình trạng suy giảm khả năng sinh sản hoặc gây hại cho thai nhi do esomeprazol magnesium.

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 S-enantiomer, esomeprazol magnesium ở liều uống từ 14 đến 280 mg/kg/ngày (gấp khoảng 3,4 đến 68 lần liều uống 40 mg esomeprazol cho người 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 33,6 lần liều uống 40 mg cho người 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 16,8 lần liều uống 40 mg cho người 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 esomeprazol magnesium bằng hoặc lớn hơn 14 mg/kg/ngày (gấp khoảng 3,4 lần liều dùng đường uống cho người là 40 mg 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 esomeprazol magnesium đường uống với liều bằng hoặc lớn hơn 138 mg/kg/ngày (gấp khoảng 33,6 lần liều dùng đường uống cho người là 40 mg 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 esomeprazol 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 tính theo diện tích bề mặt cơ thể). Khi dùng liều cho chuột từ ngày thứ 7 của thai kỳ đến khi cai sữa vào ngày thứ 21 sau khi sinh, đã quan sát thấy trọng lượng xương đùi của mẹ giảm đáng kể về mặt thống kê tới 14% (so với điều trị bằng giả dược) ở liều esomeprazol magnesium bằng hoặc lớn hơn 138 mg/kg/ngày (gấp khoảng 33,6 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 esomeprazol strontium (sử dụng liều lượng mol tương đương so với nghiên cứu esomeprazol magnesium) đã tạo ra kết quả tương tự ở chuột mẹ và chuột con như mô tả ở trên.

Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai

Chưa có các nghiên cứu đầy đủ và được kiểm soát tốt ở phụ nữ có thai. Do các nghiên cứu trên động vật và các nghiên cứu trên người không thể loại trừ khả năng gây hại của thuốc, chỉ nên sử dụng omeprazol cho phụ nữ có thai khi lợi ích đối với người mẹ cao hơn các nguy cơ có thể xảy ra với thai nhi.

Sử dụng thuốc cho phụ nữ cho con bú

Nồng độ omeprazol đã được xác định trong sữa mẹ sau khi uống liều 20 mg. Nồng độ đỉnh của omeprazol trong sữa mẹ dưới 7% nồng độ đỉnh trong huyết thanh. Nồng độ này sẽ tương ứng với 0,004 mg omeprazol trong 200 ml sữa. Bởi vì omeprazol được bài tiết vào sữa mẹ, vì có khả năng xảy ra các phản ứng bất lợi nghiêm trọng ở trẻ bú mẹ do omeprazol, và vì tiềm năng gây khối u đã được thấy đối với omeprazol trong nghiên cứu gây ung thư ở chuột, nên việc quyết định ngừng điều trị với thuốc hoặc ngừng cho con bú nên dựa vào sự cần thiết của thuốc đối với người mẹ. Ngoài ra, natri bicarbonat nên được sử dụng thận trọng ở phụ nữ cho con bú.

Sử dụng cho trẻ em

Tính an toàn và hiệu quả của **OMKOF 40** chưa được xác định ở bệnh nhi dưới 18 tuổi.

Dữ liệu động vật non

Trong một nghiên cứu độc tính ở chuột non, esomeprazol được dùng với cả muối magiê và stronti ở liều uống khoảng 34 đến 68 lần liều dùng hàng ngày cho người là 40 mg trên cơ sở diện tích bề mặt cơ thể. Tỷ lệ tử vong tăng ở liều cao và ở tất cả các liều esomeprazol, đều có sự giảm trọng lượng cơ thể, tăng trọng lượng cơ thể, trọng lượng xương đùi và chiều dài xương đùi, và giảm tăng trưởng tổng thể.

8. 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.

9. Tương tác, tương kỵ của thuốc

Các loại thuốc có sinh khả dụng bị ảnh hưởng bởi pH dạ dày

Do thuốc có tác dụng lên sự bài tiết acid, nên omeprazol có thể làm giảm sự hấp thu của các loại thuốc có sinh khả dụng được quyết định bởi pH dạ dày. Giống như với các thuốc làm giảm acid dạ dày khác, có thể làm giảm sự hấp thu của các thuốc như ketoconazol, atazanavir, muối sắt, erlotinib, và mycophenolat mofetil (MMF), trong khi sự hấp thu các thuốc như digoxin có thể tăng trong khi điều trị với omeprazol.

Sử dụng đồng thời omeprazol (20 mg/ngày) với digoxin ở các đối tượng khỏe mạnh làm tăng sinh khả dụng của digoxin khoảng 10% (30% ở hai đối tượng). Dùng đồng thời digoxin với **OMKOF 40** được dự kiến sẽ làm tăng sự tiếp xúc toàn thân của digoxin. Vì vậy, bệnh nhân có thể cần phải được theo dõi khi sử dụng digoxin đồng thời với **OMKOF 40**.

Sử dụng đồng thời omeprazol ở người khỏe mạnh và ở bệnh nhân ghép tạng với MMF đã được báo cáo là làm giảm sự tiếp xúc với chất chuyển hóa có hoạt tính, acid mycophenolic (MPA), có thể do giảm độ hòa tan của MMF khi pH dạ dày tăng lên. Sự liên quan lâm sàng của sự giảm tiếp xúc MPA lên việc chống thải ghép tạng chưa được thiết lập ở bệnh nhân ghép tạng được sử dụng **OMKOF 40** cùng với MMF. Cần thận trọng khi dùng **OMKOF 40** cho bệnh nhân ghép tạng đang dùng MMF.

Các thuốc được chuyển hóa bởi cytochrom P450 (CYP)

Omeprazol có thể kéo dài thời gian thải trừ diazepam, warfarin và phenytoin, là các loại thuốc được chuyển hóa bởi quá trình oxy hóa trong gan. Đã có báo cáo về tăng INR và thời gian prothrombin ở bệnh nhân đang dùng thuốc ức chế bơm proton, bao gồm omeprazol, và đồng thời với warfarin. Tăng INR và thời gian prothrombin có thể dẫn đến chảy máu bất thường và thậm chí là tử vong. Bệnh nhân được điều trị thuốc ức chế bơm proton đồng thời với warfarin có thể cần được theo dõi để phát hiện tăng INR và thời gian prothrombin.

Mặc dù ở những đối tượng bình thường không thấy tương tác với theophyllin hoặc propranolol, nhưng đã có báo cáo lâm sàng về tương tác với các thuốc khác được chuyển hóa qua hệ thống cytochrom P-450 (ví dụ: Cyclosporin, disulfiram, benzodiazepin). Cần theo dõi bệnh nhân để xác định xem có cần điều chỉnh liều lượng của các thuốc này khi dùng đồng thời với **OMKOF 40** hay không.

Dùng đồng thời omeprazol với voriconazol (một chất ức chế kết hợp CYP2C19 và CYP3A4), dẫn đến tăng gấp đôi sự tiếp xúc của omeprazol. Việc điều chỉnh liều dùng của omeprazol thường không cần

thiết. Khi dùng voriconazol (400 mg mỗi 12 giờ/ ngày, sau đó 200 mg trong 6 ngày) với omeprazol (40mg/ngày trong 7 ngày) ở người khỏe mạnh, tăng đáng kể C_{max} của AUC₀₋₂₄ của omeprazol ở trạng thái ổn định, và tương ứng là tăng trung bình gấp 2 lần (90% CI: 1,8; 2,6) và gấp 4 lần (90% CI: 3,3;4,4) so với khi dùng omeprazol mà không có voriconazol.

Thuốc được biết là gây cảm ứng CYP2C19 hoặc CYP3A4 (như rifampin) có thể dẫn đến giảm nồng độ omeprazol trong huyết thanh. Trong một nghiên cứu chéo trên 12 đối tượng nam khỏe mạnh, St John's wort (300 mg ba lần mỗi ngày trong 14 ngày), một chất gây cảm ứng CYP3A4, đã làm giảm mức độ phơi nhiễm toàn thân của omeprazol ở những người chuyển hóa kém CYP2C19 (C_{max} và AUC giảm lần lượt là 37,5% và 37,9%) và những người chuyển hóa mạnh (C_{max} và AUC giảm lần lượt là 49,6% và 43,9%). Tránh sử dụng đồng thời St. John's Wort hoặc rifampin với omeprazol.

Thuốc kháng retrovirus:

Không nên dùng đồng thời atazanavir với các thuốc ức chế bơm proton. Việc dùng đồng thời atazanavir với các chất ức chế bơm proton dự kiến làm giảm đáng kể nồng độ atazanavir trong huyết tương và do đó làm giảm hiệu quả điều trị của thuốc.

Omeprazol đã được báo cáo là tương tác với một số thuốc kháng virus. Tầm quan trọng về mặt lâm sàng và cơ chế đằng sau những tương tác này không phải lúc nào cũng được biết. Độ pH dạ dày tăng trong quá trình điều trị bằng omeprazol có thể làm thay đổi sự hấp thu của thuốc kháng virus. Các cơ chế tương tác có thể khác là thông qua CYP2C19. Đối với một số thuốc kháng virus, chẳng hạn như atazanavir và nelfinavir, nồng độ trong huyết thanh giảm đã được báo cáo khi dùng cùng với omeprazol. Sau nhiều liều nelfinavir (1250 mg, hai lần mỗi ngày) và omeprazol (40 mg, mỗi ngày), AUC giảm 36% và 92%, C_{max} giảm 37% và 89% và C_{min} giảm 39% và 75% tương ứng đối với nelfinavir và M8. Sau nhiều liều atazanavir (400 mg, mỗi ngày) và omeprazol (40 mg, mỗi ngày, 2 giờ trước khi dùng atazanavir), AUC giảm 94%, C_{max} giảm 96% và C_{min} giảm 95%. Do đó, không khuyến cáo dùng đồng thời omeprazol với các thuốc như atazanavir và nelfinavir.

Làm tăng nồng độ của saquinavir:

Đối với các thuốc kháng virus khác, chẳng hạn như saquinavir, nồng độ huyết thanh tăng cao đã được báo cáo với AUC tăng 82%, C_{max} tăng 75% và C_{min} tăng 106% sau khi dùng nhiều liều saquinavir/ritonavir (1000/100 mg) hai lần mỗi ngày trong 15 ngày với omeprazol 40 mg mỗi ngày dùng đồng thời từ ngày 11 đến ngày 15. Cần cân nhắc giảm liều saquinavir từ góc độ an toàn cho từng bệnh nhân. Ngoài ra, cũng có một số thuốc kháng virus mà nồng độ huyết thanh không thay đổi đã được báo cáo khi dùng với omeprazol.

Dùng đồng thời với clarithromycin:

Việc dùng đồng thời clarithromycin với các thuốc khác có thể dẫn đến các phản ứng có hại nghiêm trọng do tương tác thuốc. Do những tương tác thuốc này, clarithromycin chống chỉ định dùng đồng thời với một số thuốc nhất định.

Clopidogrel:

Omeprazol là thuốc ức chế enzym CYP2C19. Clopidogrel được chuyển hóa thành chất chuyển hóa có hoạt tính bởi CYP2C19. Sử dụng đồng thời với 80 mg omeprazol làm giảm nồng độ trong huyết tương của các chất chuyển hóa có hoạt tính của clopidogrel và làm giảm tác dụng chống kết tập tiểu cầu. Tránh dùng đồng thời **OMKOF 40** với clopidogrel. Khi sử dụng **OMKOF 40** thì nên cân nhắc liệu pháp chống kết tập tiểu cầu thay thế.

Tacrolimus:

Dùng đồng thời omeprazol với tacrolimus có thể làm tăng nồng độ tacrolimus trong huyết thanh.

Tương tác với các xét nghiệm kiểm tra khối u thần kinh nội tiết:

Sự giảm acid dạ dày do thuốc làm tăng sản tế bào giống như enterochromaffin và tăng nồng độ chromogranin A, là chất có thể làm ảnh hưởng đến kết quả của các xét nghiệm kiểm tra khối u thần kinh nội tiết.

Methotrexat

Các trường hợp được báo cáo, các nghiên cứu dược động học dân số được công bố, và các phân tích hồi cứu đã cho thấy việc dùng đồng thời PPI với methotrexat (chủ yếu ở liều cao) có thể làm tăng và kéo dài nồng độ

methotrexat trong huyết thanh và/hoặc chất chuyển hóa hydroxymethotrexat. Tuy nhiên, không có nghiên cứu tương tác thuốc chính thức của methotrexat với PPIs đã được tiến hành.

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 (ADR):

Các 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 hành lâm sàng.

Trong quần thể thử nghiệm lâm sàng tại Hoa Kỳ gồm 465 bệnh nhân trưởng thành, các phản ứng không mong muốn được tóm tắt trong Bảng 1 đã được báo cáo là xảy ra ở 1% hoặc nhiều bệnh nhân đang điều trị bằng omeprazol.

Bảng 1: Các tác dụng không mong muốn xảy ra trong 1% bệnh nhân hoặc nhiều hơn khi điều trị Omeprazol

	Omeprazol % (n = 465)	Giả dược % (n = 64)	Ranitidin % (n = 195)
Đau đầu	6,9 (2,4)	6,3	7,7 (2,6)
Tiêu chảy	3,0 (1,9)	3,1 (1,6)	2,1 (0,5)
Đau bụng	2,4 (0,4)	3,1	2,1
Buồn nôn	2,2 (0,9)	3,1	4,1 (0,5)
Nhiễm khuẩn đường hô hấp trên (URI)	1,9	1,6	2,6
Chóng mặt	1,5 (0,6)	0,0	2,6 (1,0)
Nôn	1,5 (0,4)	4,7	1,5 (0,5)
Phát ban	1,5 (1,1)	0,0	0,0
Táo bón	1,1 (0,9)	0,0	0,0
Ho	1,1	0,0	1,5
Suy nhược	1,1 (0,2)	1,6 (1,6)	1,5 (1,0)
Đau lưng	1,1	0,0	0,5

Bảng 2: Tóm tắt các tác dụng không mong muốn xảy ra ở 1% hoặc nhiều hơn bệnh nhân được điều trị bằng omeprazole từ thử nghiệm lâm sàng nhãn mở và thử nghiệm lâm sàng mù đôi quốc tế, trong đó 2.631 bệnh nhân và đối tượng được dùng omeprazol.

	Omeprazol % (n = 2631)	Giả dược % (n = 120)
Toàn thân, vị trí không xác định		
Đau bụng	5,2	3,3
Suy nhược	1,3	0,8
Hệ tiêu hóa		
Táo bón	1,5	0,8
Tiêu chảy	3,7	2,5
Đầy hơi	2,7	5,8
Buồn nôn	4,0	6,7
Nôn mửa	3,2	10,0
Trào ngược acid	1,9	3,3
Hệ thần kinh/Tâm thần		
Đau đầu	2,9	2,5

Một thử nghiệm lâm sàng có kiểm soát đã được tiến hành trên 359 bệnh nhân bệnh nặng, so sánh hỗn dịch **OMKOF 40** một lần mỗi ngày với cimetidin tiêm tĩnh mạch 1200 mg/ngày trong tối đa 14 ngày. Tỷ lệ và tổng số bất lợi dựa trên kinh nghiệm $\geq 3\%$ bệnh nhân trong cả hai nhóm được trình bày trong Bảng 3 theo hệ thống cơ thể và thời hạn ưu tiên.

Bảng 3: Số (%) bệnh nhân bệnh nặng có các biến cố bất lợi thường gặp ($\geq 3\%$) theo hệ thống cơ thể và thời hạn ưu tiên

	Omeprazol (N=178)	Cimetidin (N=181)
Y khoa		
Hệ thống cơ thể	Tất cả AE	Tất cả AE
Hệ máu và bạch huyết rối loạn		
Thiếu máu NOS	14 (7,9)	14 (7,7)
Thiếu máu NOS trầm trọng hơn	4 (2,2)	7 (3,9)
Giảm tiểu cầu	18 (10,1)	11 (6,1)
Rối loạn tim		
Rung tâm nhĩ	11 (6,2)	7 (3,9)
Nhịp tim chậm NOS	7 (3,9)	5 (2,8)
Nhịp tim nhanh trên thất	6 (3,4)	2 (1,1)
Rối loạn nhịp tim nhanh NOS	6 (3,4)	6 (3,3)
Nhịp nhanh thất	8 (4,5)	6 (3,3)
Rối loạn tiêu hóa*		
Táo bón	8 (4,5)	8 (4,4)
Tiêu chảy NOS	7 (3,9)	15 (8,3)
Giảm nhu động dạ dày	3 (1,7)	6 (3,3)
Rối loạn toàn thân và các tình trạng tại vị trí dùng thuốc		
Sốt cao ác tính	8 (4,5)	3 (1,7)
Phù nề NOS	5 (2,8)	11 (6,1)
Sốt	36 (20,2)	29 (16,0)
Nhiễm khuẩn và ký sinh trùng		
Nhiễm nấm <i>Candida</i> NOS	3 (1,7)	7 (3,9)
Bệnh nấm miệng	7 (3,9)	1 (0,6)
Nhiễm khuẩn huyết NOS	9 (5,1)	9 (5,0)
Nhiễm khuẩn đường tiết niệu NOS	4 (2,2)	6 (3,3)
Xét nghiệm		
Xét nghiệm chức năng gan NOS bất thường	3 (1,7)	6 (3,3)
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng		
Quá tải dịch	9 (5,1)	14 (7,7)
Tăng đường huyết NOS	19 (10,7)	21 (11,6)
Tăng kali máu	4 (2,2)	6 (3,3)
Tăng natri máu	3 (1,7)	9 (5,0)
Hạ canxi máu	11 (6,2)	10 (5,5)
Hạ đường huyết NOS	6 (3,4)	8 (4,4)
Hạ kali máu	22 (12,4)	24 (13,3)

Hạ magiê máu	18 (10,1)	18 (9,9)
Hạ natri máu	7 (3,9)	5 (2,8)
Hạ phosphat máu	11 (6,2)	7 (3,9)
Rối loạn tâm thần		
Sự kích động	6 (3,4)	16 (8,8)
Rối loạn hô hấp, ngực và trung ngôi		
Hội chứng suy giảm hô hấp cấp tính	6 (3,4)	7 (3,9)
Viêm phổi bệnh viện	20 (11,2)	17 (9,4)
Tràn khí màng phổi NOS	1 (0,6)	8 (4,4)
Suy hô hấp	3 (1,7)	6 (3,3)
Rối loạn da và mô dưới da		
Loét tỷ đè	6 (3,4)	5 (2,8)
Phát ban NOS	10 (5,6)	11 (6,1)
Bệnh mạch máu		
Tăng huyết áp NOS	14 (7,9)	6 (3,3)
Hạ huyết áp NOS	17 (9,6)	12 (6,6)

- Chảy máu đường tiêu hóa trên có ý nghĩa lâm sàng được coi là một tác dụng không mong muốn nghiêm trọng nhưng không được đưa vào bảng này.
- NOS = Không đặc hiệu.

Các tác dụng không mong muốn sau khi lưu hành thuốc

Các phản ứng có hại sau đây đã được xác định trong quá trình sử dụng omeprazol sau khi được chấp thuận. Vì các phản ứng này được báo cáo tự nguyện từ một quần thể có quy mô không xác định nên không phải lúc nào cũng có thể ước tính đáng tin cậy tần suất thực tế của chúng hoặc thiết lập mối quan hệ nhân quả với phơi nhiễm thuốc.

Toàn thân: Phản ứng quá mẫn, bao gồm phản vệ, sốc phản vệ, phù mạch, co thắt phế quản, viêm kẽ thận, nổi mề đay, sốt, đau, mệt mỏi, khó chịu.

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 trường hợp tử vong), chán ăn, đại tràng kích thích, đầy hơi, đổi màu phân, bệnh nấm *Candida* thực quản, teo niêm mạc lưỡi, khô miệng, viêm miệng và sung bụng. Trong quá trình điều trị bằng omeprazol, hiếm khi phát hiện thấy polyp tuyến dạ dày. Những polyp này lành tính và có vẻ như có thể hồi phục khi ngừng điều trị. U carcinoid dạ dày tá tràng đã được báo cáo ở những bệnh nhân mắc hội chứng Zollinger-Ellison khi điều trị lâu dài bằng omeprazol. Phát hiện này được cho là biểu hiện của tình trạng bệnh lý tiềm ẩn, được biết là có liên quan đến những khối u như vậy.

Gan: Tăng nhẹ và hiếm khi đáng kể các xét nghiệm chức năng gan (ALT (SGPT), AST (SGOT), γ -glutamyl transpeptidase, phosphat kiềm và bilirubin (vàng da)). Trong một số trường hợp hiếm gặp, bệnh gan rõ ràng đã xảy ra, bao gồm viêm gan tế bào gan, ứ mật hoặc hỗn hợp, hoại tử gan (một số tử vong), suy gan (một số tử vong) và bệnh não gan.

Nhiễm khuẩn và nhiễm ký sinh trùng: Tiêu chảy có liên quan tới *Clostridium difficile*.

Chuyển hóa và dinh dưỡng: Hạ natri máu, hạ đường máu, hạ magiê máu và tăng cân.

Cơ xương khớp: Chuột rút, đau cơ, yếu cơ, đau khớp, gãy xương và đau chân.

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 rẩy, thờ ơ, buồn ngủ, lo âu, giấc mơ bất thường; chóng mặt; dị cảm; và rối loạn chức năng nửa bên.

Hô hấp: Chảy máu cam, đau họng.

Da: Các phản ứng nghiêm trọng ở da bao gồm hoại tử biểu bì nhiễm độc (TEN; một số gây tử vong), hội chứng Stevens-Johnson, lupus ban đỏ ở da và hồng ban đa dạng (một số nghiêm trọng); ban xuất huyết và/ hoặc đốm xuất huyết; viêm da, nổi mề đay, phù mạch, ngứa, nhạy cảm ánh sáng, rụng tóc, da khô và tăng đổ mồ hôi.

Giác quan: Û tai, rối loạn vị giác.

Mắt: Nhìn mờ, kích ứng mắt, hội chứng khô mắt, teo dây thần kinh thị giác, bệnh lý thần kinh thị giác thiếu máu cục bộ trước, viêm dây thần kinh thị giác và nhìn đôi.

Thận: Viêm kẽ thận (một số trường hợp tái phát), nhiễm khuẩn đường tiết niệu, mù niệu vi thể, tiểu nhiều lần, tăng creatinin huyết thanh, protein niệu, tiểu máu, glucose niệu, đau tinh hoàn và chứng vú to ở nam giới.

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

Tỷ lệ gặp phải các tác dụng không mong muốn lâm sàng ở bệnh nhân trên 65 tuổi tương tự như ở bệnh nhân 65 tuổi trở xuống.

Các phản ứng phụ bổ sung có thể do natri bicarbonat gây ra bao gồm kiềm chuyển hóa, co giật và co giật.

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 Thông tin thuốc và Theo dõi phản ứng có hại của thuốc (ADR) Quốc Gia. Địa chỉ: 13 - 15 Lê Thánh Tông - Hoàn Kiếm - Hà Nội. Điện thoại: 0243 9335 618; Fax: 0243 9335642; Email: di.pvcenter@gmail.com.

11. Quá liều và cách xử trí:

Đã nhận được báo cáo về tình trạng quá liều omeprazol ở người. Liều dùng lên đến 2400 mg (gấp 120 lần liều khuyến cáo thông thường trên lâm sàng). Các biểu hiện 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 có hại khác tương tự như những phản ứng thấy trong kinh nghiệm lâm sàng thông thường. Các triệu chứng chỉ thoáng qua và không có kết cục lâm sàng nghiêm trọng nào được báo cáo khi dùng riêng omeprazol. Không có thuốc giải độc đặc hiệu nào cho tình trạng quá liều omeprazol. Omeprazol liên kết rộng rãi với protein và do đó không dễ dàng thẩm phân được. Trong trường hợp quá liều, nên điều trị triệu chứng và hỗ trợ.

Liều uống đơn lẻ omeprazol ở mức 1350, 1339 và 1200 mg/kg lần lượt gây tử vong cho chuột nhắt, chuột cống và chó. Động vật được cho dùng những liều này biểu hiện tình trạng an thần, sụp mí mắt, run rẩy, co giật, giảm hoạt động, nhiệt độ cơ thể, nhịp thở và tăng độ sâu của hô hấp.

Ngoài ra, quá liều natri bicarbonat có thể gây hạ calci máu, hạ kali máu, tăng natri máu và co giật.

12. Đặc tính dược lực học

Mã ATC: A02BC01

Cơ chế tác dụng:

Omeprazol thuộc nhóm hợp chất chống tiết, các benzimidazol thế, không biểu hiện đặc tính kháng cholinergic hoặc đối kháng histamine H₂, nhưng ức chế tiết **acid** dạ dày bằng cách ức chế đặc hiệu hệ thống enzym H⁺/K⁺ ATPase tại bề mặt tiết của tế bào thành dạ dày. Vì hệ thống enzym này được coi là bơm acid (proton) bên trong niêm mạc dạ dày, omeprazol được mô tả là chất ức chế bơm acid dạ dày, ở chỗ nó chặn bước cuối cùng của quá trình sản xuất acid. Tác dụng này liên quan đến liều dùng và dẫn đến ức chế cả tiết acid cơ bản và tiết acid kích thích bất kể kích thích nào. Các nghiên cứu trên động vật chỉ ra rằng sau khi biến mất nhanh khỏi huyết tương, omeprazol có thể được tìm thấy bên trong niêm mạc dạ dày trong một ngày hoặc lâu hơn.

Omeprazol không bền với acid và do đó nhanh chóng bị phân hủy bởi acid dạ dày. Viên nang và bột pha hỗn dịch uống **OMKOF 40** là công thức giải phóng tức thời có chứa natri bicarbonat làm tăng độ pH của dạ dày và do đó bảo vệ omeprazol khỏi sự phân hủy của acid.

Tác dụng kháng tiết

Các kết quả từ nghiên cứu PK/PD về tác dụng chống bài tiết của lặp lại thuốc bột pha hỗn dịch uống mức liều 40 mg omeprazol/ 1680 mg natri bicarbonat và 20 mg omeprazol/1680 mg natri bicarbonat, dùng 1 lần/ ngày ở những đối tượng khỏe mạnh thể hiện trong bảng 1 dưới đây:

Bảng 4: Tác dụng của thuốc bột pha hỗn dịch uống OMKOF 40 ở pH dạ dày vào ngày thứ 7

Thông số	Omeprazol/Sodium Bicarbonat	
	40 mg/1680 mg (n=24)	20 mg/1680 mg (n=28)
% Nồng độ acid dạ dày trung bình giảm so với giá trị ban đầu	84%	82%
Hệ số biến thiên	20%	24%
% thời gian pH dạ dày > 4* (giờ)*	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%

Chú ý: Các giá trị đại diện trung bình. Các thông số được đo trong khoảng thời gian 24 giờ.*

**p<0,05 ở mức liều 20 mg so với 40 mg.*

Kết quả từ một nghiên cứu PK/PD riêng biệt về tác dụng kháng tiết khi sử dụng liều lặp lại 40 mg/1100 mg và 20 mg/1100 mg viên nang omeprazol/ natri bicarbonat x 1 lần/ngày ở người khỏe mạnh cho thấy có các tác dụng tương tự nói chung trên ba thông số PD so với khi dùng omeprazol và natri bicarbonat 40 mg/ 1680 mg và 20 mg/1680 mg ở dạng bột pha hỗn dịch uống, tương ứng.

Tác dụng kháng tiết kéo dài hơn so với dự kiến so với thời gian bán thải rất ngắn (1 giờ), rõ ràng là do liên kết không thể đảo ngược với enzym H⁺/ K⁺ ATPase ở thành tế bào dạ dày.

Các hiệu ứng tế bào giống enterochromaffin (ECL)

Trong các nghiên cứu gây ung thư trong 24 tháng ở chuột, sự gia tăng đáng kể liên quan đến liều đối với các khối u carcinoid dạ dày và tăng sản tế bào ECL đã được quan sát thấy ở cả chuột đực và chuột cái. Các khối u carcinoid cũng đã được thấy ở những con chuột điều trị dài ngày với thuốc ức chế bơm proton hoặc thuốc đối kháng thụ thể H₂ liều cao. Mẫu sinh thiết dạ dày của con người được thu từ hơn 3000 bệnh nhân được điều trị với omeprazol 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 nào u carcinoid ở tế bào ECL, loạn sản, sự tạo khối u được phát hiện ở những bệnh nhân này. Những nghiên cứu này không đủ thời gian và kích thước để loại trừ ảnh hưởng có thể gặp khi sử dụng omeprazol dài ngày lên sự phát triển của bất kỳ tình trạng tiền ung thư hoặc ác tính nào.

Các tác động tới gastrin huyết thanh

Các nghiên cứu được tiến hành trên 200 bệnh nhân, nồng độ gastrin trong huyết thanh đã tăng lên trong 1 đến 2 tuần đầu sử dụng omeprazol ở mức liều điều trị x 1 lần/ ngày song song với việc ức chế bài tiết acid. Nồng độ gastrin trong huyết thanh không tăng thêm nữa khi tiếp tục điều trị. So với thuốc đối kháng thụ thể histamin H₂, mức tăng trung bình được tạo ra bởi mức liều omeprazol 20 mg cao hơn (tăng 1,3 đến 3,6 lần so với tăng 1,1 đến 1,8 lần). Giá trị gastrin trở lại mức trước khi điều trị, thường trong vòng 1 đến 2 tuần sau khi ngừng điều trị.

Gastrin tăng gây ra chứng tăng sản tế bào giống enterochromaffin và tăng nồng độ chromogranin A (CgA) trong huyết thanh. 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.

Các tác động khác

Cho đến nay vẫn chưa tìm thấy tác dụng toàn thân của omeprazol ở hệ thần kinh trung ương, hệ tim mạch và hệ hô hấp. Omeprazol, dùng theo liều uống 30 hoặc 40 mg trong 2 đến 4 tuần, không ảnh hưởng đến chức năng tuyến giáp, chuyển hóa carbohydrat hoặc nồng độ hormone tuyến cận giáp, cortisol, estradiol, testosterone, prolactin, cholecystokinin hoặc secretin trong tuần hoàn. Không thấy tác dụng nào lên quá trình làm rỗng dạ dày của các thành phần rắn và lỏng của bữa ăn thử nghiệm sau khi dùng một liều duy nhất omeprazol 90 mg. Ở những người khỏe mạnh, một liều duy nhất omeprazol tiêm tĩnh mạch (0,35 mg/kg) không ảnh hưởng đến quá trình tiết yếu tố nội tại. Không quan sát thấy tác dụng phụ thuộc liều có hệ thống nào lên sản lượng pepsin cơ bản hoặc được kích thích ở người. Tuy nhiên, khi độ pH trong dạ dày được duy trì ở mức 4,0 trở lên, sản lượng pepsin cơ bản thấp và hoạt động của pepsin giảm.

Giống như các tác nhân khác làm tăng độ pH trong dạ dày, omeprazol được dùng trong 14 ngày ở những người khỏe mạnh đã làm tăng đáng kể nồng độ vi khuẩn sống trong dạ dày. Mẫu hình của các loài vi khuẩn không thay đổi so với mẫu hình thường thấy trong nước bọt. Tất cả các thay đổi đều biến mất trong vòng ba ngày sau khi ngừng điều trị.

Quá trình thực quản Barrett ở 106 bệnh nhân đã được đánh giá trong một nghiên cứu có đối chứng mù đôi tại Hoa Kỳ về omeprazol 40 mg x 2 lần/ngày trong 12 tháng, sau đó là 20 mg x 2 lần/ngày trong 12 tháng hoặc ranitidin 300 mg x 2 lần/ngày trong 24 tháng. Không quan sát thấy tác động đáng kể về mặt lâm sàng nào lên niêm mạc Barrett do liệu pháp chống tiết. Mặc dù biểu mô vảy mới phát triển trong quá trình điều trị chống tiết, nhưng vẫn chưa loại bỏ hoàn toàn niêm mạc Barrett. Không có sự khác biệt đáng kể nào được quan sát thấy giữa các nhóm điều trị về sự phát triển của chứng loạn sản ở niêm mạc Barrett và không có bệnh nhân nào phát triển ung thư thực quản trong quá trình điều trị. Không có sự khác biệt đáng kể nào được quan sát thấy giữa các nhóm điều trị về sự phát triển của chứng tăng sản tế bào ECL, viêm teo thể vị dạ dày, loạn sản thể ruột hoặc polyp đại tràng có đường kính vượt quá 3 mm.

13. Đặc tính dược động học

Hấp thu:

Trong các nghiên cứu sinh khả dụng riêng biệt trên *in vivo*, khi **OMKOF 40** hỗn dịch uống và viên nang được dùng khi bụng đói 1 giờ trước bữa ăn, omeprazol được hấp thu nhanh, với nồng độ đỉnh trung bình trong huyết tương (% CV) của omeprazol lần lượt là 1954 ng/ml (33%) và 1526 ng/ml (49%), và thời gian đạt đỉnh khoảng 30 phút (dao động từ 10-90 phút) sau khi dùng liều đơn hoặc liều lặp lại. Sinh khả dụng tuyệt đối của **OMKOF 40** bột pha hỗn dịch uống (so với dùng đường tĩnh mạch) là khoảng 30-40% ở liều 20-40 mg, phần lớn là do chuyển hóa trước hệ thống.

Khi dùng **OMKOF 40** x 2 lần thì AUC_(0-inf) của omeprazol (ng.hr/ml) là 1665 sau liều 1 và 3356 sau liều 2, trong khi T_{max} khoảng 30 phút cho cả liều 1 và liều 2.

Sau khi đơn liều hoặc đa liều mỗi ngày, nồng độ đỉnh trong huyết tương của omeprazol và omeprazol phối hợp với natri bicarbonat là xấp xỉ nhau ở mức liều 20-40 mg, nhưng AUC trung bình lớn hơn (tăng gấp ba lần) khi tăng gấp đôi liều lên tới 40 mg. Sinh khả dụng của omeprazol trong dạng bào chế omeprazol kết hợp với natri bicarbonat tăng lên khi dùng liều lặp lại.

Khi dùng omeprazol kết hợp với natri bicarbonat 1 giờ sau bữa ăn thì AUC của omeprazol bị giảm khoảng 24% so với khi dùng 1 giờ trước bữa ăn.

Phân bố:

Omeprazol liên kết với protein huyết tương. Thuốc liên kết với protein khoảng 95%.

Chuyển hóa:

Sau khi uống liều đơn omeprazol, phần lớn liều dùng (khoảng 77%) được đào thải qua nước tiểu ít nhất là sáu chất chuyển hóa. Hai chất chuyển hóa đã được xác định là hydroxyomeprazol và acid carboxylic tương ứng. Hai chất chuyển hóa đã được xác định là hydroxyomeprazol và acid cacboxylic tương ứng. Phần còn lại của liều dùng có thể tìm thấy trong phân. Điều này ngụ ý rằng có sự bài tiết mật đáng kể các chất chuyển hóa của omeprazol. Ba chất chuyển hóa đã được xác định trong huyết tương – các dẫn xuất sulfid và sulfon của omeprazol và hydroxyomeprazol. Các chất chuyển hóa này có rất ít hoặc không có hoạt tính chống tiết.

Thải trừ:

Sau khi uống liều đơn omeprazol, thuốc được bài tiết qua nước tiểu dưới dạng không đổi rất ít. Thời gian bán thải trung bình của omeprazol trong huyết tương ở người khỏe mạnh là khoảng 1 giờ (trong khoảng 0,4 đến 3,2 giờ) và tổng độ thanh thải của cơ thể là 500-600 ml/phút.

Sử dụng đồng thời với clopidogrel

Trong một nghiên cứu lâm sàng chéo, 72 đối tượng khỏe mạnh được dùng clopidogrel (liều nạp 300 mg sau đó là 75 mg mỗi ngày) riêng lẻ và với omeprazol (80 mg cùng lúc với clopidogrel) trong 5 ngày. Mức độ phơi nhiễm với chất chuyển hóa hoạt động của clopidogrel giảm 46% (Ngày 1) và 42% (Ngày 5) khi clopidogrel và omeprazol 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 omeprazol 80 mg mỗi ngày khi dùng đồng thời trong 30 ngày. Mức độ phơi nhiễm 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 omeprazol nhưng các loại thuốc này được dùng cách nhau 12 giờ; Kết quả tương tự nhau, cho thấy việc dùng clopidogrel và omeprazol vào những thời điểm khác nhau không ngăn được sự tương tác của chúng.

Sử dụng đồng thời với Mycophenolate Mofetil (MMF):

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

Các đối tượng đặc biệt:

Người già:

Tốc độ thải trừ omeprazol ở người già hơi giảm và sinh khả dụng tăng lên. Sinh khả dụng của omeprazol là 76% khi sử dụng một liều đơn 40 mg omeprazol (dung dịch đậm) ở người già khỏe mạnh, so với 58% ở người trẻ được dùng cùng mức liều trên. Gần 70% liều dùng đã được thu hồi trong nước tiểu dưới dạng các chất chuyển hóa của omeprazol và dạng thuốc không biến đổi không được tìm thấy. Độ thanh thải trong huyết tương của omeprazol là 250 ml/phút (khoảng ½ so với người trẻ) và thời gian bán thải trung bình trong huyết tương trong 1 giờ tương tự như ở người trẻ khỏe mạnh.

Trẻ em:

Dược động học của **OMKOF 40** chưa được nghiên cứu ở bệnh nhân < 18 tuổi.

Giới tính:

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

Suy gan:

Bệnh nhân bị suy gan mạn tính, thì sinh khả dụng của omeprazol trong dung dịch đậm tăng khoảng 100% so với liều dùng đường tĩnh mạch, do giảm ảnh hưởng của chuyển hóa lần đầu qua gan, và thời gian bán thải trung bình của thuốc tăng khoảng 3 giờ so với thời gian bán thải trung bình của 1 giờ ở người bình thường. Độ thanh thải huyết tương trung bình là 70 ml/phút, so với giá trị 500-600 ml/phút ở người bình thường.

Suy thận:

Đối với những bệnh nhân suy thận mạn có độ thanh thải creatinin nằm trong khoảng 10 - 62 ml/phút/1,73 m², thì việc sử dụng omeprazol từ dung dịch đậm tương tự như sử dụng ở người khỏe mạnh, tuy nhiên có sự tăng nhẹ sinh khả dụng. Bởi vì bài tiết qua nước tiểu là con đường đào thải chủ yếu của các chất chuyển hóa của omeprazol, nên sự đào thải của thuốc sẽ giảm tỷ lệ thuận với độ thanh thải creatinin.

Bệnh nhân châu Á

Ở những bệnh nhân suy thận mạn tính, có độ thanh thải creatinin dao động từ 10 đến 62 ml/phút/1,73 m², sự phân bố omeprazol từ dung dịch đậm rất giống với ở những người khỏe mạnh, mặc dù có sự gia tăng nhẹ về khả dụng sinh học. Vì bài tiết qua nước tiểu là con đường bài tiết chính của các chất chuyển hóa omeprazol, nên quá trình đào thải chúng chậm lại theo độ thanh thải creatinin giảm. Không cần giảm liều ở những bệnh nhân suy thận.

14. Quy cách đóng gói: Hộp 30 gói x 3 g

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

16. Hạn dùng của thuốc: 36 tháng kể từ ngày sản xuất.

17. Tiêu chuẩn chất lượng của thuốc: Tiêu chuẩn cơ sở.

18. Tên, địa chỉ của cơ sở sản xuất:

CÔNG TY CỔ PHẦN US PHARMA USA

Lô B1-10, Đường D2, Khu công nghiệp Tây Bắc Củ Chi, ấp Bàu Tre 2, xã Tân An Hội, Huyện Củ Chi, Thành phố Hồ Chí Minh.

Mọi thắc mắc và thông tin chi tiết, xin liên hệ số điện thoại 028-37908860

