



Rx Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

VOCINTI® 10 mg và VOCINTI® 20 mg

(Vonoprazan)

Để xa tầm tay trẻ em

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

1. Thành phần định tính và định lượng

Vocinti 10 mg: Mỗi viên nén bao phim chứa 10 mg vonoprazan (dưới dạng vonoprazan fumarate 13,36 mg).

Vocinti 20 mg: Mỗi viên nén bao phim chứa 20 mg vonoprazan (dưới dạng vonoprazan fumarate 26,72 mg).

Về danh mục tá dược, xem phần 13.

2. Dạng bào chế

Dạng bào chế hiện có	Hàm lượng	Màu sắc	Hình dạng	Ký hiệu (mặt trên)
Viên nén bao phim	10 mg	Màu vàng nhạt	Viên nén hình bầu dục	B217
	20 mg	Màu đỏ nhạt	Viên nén hình bầu dục có vạch ngang	B218

* Vạch ngang trên viên thuốc Vocinti 20 mg có thể dùng để bẻ đôi thành 2 phần bằng nhau.

3. Chỉ định điều trị

- Loét dạ dày, loét tá tràng, viêm thực quản trào ngược, phòng ngừa tái phát loét dạ dày hoặc loét tá tràng khi dùng aspirin liều thấp, hoặc phòng ngừa tái phát loét dạ dày hoặc loét tá tràng khi dùng thuốc chống viêm không steroid (NSAID).
- Hỗ trợ cho việc diệt trừ *Helicobacter pylori* trong các bệnh sau: Loét dạ dày, loét tá tràng, u lympho của mô lympho liên quan đến niêm mạc (MALT) dạ dày, ban xuất huyết giảm tiểu cầu tự phát, dạ dày sau khi cắt bỏ ung thư giai đoạn sớm bằng nội soi, hoặc viêm dạ dày do *Helicobacter pylori*.

THẬN TRỌNG LIÊN QUAN ĐẾN CHỈ ĐỊNH

Phòng ngừa tái phát loét dạ dày hoặc loét tá tràng khi dùng aspirin liều thấp

Nên dùng thuốc cho những bệnh nhân đang điều trị aspirin liều thấp liên tục để ngăn ngừa huyết khối và hình thành thuyên tắc huyết khối. Nên xác nhận tiền sử loét dạ dày hoặc loét tá tràng trước khi bắt đầu dùng thuốc.

Phòng ngừa tái phát loét dạ dày hoặc loét tá tràng khi dùng thuốc chống viêm không steroid (NSAID)

Nên dùng thuốc cho những bệnh nhân đang điều trị thuốc chống viêm không steroid (NSAID) liên tục để kiểm soát cơn đau do viêm khớp dạng thấp hoặc thoái hóa khớp v.v.. Nên xác nhận tiền sử loét dạ dày hoặc loét tá tràng trước khi bắt đầu dùng thuốc.

Hỗ trợ cho việc diệt trừ *Helicobacter pylori*

Hiệu quả diệt trừ *Helicobacter pylori* trong giai đoạn tiền triển của u lympho MALT dạ dày chưa được xác nhận.

Nên tiến hành diệt trừ *Helicobacter pylori* ở bệnh nhân ban xuất huyết giảm tiểu cầu tự phát chỉ khi phù hợp với các hướng dẫn điều trị tham chiếu, v.v.

Hiệu quả ngăn ngừa ung thư dạ dày bằng cách diệt trừ *Helicobacter pylori* vẫn chưa được xác nhận ngoại trừ với dạ dày sau khi cắt bỏ ung thư giai đoạn sớm bằng nội soi.

Nên xác nhận có dương tính với *Helicobacter pylori* và có chẩn đoán viêm dạ dày do *Helicobacter pylori* bằng nội soi trước khi bắt đầu dùng thuốc cho bệnh nhân bị viêm dạ dày do *Helicobacter pylori*.

4. Liều lượng và cách dùng

Loét dạ dày, loét tá tràng

Thông thường, liều uống hằng ngày cho người lớn là 20 mg vonoprazan một lần mỗi ngày. Đối với điều trị loét dạ dày, phác đồ dùng thuốc thông thường nên giới hạn trong tối đa là 8 tuần và đối với loét tá tràng là tối đa 6 tuần.

Viêm thực quản trào ngược

Thông thường, liều uống hằng ngày cho người lớn là 20 mg vonoprazan một lần mỗi ngày. Phác đồ dùng thuốc thông thường nên giới hạn trong tối đa là 4 tuần. Tuy nhiên, khi hiệu quả không đủ, có thể tiếp tục điều trị bằng thuốc đến tối đa 8 tuần. Ngoài ra, để duy trì việc chữa lành viêm thực quản trào ngược ở những bệnh nhân tái phát lặp lại và tái phát bệnh, dùng liều uống hằng ngày 10 mg, một lần mỗi ngày; tuy nhiên, khi hiệu quả không đủ, có thể dùng liều uống hằng ngày 20 mg, một lần mỗi ngày.

Phòng ngừa tái phát loét dạ dày hoặc loét tá tràng khi dùng aspirin liều thấp

Thông thường, liều uống hằng ngày cho người lớn là 10 mg vonoprazan, một lần mỗi ngày.

Phòng ngừa tái phát loét dạ dày hoặc loét tá tràng khi dùng thuốc chống viêm không steroid (NSAID)

Thông thường, liều uống hằng ngày cho người lớn là 10 mg vonoprazan, một lần mỗi ngày.

Hỗ trợ cho việc diệt trừ *Helicobacter pylori*

Thông thường khi điều trị cho người lớn, 3 thuốc sau đây được dùng đường uống cùng một lúc, hai lần mỗi ngày trong 7 ngày: vonoprazan 20 mg/liều, amoxicillin hydrate 750 mg (hoạt lực)/liều, và clarithromycin 200 mg (hoạt lực)/liều. Có thể tăng liều clarithromycin lên mức phù hợp khi cần, tuy nhiên, giới hạn trên là 400 mg (hoạt lực), hai lần mỗi ngày.

Khi việc điều trị diệt trừ *Helicobacter pylori* bằng 3 thuốc bao gồm thuốc ức chế bơm

proton, amoxicillin hydrate và clarithromycin không thành công, khuyến cáo điều trị thay thế bằng 3 thuốc sau đây: thông thường là vonoprazan 20 mg/liều, amoxicillin hydrate 750 mg (hoạt lực)/liều, và metronidazole 250 mg/liều, uống cùng một lúc, hai lần mỗi ngày trong 7 ngày ở đối tượng người lớn.

5. Chống chỉ định (Thuốc này chống chỉ định ở những bệnh nhân sau đây)

- Bệnh nhân có tiền sử quá mẫn với bất kỳ thành phần nào của thuốc.
- Bệnh nhân đang dùng atazanavir sulfate hoặc rilpivirine hydrochloride.

6. Cảnh báo và thận trọng đặc biệt khi sử dụng

6.1. Các thận trọng đặc biệt

Tất cả chỉ định

Khi điều trị cần theo dõi chặt chẽ diễn biến của bệnh nhân, điều trị tối thiểu cần thiết theo tình trạng bệnh. Khi điều trị dài hạn bằng thuốc này, nên theo dõi chặt chẽ bằng nhiều phương pháp như nội soi.

Viêm thực quản trào ngược

Trong điều trị duy trì nhằm chữa lành tổn thương, chỉ nên dùng thuốc cho những bệnh nhân bị tái diễn nhiều lần và các đợt tái phát. Nên tránh dùng cho những bệnh nhân không cần điều trị duy trì. Khi quá trình lành bệnh được duy trì trong thời gian dài và không có nguy cơ tái phát, nên cân nhắc giảm liều từ 20 mg xuống 10 mg hoặc ngừng dùng thuốc.

6.2. Các thận trọng liên quan đến bệnh nhân có bệnh cảnh cụ thể

➤ Bệnh nhân suy thận

Có thể xảy ra tình trạng chậm đào thải vonoprazan, điều này có thể dẫn đến tăng nồng độ vonoprazan trong máu [Xem phần 12.2.6]

➤ Bệnh nhân suy gan

Có thể xảy ra tình trạng chậm chuyển hóa và đào thải vonoprazan, điều này có thể dẫn đến tăng nồng độ vonoprazan trong máu [Xem phần 12.2.6]

➤ Bệnh nhân trẻ em

Chưa tiến hành nghiên cứu lâm sàng ở đối tượng này.

➤ Bệnh nhân cao tuổi

Các chức năng sinh lý như chức năng gan hoặc thận nói chung đều suy giảm ở bệnh nhân cao tuổi

6.3. Thận trọng liên quan đến việc sử dụng

Thận trọng liên quan đến cấp phát thuốc

Phải hướng dẫn bệnh nhân lấy viên thuốc ra khỏi vỉ PTP (Press Through Package - dạng vỉ có thể ấn qua) trước khi uống. Nếu nuốt phải vỉ PTP, các góc sắc nhọn của vỉ có thể đâm thủng niêm mạc thực quản và điều này có thể dẫn đến các biến chứng nghiêm trọng như

viêm trung thất.

6.4. Các thận trọng khác

Thông tin từ việc sử dụng trên lâm sàng

- Báo cáo quan sát thấy polyp dạ dày lành tính khi dùng thuốc trong dài hạn.
- Sử dụng vonoprazan có thể che lấp các triệu chứng của ung thư dạ dày. Do đó, cần phải xác định chắc chắn vết loét không phải là ác tính trước khi bắt đầu dùng thuốc.
- Trong một số nghiên cứu quan sát ở nước ngoài, báo cáo ghi nhận nguy cơ gãy xương hông, cổ tay hoặc cột sống liên quan đến loãng xương tăng lên khi điều trị bằng thuốc ức chế bơm proton. Nguy cơ gãy xương đặc biệt tăng ở những bệnh nhân điều trị bằng liều cao hoặc điều trị trong thời gian dài (một năm hoặc lâu hơn).
- Trong một số nghiên cứu quan sát ở nước ngoài, chủ yếu ở bệnh nhân nhập viện, báo cáo ghi nhận nguy cơ nhiễm trùng đường tiêu hóa do *Clostridium difficile* tăng lên ở những bệnh nhân dùng thuốc ức chế bơm proton.

Thông tin từ các nghiên cứu phi lâm sàng

Trong các nghiên cứu kéo dài 2 năm về khả năng gây ung thư ở chuột nhắt và chuột cống, các quan sát sau đây đã được thực hiện: các khối u thần kinh nội tiết trong dạ dày khi phơi nhiễm ở nồng độ tương tự (AUC) với liều lâm sàng (20 mg/ngày) của vonoprazan, u tuyến trong dạ dày (chuột nhắt) khi phơi nhiễm với nồng độ gấp khoảng 300 lần so với mức phơi nhiễm lâm sàng và u gan ở mức phơi nhiễm với nồng độ gấp hơn khoảng 13 lần (chuột nhắt) và gấp hơn khoảng 58 lần (chuột cống) so với mức phơi nhiễm lâm sàng.

7. Phụ nữ đang mang thai và cho con bú

➤ Phụ nữ đang mang thai

Chỉ nên sử dụng thuốc cho phụ nữ mang thai hoặc có khả năng mang thai nếu lợi ích điều trị dự tính được cho là lớn hơn bất kỳ nguy cơ nào có thể xảy ra. Trong các nghiên cứu ở động vật (chuột cống), sau khi tăng nồng độ gấp hơn khoảng 28 lần nồng độ (diện tích dưới đường cong (AUC)) ở liều lâm sàng tối đa của vonoprazan (40 mg/ngày), đã quan sát thấy các giá trị đo cân nặng bào thai và nhau thai giảm, có các bất thường bên ngoài (hẹp hậu môn và bất thường đuôi) và có các bất thường nội tạng (thông liên thất phần màng và lạc động mạch dưới đòn).

➤ Phụ nữ đang cho con bú

Việc tiếp tục hoặc ngừng cho con bú nên được cân nhắc giữa các lợi ích điều trị dự kiến của thuốc này và lợi ích của việc cho con bú của mẹ. Đã có báo cáo trong các nghiên cứu trên động vật (chuột cống) rằng vonoprazan được chuyển vào sữa mẹ.

8. Ảnh hưởng đến khả năng lái xe và vận hành máy móc.

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

9. Tương tác, tương kỵ của thuốc

9.1 Tương tác của thuốc

Vonoprazan được chuyển hóa chủ yếu bởi enzym chuyển hóa thuốc ở gan là CYP3A4 và một phần bởi CYP2B6, CYP2C19 và CYP2D6. Ngoài ra, vonoprazan còn được phân loại là thuốc ức chế yếu CYP3A4.

Tác dụng chống tiết dịch dạ dày của vonoprazan có thể thúc đẩy hoặc ức chế sự hấp thu của các thuốc dùng đồng thời.

Chống chỉ định dùng đồng thời (Không dùng đồng thời với các thuốc sau.)

Thuốc	Dấu hiệu, Triệu chứng và Điều trị	Cơ chế và Yếu tố nguy cơ
Atazanavir sulfate (Reyataz)	Có thể làm giảm tác dụng của atazanavir sulfate.	Tác dụng chống tiết dịch dạ dày của vonoprazan có thể làm giảm khả năng hòa tan của atazanavir sulfate, dẫn đến giảm nồng độ atazanavir trong máu.
Rilpivirine hydrochloride (Edurant)	Có thể làm giảm tác dụng của rilpivirine hydrochloride.	Tác dụng chống tiết dịch dạ dày của vonoprazan có thể làm giảm khả năng hấp thu của rilpivirine hydrochloride, dẫn đến giảm nồng độ rilpivirine trong máu.

Thận trọng khi dùng đồng thời (Nên thận trọng khi dùng đồng thời vonoprazan với các thuốc sau.)

Thuốc	Dấu hiệu, Triệu chứng và Điều trị	Cơ chế và Yếu tố nguy cơ
Các thuốc ức chế CYP3A4 Clarithromycin v.v. [Xem phần 12.2.7]	Nồng độ của vonoprazan trong máu có thể tăng.	Báo cáo cho thấy nồng độ của vonoprazan trong máu tăng khi dùng đồng thời với clarithromycin.
Digoxin Methyldigoxin	Có thể làm gia tăng tác dụng của các loại thuốc được liệt kê ở cột bên trái.	Tác dụng chống tiết dịch dạ dày của vonoprazan có thể ức chế sự thủy phân của digoxin, dẫn đến tăng nồng độ digoxin trong máu.
Itraconazole Các thuốc ức chế tyrosine kinase Gefitinib Nilotinib Erlotinib	Có thể làm giảm tác dụng của các loại thuốc được liệt kê ở cột bên trái.	Tác dụng chống tiết dịch dạ dày của vonoprazan có thể làm giảm nồng độ của các thuốc này trong máu.

TRUNG TÂM THUỐC

Nelfinavir mesylate		
Các thuốc được chuyển hóa bởi CYP3A4 Midazolam, v.v. [Xem phần 12.2.7]	Có thể làm gia tăng tác dụng của các loại thuốc được liệt kê ở cột bên trái.	Khả năng chuyển hóa của các thuốc được liệt kê ở cột bên trái bị ức chế do tác dụng ức chế yếu của vonoprazan trên CYP3A4.
Các thuốc gây cảm ứng mạnh hoặc vừa phải với CYP3A4 Rifampicin Efavirenz, etc. [Xem phần 12.2.7]	Nồng độ của vonoprazan trong máu có thể giảm.	Khả năng chuyển hóa của vonoprazan được đẩy nhanh do tác dụng cảm ứng với CYP3A4 của các thuốc được liệt kê ở cột bên trái.

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

Có thể xảy ra các phản ứng bất lợi như bên dưới. Do đó, nên theo dõi chặt chẽ và nếu quan sát thấy bất thường, nên ngừng sử dụng thuốc và thực hiện các biện pháp thích hợp.

Các quy ước sau đây được sử dụng để phân loại tần suất phản ứng có hại của thuốc (ADR) và dựa trên hướng dẫn của Hội đồng các tổ chức khoa học y tế quốc tế (CIOMS): rất phổ biến (≥ 1/10); phổ biến (≥ 1/100 đến < 1/10); không phổ biến (≥ 1/1.000 đến < 1/100); hiếm gặp (≥ 1/10.000 đến < 1/1.000); rất hiếm gặp (< 1/10.000); không rõ (không thể ước tính từ dữ liệu có sẵn).

10.1. Các phản ứng bất lợi có ý nghĩa lâm sàng

Tất cả chỉ định

- Sốc, sốc phản vệ (Không rõ)
- Giảm toàn thể huyết cầu, mất bạch cầu hạt, giảm bạch cầu và giảm tiểu cầu (Không rõ)
- Rối loạn chức năng gan (Không rõ)
- Hoại tử biểu bì nhiễm độc (TEN), hội chứng Stevens-Johnson và hồng ban đa dạng (Không rõ)

Hỗ trợ cho việc diệt trừ *Helicobacter pylori*

- Viêm đại tràng nặng kèm phân có máu, chẳng hạn như viêm đại tràng giả mạc (tần xuất không rõ): Nếu thường xuyên bị đau bụng và tiêu chảy, nên thực hiện các biện

pháp thích hợp, chẳng hạn như ngừng điều trị ngay lập tức. Viêm đại tràng nặng kèm phân có máu, chẳng hạn như viêm đại tràng giả mạc có thể là do sử dụng amoxicillin hydrate hoặc clarithromycin để diệt trừ *Helicobacter pylori*.

10.2. Các tác dụng không mong muốn khác

Loét dạ dày, loét tá tràng, viêm thực quản trào ngược, phòng ngừa tái phát loét dạ dày hoặc loét tá tràng khi dùng aspirin liều thấp, hoặc phòng ngừa tái phát loét dạ dày hoặc loét tá tràng khi dùng thuốc chống viêm không steroid (NSAID)

	Phản ứng bất lợi	Tần suất
Đường tiêu hóa	Táo bón, tiêu chảy,	Phổ biến
	Cảm giác bụng phình to hoặc buồn nôn	Không phổ biến
Quá mẫn	Phát ban	Không rõ
Gan	Tăng AST, ALT, AL-P, LDH, hoặc γ -GTP	Không rõ
Khác	Phù hoặc tăng bạch cầu ái toan	Không rõ

Hỗ trợ cho việc diệt trừ *Helicobacter pylori*

	Phản ứng bất lợi	Tần suất
Đường tiêu hóa	Tiêu chảy	Rất phổ biến
	Vị giác bất thường, cảm giác khó chịu ở bụng	Phổ biến
	Viêm miệng, cảm giác bụng phình to	Không phổ biến
Quá mẫn	Phát ban	Không phổ biến
Gan	Tăng AST hoặc ALT	Không phổ biến

Tần suất trong bảng dựa trên kết quả nghiên cứu với vonoprazan fumarate, amoxicillin và clarithromycin trong điều trị loét dạ dày hoặc loét tá tràng.

Vui lòng thông báo cho bác sĩ hoặc dược sĩ của bạn về tất cả các tác dụng không mong muốn khi dùng thuốc hoặc thông báo cho Trung tâm thông tin thuốc và theo dõi phản ứng có hại của thuốc quốc gia.

11. Quá liều

Không có sẵn dữ liệu về quá liều vonoprazan.

Không thể loại bỏ vonoprazan khỏi tuần hoàn bằng thẩm phân máu. Nếu xảy ra quá liều, nên tiến hành điều trị triệu chứng và điều trị hỗ trợ.

TS
VÀ
T.P
ĐK

12. Các đặc tính dược lý

12.1. Các đặc tính dược lực học

Nhóm dược lý điều trị: Chất ức chế bơm proton

ATC code: A02BC08

Cơ chế tác dụng

Vonoprazan không cần hoạt hóa bởi acid và ức chế H⁺, K⁺-ATPase theo cách cạnh tranh với kali có hồi phục. Vonoprazan có tính bazơ mạnh và tích tụ trên vị trí sản xuất acid của tế bào thành dạ dày trong thời gian dài, do đó ức chế sản xuất acid dạ dày. Vonoprazan có tác dụng ức chế mạnh sự hình thành tổn thương niêm mạc ở phần trên của đường tiêu hóa. Vonoprazan không cho thấy hoạt tính kháng *Helicobacter pylori* cũng như không cho thấy hoạt tính ức chế chống lại *Helicobacter pylori* urease.

Hoạt tính ức chế tiết acid dạ dày

Sau khi dùng liên tục vonoprazan ở liều 10 mg hoặc 20 mg cho các đối tượng nam giới người lớn khỏe mạnh trong 7 ngày, tỉ lệ phần trăm thời gian duy trì pH dạ dày ở mức ≥ 4 trong 24 giờ theo thứ tự là $63\pm 9\%$ và $83\pm 17\%$.

Tác dụng hỗ trợ cho việc diệt trừ *Helicobacter pylori*

Trong việc diệt trừ *Helicobacter pylori*, vonoprazan đóng vai trò làm tăng pH trong dạ dày dẫn đến tăng cường hoạt tính kháng khuẩn của amoxicillin hydrate, clarithromycin và metronidazole khi dùng đồng thời.

12.2. Các đặc tính dược động học

12.2.1. Nồng độ máu

Dược động học khi dùng thuốc liên tục

Khi dùng liên tục liều hằng ngày 10 mg hoặc 20 mg vonoprazan đường uống ở nam giới người lớn khỏe mạnh, một lần mỗi ngày trong 7 ngày, AUC_(0-tau) và C_{max} tăng khi liều tăng. Mức độ gia tăng này hơi cao hơn so với tỉ số liều. Trạng thái ổn định đạt được vào ngày thứ 3 của liệu trình dùng thuốc, vì nồng độ đáy của vonoprazan trong máu không đổi giữa ngày thứ 3 và ngày thứ 7 dùng thuốc. Ngoài ra, theo kết quả đánh giá tích lũy AUC_(0-tau) và T_{1/2} của vonoprazan, kết luận cho rằng dược động học của vonoprazan khi dùng liên tục có thể không phụ thuộc vào thời gian. Bảng sau đây trình bày các thông số dược động học của vonoprazan vào ngày dùng thuốc thứ 7.

Các thông số dược động học khi dùng liên tục 10 mg hoặc 20 mg (nam giới người lớn khỏe mạnh)

Liều	10 mg	20 mg
T _{max} (giờ)	1,5 (0,75; 3,0)	1.5 (0,75; 3,0)
C _{max} (ng/mL)	12,0±1,8	23,3±6,6
T _{1/2} (giờ)	7,0±1,6	6,1±1,2



$AUC_{(0-1au)}$ (ng-giờ/mL)	79,5±16,1	151,6±40,3
-----------------------------	-----------	------------

Giá trị trung bình ± độ lệch chuẩn (SD) của 9 đối tượng (T_{max} được biểu thị bằng giá trị trung vị (giá trị tối thiểu, giá trị tối đa)).

12.2.2. Hấp thu

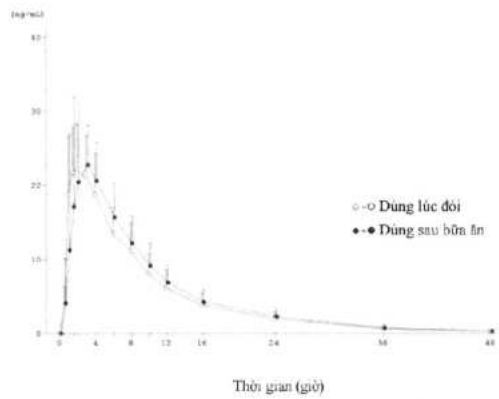
Ảnh hưởng của thức ăn

Bảng sau đây trình bày các thông số dược động học của vonoprazan sau khi dùng một liều đơn vonoprazan cho các đối tượng nam giới người lớn khỏe mạnh ở mức liều 20 mg lúc đói và sau bữa ăn. Ít quan sát thấy ảnh hưởng của thức ăn đến dược động học.

Các thông số dược động học khi dùng liều đơn 20 mg lúc đói và sau bữa ăn (nam giới người lớn khỏe mạnh)

Điều kiện dùng liều	Lúc đói	Sau bữa ăn
T_{max} (giờ)	1,5 (1,0; 3,0)	3,0 (1,0; 4,0)
C_{max} (ng/mL)	24,3±6,6	26,8±9,6
$T_{1/2}$ (giờ)	7,7±1,0	7,7±1,2
AUC_{0-48} (ng-giờ/mL)	222,1±69,7	238,3±71,1

Giá trị trung bình ± độ lệch chuẩn (SD) của 12 đối tượng (T_{max} được biểu thị bằng giá trị trung vị (giá trị tối thiểu, giá trị tối đa)).



Nồng độ vonoprazan trong máu khi dùng liều đơn 20 mg lúc ăn no hoặc sau bữa ăn.

12.2.3. Phân bố

Tỉ lệ gắn kết với protein

Tỉ lệ gắn kết với protein là 85,2 đến 88,0% khi [^{14}C] vonoprazan trong khoảng 0,1 đến 10 µg/mL được thêm vào huyết tương người (*in vitro*).

12.2.4. Chuyển hóa

- Vonoprazan được chuyển hóa chủ yếu bởi enzym chuyển hóa thuốc ở gan là CYP3A4 và một phần bởi CYP2B6, CYP2C19 và CYP2D6. Vonoprazan cũng được chuyển hóa bởi sulfotransferase SULT2A1 (*in vitro*).
- Vonoprazan cho thấy tác dụng ức chế phụ thuộc thời gian đối với CYP2B6, CYP2C19 và CYP3A4/5 (*in vitro*). Ngoài ra, vonoprazan cho thấy tác dụng gây cảm ứng phụ thuộc nồng độ (dù không đáng kể) đối với CYP1A2, nhưng nó cho thấy có tác dụng gây cảm ứng (dù ít) đối với CYP2B6 và CYP3A4/5 (*in vitro*).

12.2.5. Bài tiết

Khi dùng thuốc có gắn phóng xạ (15 mg dưới dạng vonoprazan) đường uống cho các đối tượng nam giới người lớn khỏe mạnh không phải người Nhật Bản, 98,5% lượng phóng xạ đã dùng sẽ được bài tiết vào nước tiểu và phân lúc 168 giờ sau khi dùng thuốc: 67,4% vào nước tiểu và 31,1% vào phân.

12.2.6. Các nhóm bệnh nhân đặc biệt

Dược động học ở bệnh nhân bị rối loạn chức năng thận

Thử nghiệm lâm sàng được tiến hành ở nước ngoài, đánh giá ảnh hưởng của rối loạn chức năng thận đối với dược động học của vonoprazan ở những đối tượng có chức năng thận bình thường (eGFR: ≥ 90 mL/phút/1,73m²), bệnh nhân bị rối loạn chức năng thận nhẹ (eGFR: 60-89 mL/phút/1,73m²), trung bình (eGFR: 30-59 mL/phút/1,73m²), và nặng (eGFR: 15-29 mL/phút/1,73m²) và những bệnh nhân bị bệnh thận giai đoạn cuối (ESRD) (eGFR: < 15 mL/phút/1,73m²) khi dùng thuốc dưới dạng liều vonoprazan 20 mg cho thấy AUC_(0-inf) và C_{max} cao hơn theo thứ tự là 1,3-2,4 lần và 1,2-1,8 lần ở những bệnh nhân bị rối loạn chức năng thận nhẹ, trung bình và nặng so với những người có chức năng thận bình thường, cho thấy sự gia tăng theo sự giảm chức năng thận. AUC_(0-inf) và C_{max} theo thứ tự cao hơn gấp 1,3 lần và 1,2 lần ở những bệnh nhân bị bệnh thận giai đoạn cuối so với những đối tượng có chức năng thận bình thường. [Xem phần 6.2]

Dược động học ở bệnh nhân bị rối loạn chức năng gan

Thử nghiệm lâm sàng được tiến hành ở nước ngoài, đánh giá ảnh hưởng của rối loạn gan đối với dược động học ở những đối tượng có chức năng gan bình thường và bệnh nhân bị rối loạn chức năng gan nhẹ (điểm số Child-Pugh: A), trung bình (điểm số Child-Pugh: B), và nặng (điểm số Child-Pugh: C) khi dùng thuốc dưới dạng liều vonoprazan 20 mg cho thấy AUC_(0-inf) và C_{max} theo thứ tự cao hơn gấp 1,2-2,6 lần và 1,2-1,8 lần ở những bệnh nhân bị rối loạn chức năng gan nhẹ, trung bình và nặng so với những đối tượng có chức năng gan bình thường. [Xem phần 6.2]

12.2.7. Tương tác thuốc

Dược động học khi dùng đồng thời vonoprazan và clarithromycin

Nghiên cứu về tương tác thuốc ở các đối tượng nam giới người lớn khỏe mạnh không phải người Nhật đã được dùng một liều đơn vonoprazan 40 mg lúc 30 phút sau bữa ăn sáng vào ngày thứ 1 và ngày thứ 8, và với liều clarithromycin 500 mg (hoạt lực) lặp lại 2 lần mỗi ngày lúc 30 phút trước bữa ăn sáng và bữa ăn tối vào ngày thứ 3-9 cho thấy AUC_(0-inf) và C_{max} của vonoprazan tăng theo thứ tự gấp 1,6 lần và 1,4 lần khi dùng đồng thời với

clarithromycin so với khi dùng vonoprazan đơn độc. [Xem phần 9.1]

Dược động học khi dùng đồng thời vonoprazan, amoxicillin hydrate và clarithromycin

Nghiên cứu về tương tác thuốc ở các đối tượng nam giới người lớn khỏe mạnh dùng 2 lần mỗi ngày với vonoprazan 20 mg, amoxicillin hydrate 750 mg (hoạt lực) và clarithromycin 400 mg (hoạt lực) đồng thời trong 7 ngày cho thấy không ảnh hưởng đến dược động học của amoxicillin dạng không đổi, tuy nhiên $AUC_{(0-12)}$ và C_{max} của vonoprazan tăng theo thứ tự là gấp 1,8 lần và 1,9 lần, và $AUC_{(0-12)}$ và C_{max} của clarithromycin dạng không đổi tăng theo thứ tự là gấp 1,5 lần và 1,6 lần. [Xem phần 9.1]

Dược động học khi dùng đồng thời vonoprazan và aspirin liều thấp hoặc vonoprazan và thuốc chống viêm không steroid (NSAID)

Nghiên cứu về tương tác thuốc ở các đối tượng nam giới người lớn khỏe mạnh dùng đồng thời vonoprazan 40 mg và aspirin 100 mg hoặc thuốc chống viêm không steroid (loxoprofen natri 60 mg, diclofenec natri 25 mg hoặc meloxicam 10 mg) đã cho thấy không có ảnh hưởng rõ ràng của aspirin liều thấp hoặc thuốc chống viêm không steroid đến dược động học của vonoprazan và ảnh hưởng của vonoprazan đến dược động học của aspirin liều thấp hoặc thuốc chống viêm không steroid.

Dược động học khi dùng đồng thời vonoprazan và midazolam

Nghiên cứu về tương tác thuốc ở các đối tượng nam giới và nữ giới người lớn khỏe mạnh không phải người Nhật được cho dùng các liều đơn midazolam 2 mg, đường uống, vào ngày thứ 1 và 9, và các liều vonoprazan 20 mg, đường uống, hai lần mỗi ngày, bắt đầu dùng vào ngày thứ 2 đến ngày thứ 10, đã cho thấy $AUC_{(0-inf)}$ và C_{max} của midazolam khi dùng đồng thời với vonoprazan tăng theo thứ tự gấp 1,9 lần so với khi dùng midazolam đơn độc. [Xem phần 9.1]

Mô phỏng bằng mô hình động học sinh lý thuốc (Rifampicin, Efavirenz)

Khi dùng vonoprazan dưới dạng liều duy nhất 10, 20, 40mg hoặc 10mg một lần một ngày, 20mg uống một hoặc hai lần một ngày trong 7 ngày kết hợp với rifampicin 600 mg một lần một ngày, AUC_{tau} của vonoprazan giảm khoảng 78~81% và C_{max} giảm khoảng 71~72%.

Khi dùng vonoprazan dưới dạng liều duy nhất 10, 20, 40 mg hoặc 10 mg một lần một ngày, 20 mg uống một hoặc hai lần một ngày trong 7 ngày kết hợp với efavirenz 600 mg một lần một ngày, AUC_{tau} của vonoprazan giảm khoảng 54% và C_{max} giảm khoảng 44~46%. [Xem phần 9.2]

12.3. Các thử nghiệm lâm sàng

12.3.1. Các thử nghiệm lâm sàng về Hiệu quả và Tính an toàn

Loét dạ dày, loét tá tràng:

➤ Nghiên cứu Pha III của Nhật Bản (nghiên cứu so sánh mù đôi)

Bảng sau đây trình bày tỉ lệ chữa lành tổng thể theo phân loại bệnh của bệnh nhân bị loét dạ dày và loét tá tràng đã được điều trị đường uống với vonoprazan 20 mg hoặc lansoprazole 30 mg một lần mỗi ngày trong tối đa 8 tuần (trong trường hợp loét dạ dày) và tối đa 6 tuần (trong trường hợp loét tá tràng). Từ nghiên cứu tiền hành ở bệnh nhân loét dạ dày, sự không thua kém đã được kiểm chứng ở nhóm vonoprazan so với nhóm lansoprazole, tuy nhiên, sự

không thua kém chưa được kiểm chứng ở nhóm vonoprazan so với nhóm lansoprazole trong nghiên cứu ở bệnh nhân loét tá tràng.

Tỉ lệ chữa lành loét dạ dày và loét tá tràng

Bệnh	Vonoprazan 20 mg	Lansoprazole 30 mg
Loét dạ dày	93,5% (216/231 ca bệnh)	93,8% (211/225 ca bệnh)
	-0,3% [-4,750%; 4,208%] ^{Lưu ý 1)} p=0,0011 ^{Lưu ý 2)}	
Loét tá tràng	95,5% (170/178 ca bệnh)	98,3% (177/180 ca bệnh)
	-2,8%[-6,400%; 0,745%] ^{Lưu ý 1)} p=0,0654 ^{Lưu ý 3)}	

Số liệu trong ngoặc đơn biểu thị số lượng bệnh nhân tái phát/số lượng bệnh nhân đã được đánh giá.

Lưu ý 1) Sự khác biệt giữa các nhóm điều trị, số liệu trong ngoặc vuông biểu thị khoảng tin cậy 95% hai bên. Lưu ý 2) Kiểm định Farrington và Manning với giới hạn không thua kém là 8%. Lưu ý 3) Kiểm định Farrington và Manning với giới hạn không thua kém là 6%.

Tỉ lệ phản ứng bất lợi là 6,6% (16 trên 244 bệnh nhân) ở nhóm vonoprazan trong nghiên cứu lâm sàng với bệnh nhân loét dạ dày. Các phản ứng bất lợi được quan sát thấy thường xuyên nhất là táo bón (5 bệnh nhân), tiêu chảy (1 bệnh nhân) và nấm candida thực quản (1 bệnh nhân).

Tỉ lệ phản ứng bất lợi là 9,3% (17 trên 183 bệnh nhân) ở nhóm vonoprazan trong nghiên cứu lâm sàng với bệnh nhân loét tá tràng. Các phản ứng bất lợi được quan sát thấy thường xuyên nhất là tiêu chảy (3 bệnh nhân) và táo bón (1 bệnh nhân).

Viêm thực quản trào ngược

➤ **Nghiên cứu Pha III của Nhật Bản (nghiên cứu so sánh mù đôi)**

Bảng sau đây trình bày tỉ lệ chữa lành tổng thể cho đến 4 và 8 tuần sau khi dùng thuốc ở những bệnh nhân bị viêm thực quản trào ngược đã được điều trị đường uống với vonoprazan 20 mg hoặc lansoprazole 30 mg một lần mỗi ngày trong tối đa 8 tuần. Sự không thua kém đã được kiểm chứng ở nhóm vonoprazan so với nhóm lansoprazole về tỉ lệ chữa lành bệnh lên đến 8 tuần sau khi dùng thuốc. Ngoài ra, ước tính khác biệt điểm số (khoảng tin cậy 95% hai bên) giữa tỉ lệ chữa lành cho đến 4 tuần sau khi dùng thuốc ở nhóm vonoprazan và tỉ lệ chữa lành cho đến 8 tuần sau khi dùng thuốc ở nhóm lansoprazole là 1,1% (-2,702 đến 4,918%).

ẤN
ĐẠI
HỒ

Tỉ lệ chữa lành viêm thực quản trào ngược

Thời gian dùng thuốc	Vonoprazan 20 mg	Lansoprazole 30 mg
Sau 4 tuần	96,6% (198/205 ca bệnh)	92,5% (184/199 ca bệnh)
	4,1%[-0,308%; 8,554%] ^{Lưu ý 1)}	
Sau 8 tuần	99,0% (203/205 ca bệnh)	95,5% (190/199 ca bệnh)
	3,5% [0,362%; 6,732%] ^{Lưu ý 1)} p<0,0001 ^{Lưu ý 2)}	

Số liệu trong ngoặc đơn biểu thị số lượng bệnh nhân được chữa lành/số lượng bệnh nhân đã được đánh giá.

Lưu ý 1) Sự khác biệt giữa các nhóm điều trị, số liệu trong ngoặc vuông biểu thị khoảng tin cậy 95% hai bên. Lưu ý 2) Kiểm định Farrington và Manning với giới hạn không thua kém là 10%.

Tỉ lệ phản ứng bất lợi là 6,8% (14 trên 207 bệnh nhân) ở nhóm vonoprazan. Các phản ứng bất lợi được quan sát thấy thường xuyên nhất là chướng bụng (3 bệnh nhân), táo bón (2 bệnh nhân), nấm candida thực quản (1 bệnh nhân) và tăng bạch cầu ái toan (1 bệnh nhân).

Điều trị duy trì viêm thực quản trào ngược

➤ **Nghiên cứu Pha III của Nhật Bản (nghiên cứu dài hạn mù đơn)**

Theo quan sát thấy trong nghiên cứu dùng liều hằng ngày với vonoprazan 10 mg hoặc 20 mg, một lần mỗi ngày, trong 52 tuần ở những bệnh nhân có xác nhận đã chữa lành viêm thực quản trào ngược và đã hoàn thành nghiên cứu như mô tả ở trên thì tỉ lệ tái phát là 9,4% (14/149 ca bệnh) ở nhóm 10 mg và 9,0% (13/145 ca bệnh) ở nhóm 20 mg.

Tỉ lệ phản ứng bất lợi là 9,7% (15 trên 154 bệnh nhân) ở nhóm vonoprazan 10 mg và 16,6% (25 trên 151 bệnh nhân) ở nhóm vonoprazan 20 mg. Các phản ứng bất lợi được quan sát thấy thường xuyên nhất là polyp dạ dày (1 bệnh nhân ở nhóm 10 mg, 3 bệnh nhân ở nhóm 20 mg) và xét nghiệm chức năng gan bất thường (3 bệnh nhân ở nhóm 20 mg).

➤ **Nghiên cứu Pha III của Nhật Bản (nghiên cứu so sánh mù đôi)**

Bảng sau đây trình bày tỉ lệ tái phát quan sát được trong nghiên cứu dùng liều uống hằng ngày với vonoprazan 10 mg hoặc 20 mg hoặc lansoprazole 15 mg, một lần mỗi ngày, trong 24 tuần để điều trị duy trì với mục tiêu chữa lành cho bệnh nhân bị viêm thực quản trào ngược và có đánh giá là "đã được chữa lành" sau khi dùng liều uống hằng ngày với vonoprazan 20 mg, một lần mỗi ngày, tính đến 8 tuần. Sự không thua kém đã được kiểm chứng ở nhóm vonoprazan 10 mg và 20 mg so với nhóm lansoprazole.

Tỉ lệ tái phát viêm thực quản trào ngược

Vonoprazan 10 mg	Vonoprazan 20 mg	Lansoprazole 15 mg
5,1% (10/197 ca bệnh)	2,0% (4/201 ca bệnh)	16,8% (33/196 ca bệnh)
<Nhóm Vonoprazan 10 mg so với nhóm Lansoprazole 15 mg> -11,8% [-17,830%; -5,691%]^{Lưu ý 1)}; p<0,0001^{Lưu ý 2)} <Nhóm Vonoprazan 20 mg so với nhóm Lansoprazole 15 mg> -14,8% [-20,430%; -9,264%]^{Lưu ý 1)}; p<0,0001^{Lưu ý 2)}		

Số liệu trong ngoặc đơn biểu thị số lượng bệnh nhân tái phát/số lượng bệnh nhân đã được đánh giá.

Lưu ý 1) Sự khác biệt giữa các nhóm điều trị, số liệu trong ngoặc vuông biểu thị khoảng tin cậy 95% hai bên. Lưu ý 2) Kiểm định Farrington và Manning với giới hạn không thua kém là 10%.

Tỉ lệ phản ứng bất lợi là 10,4% (21 trên 202 bệnh nhân) ở nhóm vonoprazan 10 mg và 10,3% (21 trên 204 bệnh nhân) ở nhóm vonoprazan 20 mg. Các phản ứng bất lợi được quan sát thấy thường xuyên nhất là tiêu chảy (0 bệnh nhân ở nhóm 10 mg, 1 bệnh nhân ở nhóm 20 mg, thứ tự nhóm tương tự cho các phản ứng bất lợi tiếp theo), polyp dạ dày (3 bệnh nhân, 1 bệnh nhân), táo bón (0 bệnh nhân, 2 bệnh nhân), tăng creatine phosphokinase trong máu (1 bệnh nhân, 2 bệnh nhân), tăng alanine aminotransferase (1 bệnh nhân, 1 bệnh nhân) và tăng γ -glutamine transferase (0 bệnh nhân, 1 bệnh nhân).

Phòng ngừa tái phát loét dạ dày hoặc loét tá tràng khi dùng aspirin liều thấp

➤ **Nghiên cứu Pha III của Nhật Bản (nghiên cứu so sánh mù đôi)**

Bảng sau đây trình bày tỉ lệ tái phát loét ở tuần thứ 24 sau khi dùng liều uống vonoprazan 10 mg hoặc lansoprazole 15 mg, một lần mỗi ngày trong 24 tuần ở những bệnh nhân cần dùng aspirin liều thấp trong thời gian dài (liều hằng ngày là 81 đến 324 mg) và có tiền sử loét dạ dày hoặc loét tá tràng. Sự không thua kém đã được kiểm chứng ở nhóm vonoprazan so với nhóm lansoprazole.

Tỉ lệ tái phát loét dạ dày hoặc loét tá tràng khi dùng aspirin liều thấp (mù đôi)

Vonoprazan 10 mg	Lansoprazole 15 mg
0,5% (1/197 ca bệnh)	2,8% (6/213 ca bệnh)
-2,3% [-4,743%; 0,124%]^{Lưu ý 1)} p<0,0001^{Lưu ý 2)}	

Số liệu trong ngoặc đơn biểu thị số lượng bệnh nhân tái phát/số lượng bệnh nhân đã được đánh giá.

Lưu ý 1) Sự khác biệt giữa các nhóm điều trị, số liệu trong ngoặc vuông biểu thị khoảng tin cậy 95% hai bên. Lưu ý 2) Kiểm định Farrington và Manning với giới hạn không thua kém

là 8,7%.

Tỉ lệ phản ứng bất lợi là 10,4% (21 trên 202 bệnh nhân) ở nhóm vonoprazan. Các phản ứng bất lợi được quan sát thấy thường xuyên nhất là táo bón (2 bệnh nhân), tiêu chảy (1 bệnh nhân) và giảm lượng sắt trong máu (4 bệnh nhân).

➤ **Nghiên cứu Pha III của Nhật Bản (nghiên cứu dài hạn mù đơn)**

Bảng sau đây trình bày tỉ lệ tái phát loét quan sát thấy trong nghiên cứu dùng vonoprazan 10 mg hoặc lansoprazole 15 mg, một lần mỗi ngày liên tục trong tối thiểu 28 tuần và tối đa 80 tuần ở những bệnh nhân đã hoàn thành nghiên cứu nói ở trên.

Tỉ lệ tái phát loét dạ dày hoặc loét tá tràng khi dùng aspirin liều thấp (mù đơn)

Vonoprazan 10 mg	Lansoprazole 15 mg
0,5% (1/197 ca bệnh)	3,3% (7/213 ca bệnh)
-2,8% [-5,371%; -0,187%] ^{Lưu ý)}	

Số liệu trong ngoặc đơn biểu thị số lượng bệnh nhân tái phát/số lượng bệnh nhân đã được đánh giá ^{Lưu ý)} Sự khác biệt giữa các nhóm điều trị, số liệu trong ngoặc vuông biểu thị khoảng tin cậy 95% hai bên.

Tỉ lệ phản ứng bất lợi là 16,3% (33 trên 202 bệnh nhân) ở nhóm vonoprazan. Các phản ứng bất lợi được quan sát thấy thường xuyên nhất là táo bón (2 bệnh nhân), tiêu chảy (2 bệnh nhân), giảm lượng sắt trong máu (4 bệnh nhân) và tăng huyết áp (1 bệnh nhân).

Phòng ngừa tái phát loét dạ dày hoặc loét tá tràng khi dùng thuốc chống viêm không steroid (NSAID)

➤ **Nghiên cứu Pha III của Nhật Bản (nghiên cứu so sánh mù đôi)**

Bảng sau đây trình bày tỉ lệ tái phát loét ở tuần thứ 24 sau khi dùng liều uống vonoprazan 10 mg hoặc lansoprazole 15 mg, một lần mỗi ngày trong 24 tuần ở những bệnh nhân cần dùng thuốc chống viêm không steroid (NSAID) dài hạn để kiểm soát cơn đau do viêm khớp dạng thấp hoặc thoái hóa khớp v.v. và có tiền sử loét dạ dày hoặc loét tá tràng. Sự không thua kém đã được kiểm chứng ở nhóm vonoprazan so với nhóm lansoprazole.

Tái phát loét dạ dày hoặc loét tá tràng khi dùng thuốc chống viêm không steroid (NSAID) (mù đôi)

Vonoprazan 10 mg	Lansoprazole 15 mg
3,3% (7/209 ca bệnh)	5,5% (11/199 ca bệnh)
-2,2% [-6,182%; 1,826%] ^{Lưu ý 1)}	
p<0,0001 ^{Lưu ý 2)}	

Số liệu trong ngoặc đơn biểu thị số lượng bệnh nhân tái phát/số lượng bệnh nhân đã được đánh giá.

Lưu ý 1) Sự khác biệt giữa các nhóm điều trị, số liệu trong ngoặc vuông biểu thị khoảng tin

cây 95% hai bên Lưu ý 2) Kiểm định Farrington và Manning với giới hạn không thua kém là 8,3%.

Tỉ lệ phản ứng bất lợi là 15,6% (34 trên 218 bệnh nhân) ở nhóm vonoprazan. Các phản ứng bất lợi được quan sát thấy thường xuyên nhất là tiêu chảy (2 bệnh nhân) và táo bón (5 bệnh nhân).

➤ **Nghiên cứu Pha III của Nhật Bản (nghiên cứu dài hạn mù đơn)**

Bảng sau đây trình bày tỉ lệ tái phát loét quan sát thấy trong nghiên cứu dùng vonoprazan 10 mg hoặc lansoprazole 20 mg, một lần mỗi ngày liên tục trong tối thiểu 28 tuần và tối đa 80 tuần ở những bệnh nhân đã hoàn thành nghiên cứu nói ở trên.

Tái phát loét dạ dày hoặc loét tá tràng khi dùng thuốc chống viêm không steroid (NSAID) (mù đơn)

Vonoprazan 10 mg	Lansoprazole 15 mg
3,8% (8/209 ca bệnh)	7,5% (15/199 ca bệnh)
-3,7% [-8,207%; 0,787%] ^{Lưu ý)}	

Số liệu trong ngoặc đơn biểu thị số lượng bệnh nhân tái phát/số lượng bệnh nhân đã được đánh giá Lưu ý) Sự khác biệt giữa các nhóm điều trị, số liệu trong ngoặc vuông biểu thị khoảng tin cậy 95% hai bên.

Tỉ lệ phản ứng bất lợi là 17,4% (38 trên 218 bệnh nhân) ở nhóm vonoprazan. Các phản ứng bất lợi được quan sát thấy thường xuyên nhất là tiêu chảy (3 bệnh nhân), táo bón (5 bệnh nhân) và tăng alkaline phosphatase trong máu (2 bệnh nhân).

Nhiễm *Helicobacter pylori* trong loét dạ dày hoặc loét tá tràng

➤ **Nghiên cứu Pha III của Nhật Bản (nghiên cứu dài hạn mù đơn)**

❖ **Tiệt trừ khuẩn nguyên phát**

Bảng sau đây trình bày tỉ lệ tiết trừ khuẩn ở bệnh nhân có sẹo loét dạ dày hoặc loét tá tràng dương tính với *Helicobacter pylori* đã được điều trị bằng 3 loại thuốc sau, bao gồm vonoprazan 20 mg hoặc lansoprazole 30 mg, amoxicillin hydrate và clarithromycin, hai lần mỗi ngày trong 7 ngày. Sự không thua kém đã được kiểm chứng ở liệu pháp bộ ba sử dụng vonoprazan so với liệu pháp bộ ba sử dụng lansoprazole.

Tỉ lệ tiết trừ khuẩn nguyên phát trong loét dạ dày hoặc loét tá tràng ^{Lưu ý 1)}

Liều lượng của từng loại thuốc trong mỗi lần dùng	Tỉ lệ tiết trừ khuẩn ^{Lưu ý 1)}	Khác biệt giữa các nhóm
Vonoprazan 20 mg Amoxicillin hydrate 750 mg (hoạt lực) Clarithromycin 200 mg (hoạt lực) hoặc 400 mg (hoạt lực)	92,6% (300/324 ca bệnh)	16,7% [11,172%; 22,138%] ^{Lưu ý 2)}

Lansoprazole 30 mg Amoxicillin hydrate 750 mg (hoạt lực) Clarithromycin 200 mg (hoạt lực) hoặc 400 mg (hoạt lực)	75,9% (243/320 ca bệnh)	p<0,0001 ^{Lưu ý 3)}
---	--------------------------------	------------------------------

Số liệu trong ngoặc đơn biểu thị số lượng bệnh nhân đã tiết trừ sạch khuẩn/số lượng bệnh nhân đã được đánh giá

- Lưu ý 1) Kết quả xét nghiệm hơi thở ure C13 là âm tính.
- Lưu ý 2) Sự khác biệt giữa các nhóm điều trị, số liệu trong ngoặc vuông biểu thị khoảng tin cậy 95% hai bên
- Lưu ý 3) Kiểm định Farrington và Manning với giới hạn không thua kém là 10%.

Tỉ lệ phản ứng bất lợi là 20,4% (67 trên 329 bệnh nhân) ở nhóm vonoprazan. Các phản ứng bất lợi được quan sát thấy thường xuyên nhất là tiêu chảy (35 bệnh nhân) và bất thường vị giác (13 bệnh nhân).

❖ **Tiết trừ khuẩn thứ phát**

Thêm vào đó, bảng sau đây trình bày tỉ lệ tiết trừ khuẩn quan sát thấy trong một thử nghiệm lâm sàng cho dùng đường uống vonoprazan 20 mg/liều, amoxicillin hydrate và metronidazole hai lần mỗi ngày trong 7 ngày ở 50 bệnh nhân trước đó không tiết trừ thành công *Helicobacter pylori* bằng vonoprazan hoặc lansoprazole, amoxicillin hydrate và clarithromycin.

Tỉ lệ tiết trừ khuẩn thứ phát trong loét dạ dày hoặc loét tá tràng ^{Lưu ý)}

Liều lượng của từng loại thuốc trong mỗi lần dùng	Tỉ lệ tiết trừ khuẩn ^{Lưu ý)}
Vonoprazan 20 mg Amoxicillin hydrate 750 mg (hoạt lực) Metronidazole 250 mg	98,0% (49/50 ca bệnh)

Số liệu trong ngoặc đơn biểu thị số lượng bệnh nhân đã tiết trừ sạch khuẩn/số lượng bệnh nhân đã được đánh giá Lưu ý 1) Kết quả xét nghiệm hơi thở ure C13 là âm tính.

Tỉ lệ phản ứng bất lợi là 16,0% (8 trên 50 bệnh nhân). Các phản ứng bất lợi được quan sát thấy thường xuyên nhất là tiêu chảy, đầy hơi, tăng alanine aminotransferase và tăng alanine aminotransferase (2 bệnh nhân cho mỗi loại).

12.3.2. Các thử nghiệm khác

Ảnh hưởng đến gastrin huyết thanh

Sau khi dùng liều uống vonoprazan 10 mg hoặc 20 mg một lần mỗi ngày, nồng độ gastrin huyết thanh liên tục cao hơn ở nhóm vonoprazan so với nhóm lansoprazole. Những thay đổi về nồng độ gastrin huyết thanh trong một nghiên cứu lâm sàng dài hạn để phòng ngừa loét dạ dày hoặc loét tá tràng khi dùng aspirin liều thấp được trình bày như bên dưới. Thử nghiệm lâm sàng ở những bệnh nhân bị loét dạ dày và bị loét tá tràng được đánh giá về khả

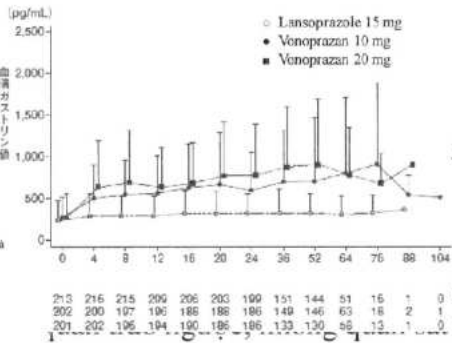
năng hồi phục gastrin huyết thanh sau khi ngừng dùng thuốc đã cho thấy có sự hồi phục nhanh chóng (2 – 8 tuần sau khi ngừng dùng thuốc).

Dữ liệu thời gian củ
tái phát loét dạ dày l

Ảnh hưởng đến mậ

Khi dùng liều uống
trị duy trì chữa lành
sự gia tăng mật độ tế

thời điểm: đình gia
(tuần)

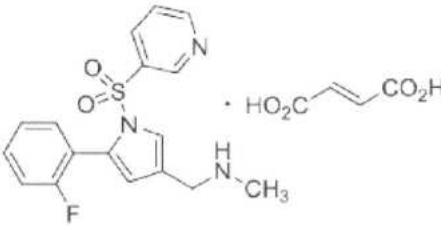


cứu dài hạn về phòng ngừa

ngày trong 52 tuần để điều
thấy xu hướng rõ ràng về

12.4. Đặc tính lý hóa

Danh pháp: Vonoprazan Fumarate [JAN]
Tên hóa học: 1-[5-(2-Fluorophenyl)-1-(pyridin-3-ylsulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-N-methylmethanamine monofumarate
Công thức phân tử: C₁₇H₁₆FN₃O₂S·C₄H₄O₄
Trọng lượng phân tử: 461,46
Công thức cấu tạo:



Mô tả: Vonoprazan Fumarate xuất hiện dưới dạng tinh thể hoặc bột tinh thể màu trắng đến gần như trắng. Vonoprazan Fumarate hòa tan trong dimethylsulfoxide, rất ít tan trong N,N-dimethylacetamide, ít tan trong methanol và nước và thực tế không tan trong 2-propanol và acetonitrile.

Điểm nóng chảy: 194,8°C

13. Danh mục tá dược

D-Mannitol, Cellulose vi tinh thể, Hydroxypropylcellulose, Acid fumaric, Croscarmellose natri, Magiê stearate, Hypromellose, Macrogol 6000*, Titan oxit, Oxit sắt màu đỏ (chỉ viên nén 20 mg), Oxit sắt màu vàng (chỉ viên nén 10 mg).

*Macrogol 6000 là tên trong Dược điển Nhật Bản, có khối lượng phân tử trung bình khoảng 8300. Do đó nó khác với Macrogol 6000 trong Dược điển châu Âu (Ph.Eur.) hoặc Polyethylene Glycol 6000 trong Dược thư quốc gia Hoa Kỳ (NF) có khối lượng phân tử

trung bình là 6000 và nó tương đương với Macrogol 8000 trong Dược điển châu Âu và Polyethylene Glycol 8000 trong Dược thư quốc gia Hoa Kỳ.

14. Đóng gói

Hộp 3 vỉ x 10 viên nén bao phim

15. Thận trọng đặc biệt khi bảo quản

Bảo quản nhiệt độ dưới 30°C

16. Hạn dùng

36 tháng kể từ ngày sản xuất

17. Tiêu chuẩn chất lượng thành phẩm

Tiêu chuẩn cơ sở

18. Cơ sở sản xuất/ Đóng gói:

Cơ sở sản xuất và xuất xưởng: Hikari Plant

4720, Takeda, Mitsui, Hikari, Yamaguchi 743-8502, Japan (Nhật Bản)

Cơ sở đóng gói: KOKANDO CO., LTD.

9-1, Umezawa-cho 2-chome, Toyama 930-0055, Japan (Nhật Bản)

