

Rx Thuốc kê đơn

## HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

# NOLPAZA 20 MG

- Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc.
- Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng. Nếu cần thêm thông tin, xin hỏi ý kiến bác sĩ hoặc dược sĩ.
- Thông báo cho bác sĩ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc.
- Để thuốc xa tầm tay trẻ em.
- Không dùng thuốc quá hạn in trên bao bì.

1. Tên thuốc: Nolpaza 20 mg

2. Thành phần công thức thuốc:

Mỗi viên nén kháng dịch dạ dày chứa:

Hoạt chất: Pantoprazol 20 mg (dưới dạng pantoprazol natri sesquihydrat 22,55 mg)

Tá dược: manitol; crospovidon; natri carbonat khan; sorbitol (E420); Calci stearat; hypromellos (2.4 – 3.6 mPas); povidon (K25); titan dioxyd, E 171; sắt oxyd vàng, E172; propylene glycol; methacrylic acid – ethyl acrylate copolymer (1:1) dispersion 30%; talc, macrogol 6000, nước tinh khiết

3. Dạng bào chế: Viên nén kháng dịch dạ dày

Mô tả: Viên nén bao phim 2 mặt hơi lồi, màu vàng nâu nhạt, hình bầu dục.

4. Chỉ định:

- Người lớn và trẻ em trên 12 tuổi:
  - + Bệnh trào ngược dạ dày – thực quản.
  - + Kiểm soát lâu dài và phòng ngừa tái phát viêm thực quản do trào ngược.

- **Người lớn:** Dự phòng loét dạ dày – tá tràng do dùng thuốc chống viêm không steroid (NSAIDs) không chọn lọc ở những bệnh nhân có nguy cơ và sử dụng NSAID kéo dài.

## 5. Cách dùng, liều dùng:

### **Liều lượng:**

- **Người lớn và trẻ em trên 12 tuổi**

#### Bệnh trào ngược dạ dày - thực quản.

Liều khuyến cáo là 1 viên Nolpaza 20 mg mỗi ngày. Triệu chứng thường cải thiện sau 2-4 tuần, hoặc nhiều nhất là sau 4 tuần kế tiếp. Sau khi các triệu chứng đã thuyên giảm có thể duy trì liều 20 mg/ngày để kiểm soát tái phát triệu chứng nếu được yêu cầu. Điều trị liên tục có thể được cân nhắc trong trường hợp kiểm soát triệu chứng không đạt được. Kiểm soát lâu dài và phòng ngừa tái phát viêm thực quản trào ngược.

Để kiểm soát lâu dài, liều duy trì khuyến cáo là 20 mg mỗi ngày, tăng lên 40 mg mỗi ngày nếu có tái phát. Sau khi điều trị được tái phát có thể giảm liều xuống 20 mg mỗi ngày.

- **Người lớn:**

Dự phòng loét da dày – tá tràng do dùng thuốc chống viêm phi steroid (NSAIDs) không chọn lọc ở những bệnh nhân có nguy cơ và sử dụng NSAID kéo dài: Liều khuyến cáo là 1 viên Nolpaza 20 mg mỗi ngày.

- **Người cao tuổi:** không cần thiết điều chỉnh liều ở bệnh nhân cao tuổi.

- **Bệnh nhân suy gan:**

Liều hàng ngày là 20 mg và không được vượt quá đối với bệnh nhân suy gan nặng.

- **Bệnh nhân suy thận:**

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

- **Trẻ em dưới 12 tuổi**



**Không khuyến cáo sử dụng Nolpaza cho đối tượng trẻ em dưới 12 tuổi do chưa có đủ dữ liệu về an toàn và hiệu quả trên đối tượng này.**

**Cách dùng:**

Không nhai hoặc nghiền nát viên thuốc, nên nuốt toàn bộ viên thuốc với nước trước khi ăn 1 giờ.

**6. Chống chỉ định:**

Mẫn cảm với bất cứ thành phần nào của thuốc, với dẫn xuất benzimidazol hoặc sorbitol

**7. Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc:**

**Bệnh nhân suy gan:**

Trên bệnh nhân suy gan nặng cần theo dõi men gan thường xuyên khi điều trị với pantoprazol, đặc biệt khi điều trị dài ngày. Trong trường hợp tăng men gan nên ngừng sử dụng thuốc.

**Sử dụng đồng thời với các NSAID:**

Việc sử dụng Nolpaza 20 mg để phòng ngừa loét tá tràng và tá tràng gây ra bởi các thuốc chống viêm không steroid (NSAIDs) không chọn lọc nên được lựa chọn cho những bệnh nhân cần điều trị NSAID liên tục và có nguy cơ mắc các biến chứng dạ dày-ruột. Nguy cơ gia tăng nên được đánh giá theo các yếu tố nguy cơ cá nhân, ví dụ: cao tuổi (> 65 tuổi), tiền sử loét dạ dày, tá tràng hoặc xuất huyết trên dạ dày-ruột

**Triệu chứng báo động về ung thư dạ dày**

Nếu có bất kỳ triệu chứng báo động về ung thư dạ dày nào (giảm cân không chủ ý, nôn mửa tái phát, khó nuốt, xuất huyết, thiếu máu, sốt) hoặc khi nghi ngờ có loét dạ dày thì nên loại trừ ác tính do điều trị bằng pantoprazol có thể che lấp các triệu chứng và làm chậm chẩn đoán ung thư.

**Sử dụng đồng thời với antazanavir**

Sử dụng đồng thời antazanavir với thuốc ức chế bơm

proton không được khuyễn khích. Nếu việc sử dụng đồng thời là bắt buộc, cần theo dõi lâm sàng chặt chẽ (tài lượng virus). Tăng liều antanavir lên 400 mg cùng với 100 mg ritonavir. Liều pantoprazol không vượt quá 20 mg mỗi ngày.

### **Ảnh hưởng đến sự hấp thu vitamin B12**

Ở những bệnh nhân có hội chứng Zollinger-Ellison và các trường hợp tăng tiết acid khác khác đòi hỏi điều trị lâu dài, pantoprazol cũng như các thuốc ức chế tiết acid khác có thể làm giảm hấp thu vitamin B12 (cyanocobalamin) do thuốc làm giảm tiết acid trong dạ dày.

### **Điều trị kéo dài:**

Điều trị kéo dài đặc biệt quá 1 năm cần được theo dõi thường xuyên

### **Nhiễm trùng đường tiêu hóa gây ra bởi vi khuẩn**

Pantoprazol giống như các thuốc PPI khác, có thể làm gia tăng không mong muốn số lượng vi khuẩn ở đường tiêu hóa trên. Điều trị với Nolpaza có thể dẫn đến tăng nhẹ nguy cơ nhiễm trùng đường tiêu hóa gây ra bởi các vi khuẩn như *Salmonella*, *Campylobacter* và *C. difficile*.

### **Giảm magie huyết**

Giảm magie huyết nặng đã được báo cáo trên những bệnh nhân điều trị bằng pantoprazol ít nhất 3 tháng và hầu hết các bệnh nhân điều trị 1 năm. Các biểu hiện nghiêm trọng của hạ Magie huyết như mệt mỏi, đau thắt lưng, mề sảng, co giật, chóng mặt và loạn nhịp thắt có thể xảy ra, tuy nhiên chúng thường biểu hiện âm thầm và có thể bị bỏ sót. Tình trạng giảm magie huyết có thể được cải thiện sau khi bổ sung magie và ngừng điều trị PPI. Những bệnh nhân điều trị lâu dài với PPI và digoxin hay các thuốc làm giảm magie huyết khác như thuốc lợi tiểu cần được theo dõi mức magie huyết trước khi bắt đầu điều trị bằng PPI và định kì trong quá trình điều trị.

## Gây xương:

Các chất ức chế bơm proton, đặc biệt nếu dùng liều cao và kéo dài trên 1 năm có thể làm tăng nguy cơ gây xương hông, cổ tay, cột sống, chủ yếu ở người cao tuổi hoặc người có các yếu tố nguy cơ khác. Các nghiên cứu cho thấy PPI làm tăng nguy cơ gây xương lên 10-40%. Bệnh nhân có nguy cơ loãng xương cần được chăm sóc và bổ sung đầy đủ Calci, vitamin D.

## Tồn thương da dạng lupus ban đỏ bản cấp (SCLE)

Có rất ít báo cáo cho thấy SCLE có liên quan đến thuốc ức chế bơm proton. Tuy nhiên nếu tồn thương xảy ra, đặc biệt ở vùng da tiếp xúc với ánh nắng mặt trời, kèm theo đau khớp, bệnh nhân cần thông báo ngay cho bác sĩ. Cần nhắc ngừng PPI nếu cần thiết.

## Ảnh hưởng đến kết quả xét nghiệm

Mức Chromograpnin tăng có thể cản trở chẩn đoán các khối u thần kinh, do đó cần ngừng thuốc ít nhất 5 ngày trước khi xét nghiệm CgA. Nếu CgA và gastrin không trở lại phạm vi tham chiếu sau khi đo lần đầu, phép đo phải được lặp lại 14 ngày sau khi ngừng điều trị bằng PPI

## Nolpaza chứa sorbitol

Nolpaza chứa sorbitol, bệnh nhân có vấn đề di truyền hiếm gặp về hấp thu fructose không nên sử dụng thuốc.

## 8. Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai và cho con bú:

### Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai

Chưa có đầy đủ dữ liệu lâm sàng trên đối tượng phụ nữ có thai. Nghiên cứu trên động vật cho thấy có độc tính sinh sản. Nolpaza không nên sử dụng cho phụ nữ có thai trừ khi thật cần thiết.

### Sử dụng thuốc cho phụ nữ cho con bú

Nghiên cứu trên động vật cho thấy pantoprazol bài tiết qua sữa mẹ. Cần cân nhắc lợi ích – nguy cơ của thuốc đối với người mẹ để quyết định việc sử dụng thuốc.

## 9. Ảnh hưởng của thuốc lên khả năng lái xe, vận hành máy móc:

Tác dụng không mong muốn như chóng mặt và nhìn mờ có thể xảy ra. Nếu bị ảnh hưởng, bệnh nhân không nên lái xe và vận hành máy móc.

## 10. Tương tác, tương kỵ của thuốc

### Ảnh hưởng của pantoprazol đến sự hấp thu của các thuốc khác:

Do sự ức chế tiết acid của pantoprazol kéo dài nên nó ảnh hưởng đến sự hấp thu của các thuốc có sinh khả dụng phụ thuộc pH dạ dày như một số thuốc chống nấm thuộc nhóm azol (ketoconazol, itraconazol, posaconazol) và các thuốc khác như erlotinib.

### Các thuốc điều trị HIV (antazanavir)

Sử dụng đồng thời thuốc ức chế bơm proton với antazanavir và các thuốc điều trị HIV khác có sự hấp thu phụ thuộc pH có thể làm giảm sinh khả dụng của các thuốc điều trị HIV. Không dùng đồng thời thuốc ức chế bơm proton với antazanavir.

### Các thuốc chống đông máu coumarin (phenprocoumon hoặc warfarin)

Mặc dù không có tương tác khi sử dụng đồng thời với phenprocoumon hoặc warfarin trong các nghiên cứu dược động học về lâm sàng, một số trường hợp có sự thay đổi trong chỉ số INR đã được báo cáo. Vì vậy bệnh nhân đang điều trị bằng thuốc chống đông máu coumarin (phenprocoumon hoặc warfarin) nên theo dõi thời gian prothrombin/INR khi bắt đầu, kết thúc hoặc khi sử dụng pantoprazol không thường xuyên.

### Methotrexat

Sử dụng liều cao methotrexat (300 mg) cùng với thuốc ức chế bơm proton đã được báo cáo làm tăng nồng độ



methotrexat trên một vài bệnh nhân. Do đó trên những bệnh nhân cần dùng liều cao methotrexat (bệnh ung thư, vẩy nến) cần cẩn nhắc tạm ngừng pantoprazol nếu cần thiết.

### Các tương tác khác

Pantoprazol chuyển hóa phần lớn qua gan thông qua hệ enzym cytochrom P450. Con đường chuyển hóa chính là demethyl hóa bởi CYP2P19, một phần nhỏ bị oxy hóa bởi CYP3A4 và chuyển hóa thông qua các enzym khác.

Nghiên cứu trên các thuốc cũng chuyển hóa qua con đường này như carbamazepin, diazepam, glibenclamide, nifedipine, và một thuốc tránh thai đường uống có chứa levonorgestrel và ethinyl oestradiol không thấy có tương tác nào xảy ra.

Kết quả từ các nghiên cứu cho thấy pantoprazol không ảnh hưởng đến sự chuyển hóa của các hoạt chất được chuyển hóa thông qua CYP1A2 (caffein, theophyllin), CYP2C9 (piroxicam, diclofenac, naproxen), CYP2D6 (metoprolol), CYP2E1 (ethanol) và không ảnh hưởng đến p-glycoprotein liên quan đến sự hấp thu digoxin.

Không có tương tác khi sử dụng đồng thời với các antacid.

Các nghiên cứu được thực hiện giữa patoprazol và các kháng sinh (clarithromycin, metronidazol, amoxicillin) cho thấy không có tương tác trên lâm sàng.

### 11. Tác dụng không mong muốn của thuốc:

Xấp xỉ 5% bệnh nhân có thể gặp phải các tác dụng không mong muốn (ADR). Các ADR được báo cáo chủ yếu là tiêu chảy và nhức đầu, cả hai xảy ra trên khoảng 1% bệnh nhân sử dụng thuốc.

Tần số ước tính của các ADR được sắp xếp theo quy ước sau: thường gặp ( $\geq 1/100, <1/10$ ); ít gặp ( $\geq 1 / 1.000, <1/100$ ); hiếm gặp ( $\geq 1 / 10.000, <1 / 1.000$ ); rất hiếm ( $<1 / 10.000$ ), không được biết đến (không thể ước tính được từ dữ liệu có sẵn).



Tần suất Nhóm cơ quan	Thường gặp	Ít gặp	Hiếm gặp	Rất hiếm gặp	Không được biết đến
Máu và hệ bạch huyết			Mất bạch cầu hạt Giảm tiểu cầu Giảm bạch cầu Giảm toàn thể huyết cầu		
Hệ thống miễn dịch			Quá mẫn (Bao gồm phản ứng phản vệ và sốc phản vệ)		
Chuyển hóa và dinh dưỡng			Tăng lipid huyết, tăng triglycerid, cholesterol. Thay đổi cân nặng		Hạ natri máu, hạ magie máu, hạ calci máu kết hợp với hạ magie máu, hạ kali máu.
Tâm thần		Rối loạn giấc ngủ	Trầm cảm	Mất phương hướng	Ảo giác, lẩn lộn
Hệ thần kinh		Đau đầu, chóng mặt	Rối loạn vị giác		Dị cảm
Mắt			Rối loạn thị giác/nhin mờ		
Rối loạn đường tiêu hóa	Polyp đáy vị	Tiêu chảy Buồn nôn/nôn Đau bụng và đầy bụng Táo bón Khô miệng Đau bụng và khó chịu			
Gan mật		Tăng men gan (transaminases, γ-GT)	Tăng bilirubin		Tổn thương tế bào gan, vàng da, suy tế bào gan,

Da và các mô dưới da		Phát ban, ngứa	Phù nề, nổi mề đay		Hội chứng Steven-Johnson, Lyell, hồng ban đa dạng, nhạy cảm với ánh sáng, tổn thương da dạng lupus ban đỏ bản cấp.
Cơ xương, mô liên kết		Gãy xương cổ tay, hông, cột sống	Đau cơ, khớp		Co thắt cơ kết quả của rối loạn điện giải
Rối loạn thận và tiết niệu					Viêm thận kẽ (có thể tiến triển đến suy thận)
Vú		Vũ to ở nam giới			
Rối loạn tổng thể		Suy nhược, mệt mỏi, khó chịu	Tăng thân nhiệt Phù ngoại biên		

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

#### 12. Quá liều và cách xử trí:

Không có triệu chứng khi dùng thuốc quá liều trên người. Tiêm tĩnh mạch với liều đến 240 mg cho thấy sự dung nạp tốt.

#### Xử trí:

Pantoprazol liên kết nhiều với protein huyết tương nên không thể thẩm tách.

Trong trường hợp quá liều có dấu hiệu ngộ độc, ngoài điều trị triệu chứng và hỗ trợ, không có chỉ định điều trị đặc hiệu nào khác.

#### 13. Đặc tính dược lực học:

Nhóm dược lý: Thuốc ức chế bơm proton

Mã ATC: A02BC02

#### Cơ chế tác dụng:

Pantoprazol là dẫn xuất của benzimidazol - chất ức chế tiết acid hydrochloric dạ dày bằng cách ức chế chọn lọc bơm proton của tế bào thành dạ dày.

Pantoprazol được chuyển thành dạng có hoạt tính khi vào các ống tiết acid của tế bào thành dạ dày, ức chế enzym H<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATPase enzym, do đó ngăn cản bước cuối cùng trong quá trình sản xuất acid hydrochloric dạ dày. Sự ức chế phụ thuộc vào liều dùng và tác động trên cả quá trình tiết acid cơ bản và cả khi dạ dày bị kích thích do bất kỳ nguyên nhân nào. Trên phần lớn các bệnh nhân, các triệu chứng cải thiện sau 2 tuần. Cũng như các chất ức chế bơm proton và chất ức chế thụ thể H<sub>2</sub> khác, điều trị bằng pantoprazol làm giảm acid trong dạ dày và do đó làm tăng gastrin. Sự gia tăng gastrin có thể đảo ngược. Vì pantoprazol gắn với enzym xa với thụ thể nằm ở tế bào, do đó có thể ảnh hưởng đến sự

bài tiết acid hydrochlorid độc lập với sự kích thích bởi các tác nhân khác (acetylcholin, histamin, gastrin). Sử dụng đường uống hoặc tiêm tĩnh mạch đều cho tác động như nhau. Mức gastrin tăng khi sử dụng pantoprazol. Sau thời gian ngắn sử dụng, trong hầu hết các trường hợp bệnh nhân không vượt quá giới hạn trên của mức bình thường. Sử dụng trong thời gian dài, hầu hết các trường hợp tăng gấp đôi mức gastrin. Sự tăng quá mức chỉ xảy ra ở một số trường hợp đặc biệt. Kết quả là có sự gia tăng từ nhẹ đến vừa các tế bào endocrine đặc hiệu (ECL) ở dạ dày được ghi nhận trong một nhóm nhỏ bệnh nhân dùng pantoprazol trong một thời gian dài (tăng sản tuyến tiền liệt lành tính). Tuy nhiên, theo các nghiên cứu được tiến hành cho đến hiện tại, chưa thấy có sự hình thành các tiền thân carcinoid (tăng sản không điển hình) hoặc gastrin carcinoid trong dạ dày người như đã được tìm thấy trên các thử nghiệm với động vật. Trong quá trình điều trị với thuốc ức chế bài tiết, gastrin huyết thanh tăng đáp ứng với việc giảm tiết acid. CgA cũng tăng do sự giảm acid dạ dày. Sự tăng CgA có thể gây cản trở trong chẩn đoán khối u thần kinh.

Các bằng chứng cho thấy rằng thuốc ức chế bơm proton nên được ngừng trước 5 ngày đến 2 tuần khi tiến hành định lượng mức CgA. Điều này cho phép mức CgA tăng đột biến do điều trị bằng PPI có thể trở về phạm vi tham chiếu.

Theo các nghiên cứu trên động vật, điều trị kéo dài pantoprazol hơn 1 năm không thể loại trừ hoàn toàn các chỉ số nội tiết của tuyến giáp.

#### **14. Đặc tính dược động học:**

##### Hấp thu:

Pantoprazol hấp thu nhanh chóng và nồng độ tối đa trong huyết tương đạt được ngay cả khi dùng 1 liều 20 mg đường uống. Trung bình sau khoảng 2,0-2,5 giờ nồng độ tối đa trong

huyết thanh khoảng 1-1,5  $\mu$ /mol và không thay đổi sau khi dùng đa liều. Dược động học của pantoprazol không thay đổi khi dùng đơn hay đa liều. Trong khoảng liều từ 10-80mg, động học huyết tương của pantoprazol tuyến tính sau khi dùng đường uống và đường tiêm tĩnh mạch. Sinh khả dụng dạng viên nén là 77%. Sự hấp thu đồng thời với thức ăn không ảnh hưởng đến AUC,  $C_{max}$  và sinh khả dụng. Chỉ có sự biến thiên thời gian trễ (lag-time) tăng lên khi thuốc được hấp thu đồng thời với thức ăn.

#### Phân bố:

Pantoprazol liên kết với protein huyết tương 98%. Thể tích phân bố khoảng 0,15 l/kg.

#### Chuyển hóa, thải trừ

Pantoprazol chuyển hóa chủ yếu qua gan bằng cách demethyl hóa bởi CYP2C19 sau đó liên hợp với sulfat, một phần nhỏ được chuyển hóa bằng cách oxy hóa bởi CYP3A4. Thời gian bán hủy khoảng 1 giờ và độ thanh thải khoảng 0,1 l/giờ/kg. Mọi vài trường hợp chậm thải trừ do sự liên kết đặc hiệu của pantoprazol với bơm proton của tế bào thành dạ dày. Các chất chuyển hóa thải trừ chủ yếu qua thận (80%), còn lại qua phân. Thời gian bán hủy của chất chuyển hóa chính khoảng 1,5 giờ.

#### **Bệnh nhân suy gan, thận**

Không giảm liều pantoprazol khi sử dụng trên bệnh nhân suy gan, thận (kể cả bệnh nhân chạy thận). Cũng như với người khỏe mạnh, thời gian bán hủy của pantoprazol là ngắn. Chỉ có một lượng nhỏ pantoprazol được thải tách. Mặc dù chất chuyển hóa chính có thời gian bán thải chậm (2-3 giờ) nhưng quá trình bài xuất nhanh nên sự tích lũy không xảy ra. Với bệnh nhân suy gan (nhóm A và B theo Child), thời gian bán thải tăng lên từ 3-6 giờ, AUC tăng thêm từ 3-5, nồng độ tối đa trong huyết thanh chỉ tăng nhẹ 1,3 lần



so với những người khỏe mạnh.

#### **Người cao tuổi:**

Sự tăng nhẹ AUC và C<sub>max</sub> ở người cao tuổi so với người trẻ không có liên quan đến lâm sàng.

#### **Các đối tượng đặc biệt khác**

Ở một số người thiếu hụt enzym CYP2C19, thuộc loại chuyển hóa chậm, quá trình chuyển hóa pantoprazol có thể chủ yếu do xúc tác bởi CYP3A4. Sau khi dùng liều duy nhất 40 mg pantoprazol, diện tích trung bình dưới đường cong nồng độ - thời gian trong huyết tương xấp xỉ xấp xỉ 6 lần so với những người không thiếu hụt enzym CYP2C19, nồng độ đỉnh trong huyết tương trung bình tăng lên khoảng 60%.

Những phát hiện này không có ý nghĩa đối với việc xác định hàm lượng pantoprazol.

#### **Bệnh nhân nhi**

Sau khi dùng liều đơn 20-40 mg pantoprazol cho bệnh nhân 5-16 tuổi, AUC và Cmax nằm trong khoảng giá trị tương đương với người lớn. Sau khi dùng liều đơn 0,8 hoặc 1,6 mg/kg ở trẻ em từ 2 đến 16 tuổi không có sự liên quan giữa độ thanh thải với tuổi hoặc cân nặng. AUC và thể tích phân bố của trẻ tương tự người lớn.

**15. Quy cách đóng gói:** Hộp 2 vỉ x 14 viên.

**16. Điều kiện bảo quản, hạn dùng, tiêu chuẩn chất lượng của thuốc:**

**Điều kiện bảo quản:** Bảo quản ở nhiệt độ không quá 30°C, tránh ẩm.

**Hạn dùng:** 36 tháng kể từ ngày sản xuất.

**Tiêu chuẩn chất lượng của thuốc:** Nhà sản xuất.

**17. Tên, địa chỉ cơ sở sản xuất thuốc:**

**KRKA, d. d., Novo mesto,**

**Địa chỉ: Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia.**