



CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM VÀ SINH HỌC Y TẾ
MẪU NHÃN ĐĂNG KÝ

Omeprazol 40 mg
Natri bicarbonat 1680 mg

ZUSTAFA 40

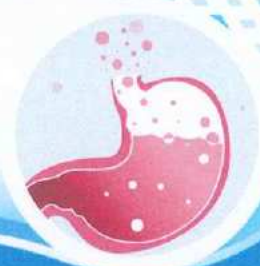
Mẫu nhãn hộp:

Rx Thuốc bán theo đơn

GMP - WHO

ZUSTAFA 40

Omeprazol 40 mg
Natri bicarbonat 1680 mg



Thuốc bột pha hỗn dịch
Hộp 30 gói x 3 g

THÀNH PHẦN: Mỗi gói chứa:
Omeprazol.....40 mg
Natri bicarbonat.....1680 mg
Tá dược vừa đủ.....3 g

CHỈ ĐỊNH, LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG, CHỐNG CHỈ ĐỊNH, CÁC THÔNG TIN KHÁC:
Xin đọc trong tờ hướng dẫn sử dụng.

BẢO QUẢN: Nhiệt độ không quá 30 °C,
tránh ánh sáng và ẩm.

TIÊU CHUẨN: TCCS
SĐK: VD - XXXXXX

Để xa tầm tay trẻ em
Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

Số lô SX/ Batch No.:
Ngày SX/ Mfg.Date:
HD/ Exp.Date:

Sản xuất tại:
CÔNG TY CỔ PHẦN
DƯỢC PHẨM VÀ SINH HỌC Y TẾ
Lô III-18 đường 13, KCN Tân Bình,
Q. Tân Phú, TP. Hồ Chí Minh.

Rx Prescription Drug Only

GMP - WHO

ZUSTAFA 40

Omeprazole 40 mg
Sodium bicarbonate 1680 mg



Powder for oral suspension
Box of 30 sachets x 3 g

COMPOSITION: Each sachet contains:
Omeprazole.....40 mg
Sodium bicarbonate.....1680 mg
Excipients q.s.f.....3 g

INDICATIONS, DOSAGE AND ADMINISTRATION, CONTRAINDICATIONS, FURTHER INFORMATION:
Please read leaflet insert.

STORAGE:
Temperature not exceeding 30 °C,
protect from light and humidity.

SPECIFICATION: In house's
Reg.No: VD - XXXXXX

Keep out of reach of children
Please read the leaflet carefully before use

Manufactured by:
MEDICAL BIOMATERIAL
AND PHARMACEUTICAL JSC.
Lo III-18 Street No.13, Tân Bình IP.,
Tan Phu Dist., Ho Chi Minh City.

CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM VÀ SINH HỌC Y TẾ
MẪU NHÃN ĐĂNG KÝ





CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM VÀ SINH HỌC Y TẾ MẪU NHÃN ĐĂNG KÝ

Mẫu nhãn gói:

| | | |
|-----------------------|--|--|
| <p>Số lô: HD:</p> | <p>THÀNH PHẦN: Mỗi gói chứa: Omeprazol.....40 mg Natri bicarbonat.....1680 mg Tá dược vừa đủ.....3 g</p> <p>CHỈ ĐỊNH, LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG, CHỐNG CHỈ ĐỊNH, CÁC THÔNG TIN KHÁC: Xin đọc trong tờ hướng dẫn sử dụng.</p> <p>BẢO QUẢN: Nhiệt độ không quá 30 °C, tránh ánh sáng và ẩm.</p> <p>TIÊU CHUẨN: TCCS SĐK: VD - XXXXXX</p> <p>Đeo xa tầm tay trẻ em Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng</p> <p>Sản xuất tại: CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM VÀ SINH HỌC Y TẾ Lô III-18 đường 13, KCN Tân Bình, Q. Tân Phú, TP. Hồ Chí Minh.</p> | <p>R Thuốc bán theo đơn</p> <h1>ZUSTAFA 40</h1> <p>Omeprazol 40 mg Natri bicarbonat 1680 mg</p> <p>MEBIPHAR</p> |
|-----------------------|--|--|

HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

Rx

ZUSTAFA 40

*Để xa tầm tay trẻ em.
Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.
Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc.*



1. THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC: 1 gói 3g chứa:

Thành phần hoạt chất:

| | |
|------------------|--------------|
| Omeprazol | 40 mg |
| Natri bicarbonat | 1680 mg |
| Tá dược | vừa đủ 1 gói |

Thành phần tá dược: Xylitol, sucralose, xanthan gum, tutti frutti flavor, sucrose.

2. DẠNG BÀO CHẾ: Thuốc bột pha hỗn dịch. Thuốc bột màu trắng, vị ngọt, có mùi thơm đặc trưng.

3. CHỈ ĐỊNH:

- Điều trị ngắn hạn loét tá tràng (4-8 tuần).
- Điều trị ngắn hạn loét dạ dày lành tính (4-8 tuần).
- Bệnh trào ngược dạ dày thực quản (GERD).

+ Các triệu chứng của GERD: Điều trị Ợ nóng và các triệu chứng khác liên quan đến GERD trong 4 tuần.

+ Viêm thực quản có bào mòn: Điều trị ngắn hạn (4-8 tuần) đã được chẩn đoán bằng nội soi.

Chưa có bằng chứng về hiệu quả điều trị viêm thực quản có bào mòn trên 8 tuần. Nếu bệnh nhân không đáp ứng với 8 tuần điều trị, có thể tăng thêm tối đa 4 tuần. Nếu có tái phát viêm thực quản có bào mòn hoặc các triệu chứng liên quan đến GERD (ợ nóng), cân nhắc tăng thêm 4-8 tuần điều trị.

- Điều trị duy trì sau khi chữa lành viêm thực quản có bào mòn không quá 12 tháng.
- Giảm nguy cơ xuất huyết đường tiêu hóa trên ở bệnh nhân trong tình trạng nguy cấp.

4. CÁCH DÙNG, LIỀU DÙNG:

Cách dùng:

- Dùng đường uống khi dạ dày trống ít nhất 1 giờ trước bữa ăn. Pha 1 gói thuốc bột trong cốc với 1-2 muỗng canh nước, không dùng dung dịch hoặc thức ăn khác, khuấy đều và uống ngay, tráng lại cốc với nước và uống.
- Ở bệnh nhân đang được nuôi dưỡng qua ống thông mũi – dạ dày (NG) hoặc ống thông miệng – dạ dày (OG), tạm ngưng sử dụng ống thông khoảng 3 giờ trước và 1 giờ sau khi uống ZUSTAFA 40.
- Pha gói thuốc với khoảng 20 ml nước, không dùng dung dịch hoặc thức ăn khác, khuấy đều và dùng ngay lập tức. Dùng ống bơm thích hợp để truyền hỗn dịch vào ống thông. Tráng ống thông với 20 ml nước.

Liều dùng:

Liều khuyến cáo cho người lớn từ 18 tuổi

| Chỉ định | Liều khuyến cáo | Thời gian điều trị | |
|---|---|-------------------------------|-------------------------------|
| Điều trị ngắn hạn loét tá tràng | 20 mg | 1 lần/ ngày trong 4 tuần ** | |
| Loét dạ dày lành tính | 40 mg | 1 lần/ ngày trong 4-8 tuần ** | |
| Bệnh trào ngược dạ dày thực quản (GERD) | Các triệu chứng của GERD (không có bào mòn thực quản) | 20 mg | 1 lần/ ngày, lên đến 4 tuần + |
| | Viêm thực quản có bào mòn | 20 mg | 1 lần/ ngày trong 4-8 tuần + |
| Điều trị duy trì sau khi chữa lành viêm | 20 mg | 1 lần/ ngày † | |

| | | |
|---|-------|--|
| thực quản có bào mòn | | |
| Giảm nguy cơ xuất huyết đường tiêu hóa trên ở bệnh nhân trong tình trạng nguy cấp | 40 mg | Liều khởi đầu 40mg, tiếp đến dùng liều 40mg mỗi 6-8 giờ và 40mg mỗi ngày, sau đó trong 14 ngày * |

* Hầu hết bệnh nhân lành vết loét trong vòng 4 tuần, một số bệnh nhân có thể được yêu cầu điều trị thêm 4 tuần.

+ Thông tin bổ sung.

± Nghiên cứu có kiểm soát không kéo dài hơn 12 tháng.

Đối tượng đặc biệt:

Bệnh nhân suy gan: Cân nhắc giảm liều, đặc biệt trong điều trị duy trì sau khi chữa lành viêm thực quản có bào mòn.

Không được thay thế 2 gói hàm lượng omeprazol 20 mg bằng 01 gói 40 mg hoặc ngược lại.

5. CHỐNG CHỈ ĐỊNH:

Quá mẫn với bất kỳ thành phần nào của thuốc. Phản ứng quá mẫn bao gồm sốc phản vệ, phù mạch, co thắt phế quản, viêm thận kẽ cấp tính và nổi mề đay.

6. CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC:

- Ở người lớn, đáp ứng triệu chứng với điều trị bằng ZUSTAFA 40 không loại trừ sự hiện diện của bệnh dạ dày ác tính. Cân nhắc bổ sung việc theo dõi và chẩn đoán ở những bệnh nhân có đáp ứng dưới mức tối ưu hoặc tái phát triệu chứng sớm sau khi hoàn thành điều trị bằng thuốc ức chế bơm proton (PPI). Cân nhắc nội soi ở những bệnh nhân lớn tuổi.
- Viêm thận kẽ cấp tính đã được phát hiện ở những bệnh nhân dùng PPI bao gồm ZUSTAFA 40. Ngừng sử dụng thuốc nếu tiến triển viêm thận kẽ cấp tính.
- Mỗi gói ZUSTAFA 40 chứa 1680 mg natri bicarbonat, xem xét hàm lượng natri của thuốc khi dùng cho bệnh nhân có chế độ ăn hạn chế natri. Thận trọng dùng thuốc cho bệnh nhân mắc hội chứng Bartter, hạ kali máu, hạ calci máu và các vấn đề về sự cân bằng acid – base. Dùng thời gian dài bicarbonat với calci hoặc sữa có thể gây ra hội chứng sữa kiềm. Sử dụng natri bicarbonat mạn tính có thể dẫn đến nhiễm kiềm toàn thân, tăng natri có thể dẫn đến phù nề và tăng cân.
- Liệu pháp PPI như ZUSTAFA 40 có thể làm tăng nguy cơ tiêu chảy do *Clostridium difficile*, đặc biệt ở những bệnh nhân điều trị trong bệnh viện. Chẩn đoán này nên được cân nhắc khi tình trạng tiêu chảy không cải thiện. Sử dụng liều thấp nhất và thời gian điều trị bằng PPI ngắn nhất có thể.
- Thuốc ức chế bơm proton (PPI) có thể làm tăng nguy cơ gãy xương liên quan đến loãng xương đối với xương hông, xương cổ tay hoặc cột sống. Nguy cơ gãy xương tăng lên ở những bệnh nhân dùng liều cao, nhiều liều mỗi ngày và liệu pháp PPI dài hạn (1 năm hoặc lâu hơn). Sử dụng liều thấp nhất và thời gian điều trị PPI ngắn nhất có thể.
- Lupus ban đỏ da (CLE) và lupus ban đỏ hệ thống (SLE) đã được báo cáo ở bệnh nhân uống PPI, bao gồm omeprazol. Những phản ứng này xảy ra ngay khi khởi phát và đợt cấp của bệnh tự miễn. Phần lớn các trường hợp lupus ban đỏ do PPI gây ra là lupus ban đỏ da (CLE). Lupus ban đỏ hệ thống (SLE) liên quan đến PPI thường ít được báo cáo hơn CLE và thường nhẹ hơn so với lupus ban đỏ hệ thống (SLE) không do thuốc gây ra. Khởi phát lupus ban đỏ hệ thống (SLE) thường xảy ra trong vòng vài ngày đến nhiều năm sau khi bắt đầu điều trị. Biểu hiện chính ở bệnh nhân là bị phát ban; tuy nhiên, đau khớp và giảm bạch cầu cũng đã được báo cáo.
- Tránh sử dụng các PPI lâu hơn chỉ định. Nếu các dấu hiệu hoặc triệu chứng cho thấy lupus ban đỏ da (CLE) hoặc lupus ban đỏ hệ thống (SLE) được ghi nhận ở những bệnh nhân đang dùng ZUSTAFA 40, ngừng thuốc và thông báo với bác sĩ. Hầu hết bệnh nhân được cải thiện khi ngừng sử dụng PPI trong 4 đến 12 tuần.
- Tránh dùng đồng thời ZUSTAFA 40 với clopidogrel. Sự ức chế kết tập tiểu cầu bởi clopidogrel là do một chất chuyển hóa có hoạt tính. Sự chuyển hóa của clopidogrel với chất chuyển hóa có hoạt tính của nó có thể bị suy yếu khi sử dụng đồng thời với một số loại thuốc như omeprazol



- chất gây cản trở hoạt động của CYP2C19, dẫn đến làm giảm hoạt tính dược lý của clopidogrel, ngay cả khi dùng cách nhau 12 giờ. Cân nhắc liệu pháp thay thế khi sử dụng ZUSTAFAX 40TY
- Điều trị bất kỳ loại thuốc ức chế axit nào trong một thời gian dài (hơn 3 năm) có thể dẫn đến kém hấp thu cyanocobalamin (vitamin B12) gây ra bởi sự giảm axit dịch vị. Cân nhắc chẩn đoán này nếu các triệu chứng lâm sàng cho thấy sự thiếu hụt cyanocobalamin.
 - Hạ magiê máu, có và không có triệu chứng, hiếm gặp ở những bệnh nhân được điều trị bằng PPI trong ít nhất 3 tháng, đa phần các trường hợp sử dụng PPI sau 1 năm. Các triệu chứng nghiêm trọng bao gồm cơ cứng cơ, loạn nhịp tim và cơ giật. Phần lớn các bệnh nhân gặp tình trạng này được yêu cầu bổ sung magiê và ngưng PPI.
 - Nếu dự tính điều trị kéo dài hoặc dùng PPI cùng với các thuốc như digoxin hoặc thuốc có thể gây hạ magiê máu (như thuốc lợi tiểu), kiểm tra nồng độ magiê trước khi bắt đầu điều trị với PPI và định kỳ theo dõi.
 - Các thuốc gây cảm ứng CYP2C19 hoặc CYP3A4 (như St. John's Wort hoặc rifampin) có thể làm giảm đáng kể nồng độ omeprazol. Tránh dùng đồng thời các thuốc này.
 - Nồng độ chromogranin A (CgA) trong huyết thanh tăng thứ phát do sự giảm nồng độ axit dạ dày do thuốc gây ra. Mức CgA tăng có thể gây ra kết quả dương tính giả trong xét nghiệm chẩn đoán các khối u thần kinh nội tiết. Bệnh nhân nên tạm thời ngưng điều trị với omeprazol trước khi đánh giá mức CgA và cân nhắc nếu mức độ CgA ban đầu cao.
 - Dùng đồng thời PPI với methotrexat (chủ yếu ở liều cao; xem thông tin kê đơn methotrexat) có thể gây tăng cao và kéo dài nồng độ methotrexat và/ hoặc chất chuyển hóa của nó trong huyết thanh, có thể dẫn đến độc tính methotrexat. Khi dùng liều cao methotrexat, cân nhắc ngưng tạm thời PPI ở một số bệnh nhân.
 - Dùng PPI làm tăng nguy cơ polyp tuyến đáy vị, nguy cơ tăng lên khi sử dụng kéo dài, đặc biệt là sau 1 năm. Hầu hết người dùng PPI phát triển polyp tuyến đáy vị đều không có triệu chứng và được xác định tình cờ qua nội soi. Nên dùng liệu pháp PPI với thời gian điều trị ngắn nhất có thể.
 - Trẻ em: An toàn và hiệu quả của ZUSTAFAX 40 chưa được thiết lập ở trẻ em dưới 18 tuổi.
 - Người cao tuổi: Không có sự khác biệt về an toàn và hiệu quả giữa người cao tuổi và người trẻ tuổi, nhưng không loại trừ độ nhạy lớn hơn ở một số người lớn tuổi. Không cần điều chỉnh liều ở người cao tuổi.
 - Suy gan: Cân nhắc giảm liều, đặc biệt là điều trị duy trì sau chữa lành viêm thực quản có bào mòn.
 - Suy thận: Không cần điều chỉnh liều.
 - Người Châu Á: Giảm liều đặc biệt là điều trị duy trì sau chữa lành viêm thực quản bào mòn.
 - Thuốc có chứa sucrose. Bệnh nhân có các vấn đề di truyền hiếm gặp về không dung nạp fructose, kém hấp thu glucose-galactose hoặc thiếu men sucrase-isomaltase không nên dùng thuốc này.

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

* Thời kỳ mang thai:

Chưa có nghiên cứu đầy đủ và kiểm soát tốt về sử dụng ZUSTAFAX 40 ở phụ nữ mang thai. Dữ liệu dịch tễ học không chứng minh nguy cơ gia tăng dị tật bẩm sinh hoặc các hậu quả ngoài ý muốn khác khi sử dụng omeprazol trong 3 tháng đầu thai kỳ. Không thấy gây quái thai trong các nghiên cứu sinh sản ở động vật khi cho chuột và thỏ uống esomeprazol magiê với liều lần lượt khoảng 68 lần và 42 lần liều uống 40 mg ở người (dựa trên diện tích bề mặt cơ thể cho một người 60 kg). Tuy nhiên, những thay đổi trong hình thái xương đã được quan sát thấy ở con của những con chuột đã được dùng thuốc trong phần lớn thời gian mang thai và cho con bú ở liều bằng hoặc lớn hơn khoảng 33,6 lần so với liều uống 40 mg ở người. Do ảnh hưởng của liều cao esomeprazol magiê trong việc phát triển xương trong các nghiên cứu trên chuột, nên chỉ sử dụng ZUSTAFAX 40 trong thai kỳ nếu lợi ích vượt trội so với nguy cơ có thể xảy ra cho thai nhi.

* Thời kỳ cho con bú:

Tìm thấy omeprazol trong sữa mẹ sau khi uống liều 20 mg. Nồng độ đỉnh của omeprazol trong sữa mẹ ít hơn 7% nồng độ đỉnh trong huyết thanh. Omeprazol được tiết vào sữa mẹ, khả năng gây ra phản ứng phụ nghiêm trọng ở trẻ bú mẹ và gây khối u được phát hiện trong nghiên cứu gây ung thư ở chuột, do đó ngưng cho con bú hoặc ngưng thuốc phụ thuộc vào tầm quan trọng

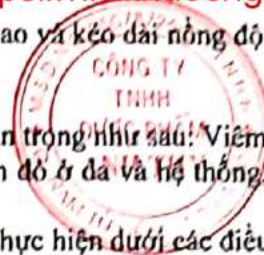
của thuốc đối với người mẹ. Thêm vào đó, natri bicarbonat nên được sử dụng thận trọng ở phụ nữ cho con bú.

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. Tuy nhiên bệnh nhân cần được cảnh báo do thuốc có tác dụng không mong muốn là mất ngủ, buồn ngủ.

9. TƯƠNG TÁC, TƯƠNG Kỵ CỦA THUỐC:

- *Đối với các thuốc có sinh khả dụng bị ảnh hưởng bởi pH dạ dày:*
 - Do tác động trên bài tiết axit dạ dày, omeprazol có thể làm giảm sự hấp thu của các thuốc có sinh khả dụng phụ thuộc vào pH dạ dày như ketoconazol, atazanavir, muối sắt, erlotinib và mycophenolat mofetil (MMF).
 - Dùng đồng thời digoxin với ZUSTAF 40 có thể làm tăng sự có mặt của digoxin. Theo dõi bệnh nhân khi sử dụng đồng thời digoxin với ZUSTAF 40.
 - Dùng đồng thời omeprazol và MMF ở người khỏe mạnh và ở bệnh nhân ghép tạng đã được báo cáo là giảm sự có mặt của chất chuyển hóa có hoạt tính, axit mycophenolic (MPA), có thể do giảm độ hòa tan MMF khi pH dạ dày tăng lên. Thận trọng khi dùng ZUSTAF 40 ở bệnh nhân ghép tạng đang dùng MMF.
- *Đối với thuốc chuyển hóa qua Cytochrom P450 (CYP):*
 - Omeprazol có thể kéo dài thời gian thải trừ diazepam, warfarin và phenytoin, các loại thuốc được chuyển hóa bởi quá trình oxy hóa tại gan. Chỉ số bình thường hóa quốc tế (INR) và thời gian prothrombin tăng ở bệnh nhân dùng đồng thời thuốc ức chế bơm proton, bao gồm omeprazol và warfarin. Việc tăng INR và thời gian prothrombin có thể dẫn đến chảy máu bất thường và thậm chí tử vong. Bệnh nhân được điều trị bằng thuốc ức chế bơm proton và warfarin cần được theo dõi tăng INR và thời gian prothrombin.
 - Đã có báo cáo lâm sàng về tương tác với các thuốc khác được chuyển hóa qua hệ thống cytochrom P450 (ví dụ: Cyclosporin, disulfiram, benzodiazepin) trừ theophyllin hoặc propranolol. Theo dõi, cần nhắc điều chỉnh liều lượng của các thuốc này khi dùng đồng thời với ZUSTAF 40.
 - Dùng đồng thời omeprazol và voriconazol (một chất ức chế cả CYP2C19 và CYP3A4) dẫn đến tăng gấp đôi sự có mặt của omeprazol. Thường không cần điều chỉnh liều omeprazol.
 - Các thuốc cảm ứng CYP2C19 hoặc CYP3A4 (như rifampin) có thể gây giảm nồng độ omeprazol huyết thanh. St. John's wort làm giảm tiếp xúc toàn thân của omeprazol đối với nhóm người có men chuyển hóa kém và nhóm người có men chuyển hóa rộng CYP2C19. Tránh dùng đồng thời St. John's wort hoặc rifampin với omeprazol.
 - Không dùng đồng thời với các thuốc ức chế bơm proton và atazanavir vì làm giảm đáng kể nồng độ atazanavir trong huyết tương dẫn đến làm giảm hiệu quả điều trị.
 - pH dạ dày tăng trong điều trị bằng omeprazol có thể làm thay đổi sự hấp thu của thuốc kháng retrovirus. Nồng độ atazanavir và nelfinavir trong huyết thanh giảm khi dùng chung với omeprazol. Do đó không dùng đồng thời omeprazol với các thuốc như atazanavir và nelfinavir. Nồng độ saquinavir trong huyết thanh tăng đã được báo cáo khi dùng chung với omeprazol. Cần nhắc giảm liều saquinavir dựa vào sự an toàn cho từng bệnh nhân.
 - Chống chỉ định dùng chung clarithromycin vì có thể dẫn đến phản ứng phụ nghiêm trọng.
 - Omeprazol là chất ức chế CYP2C19. Clopidogrel được chuyển hóa thành chất chuyển hóa có hoạt tính một phần bởi CYP2C19. Dùng đồng thời với omeprazol làm giảm nồng độ trong huyết tương các chất chuyển hóa có hoạt tính của clopidogrel và giảm ức chế tiểu cầu. Tránh dùng đồng thời ZUSTAF 40 với clopidogrel. Khi dùng ZUSTAF 40, cần nhắc thay thế liệu pháp chống tiểu cầu khác.
 - Dùng đồng thời omeprazol và tacrolimus có thể làm tăng nồng độ tacrolimus trong huyết thanh.
 - Thuốc gây giảm độ axit dạ dày dẫn đến tăng sản các tế bào giống như enterochromaffin (tế bào ECL) và làm tăng nồng độ chromogranin A (CgA) trong huyết thanh, điều này ảnh hưởng đến chẩn đoán các khối u thần kinh nội tiết.



- Dùng đồng thời PPI và methotrexat (chủ yếu ở liều cao) có thể gây tăng cao và kéo dài nồng độ methotrexat và/ hoặc chất chuyển hóa hydroxymethotrexat.

10. TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC:

- Các phản ứng phụ nghiêm trọng đã được mô tả trong mục cảnh báo và thận trọng như sau: Viêm thận kẽ cấp tính, tiêu chảy do *Clostridium difficile*, gãy xương, lupus ban đỏ ở da và hệ thống, thiếu hụt cyanocobalamin, hạ magiê máu, polyp tuyến đáy vị.
- * **Dữ liệu từ các thử nghiệm lâm sàng:** Vì các thử nghiệm lâm sàng được thực hiện dưới các điều kiện khác nhau, tỷ lệ phản ứng phụ trong các thử nghiệm lâm sàng của một thuốc không thể so sánh trực tiếp với tỷ lệ trong các thử nghiệm lâm sàng của loại thuốc khác và có thể không phản ánh tỷ lệ trên thực tế.
 - Trong thử nghiệm lâm sàng trên 465 bệnh nhân ở Mỹ dùng omeprazol, 2.631 bệnh nhân và các đối tượng trên thế giới dùng omeprazol, các phản ứng phụ được báo cáo xảy ra ở tỷ lệ $\geq 1\%$ là: Đau đầu, tiêu chảy, đau bụng, buồn nôn, nhiễm khuẩn đường hô hấp trên, chóng mặt, nôn mửa, phát ban, táo bón, ho, suy nhược, đau lưng, đầy hơi, chứng trào ngược axit, đau đầu.
 - Trong thử nghiệm lâm sàng có kiểm soát trên 178 bệnh nhân trong tình trạng nguy cấp dùng omeprazol 40mg/ ngày trong 14 ngày, các phản ứng phụ xảy ra ở tỷ lệ $\geq 3\%$ như sau:
 - + Hệ thống máu và bạch huyết: Thiếu máu, thiếu máu trầm trọng hơn, giảm tiểu cầu.
 - + Rối loạn tim: Rung tâm nhĩ, nhịp tim chậm, nhịp tim nhanh trên thất, nhịp tim nhanh, nhịp tim nhanh thất.
 - + Rối loạn tiêu hóa: Táo bón, tiêu chảy, giảm khả năng vận động dạ dày.
 - + Rối loạn tổng quát và tại chỗ: Sốt cao, phù,
 - + Nhiễm khuẩn và nhiễm ký sinh trùng: Nhiễm nấm *Candida*, nhiễm *Candida* ở miệng, nhiễm khuẩn, nhiễm khuẩn đường tiết niệu.
 - + Khảo sát: Xét nghiệm chức năng gan bất thường.
 - + Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng: Tăng lưu lượng máu, tăng đường huyết, tăng kali máu, tăng natri máu, hạ canxi máu, hạ đường huyết, hạ kali máu, hạ magiê máu, hạ natri máu, hạ photphat máu.
 - + Rối loạn tâm thần: Kích động.
 - + Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất: Hội chứng suy hô hấp cấp tính, viêm phổi bệnh viện, tràn khí màng phổi, suy hô hấp.
 - + Rối loạn da và mô dưới da: Loét tư thế nằm, phát ban.
 - + Rối loạn mạch: Tăng huyết áp, hạ huyết áp.
 - * **Dữ liệu sau khi thuốc lưu hành trên thị trường:** Không thể ước tính tần suất xuất hiện hoặc thiết lập mối quan hệ nhân quả với việc sử dụng omeprazol.
 - Toàn thân: Phản ứng quá mẫn bao gồm phản ứng phản vệ, sốc phản vệ, phù mạch, co thắt phế quản, viêm thận kẽ, nổi mề đay, sốt, đau, mệt mỏi, khó chịu và lupus ban đỏ hệ thống.
 - Tim mạch: Đau ngực hoặc đau thắt ngực, nhịp tim nhanh, nhịp tim chậm, đánh trống ngực, huyết áp cao và phù ngoại biên.
 - Tiêu hóa: Viêm tụy (một số gây tử vong), biếng ăn, kích thích ruột kết, đầy hơi, phân đổi màu, nhiễm *Candida* thực quản, teo niêm mạc lưỡi, khô miệng, viêm miệng, sung bụng và polyp tuyến đáy vị. U carcinoid dạ dày tá tràng đã được báo cáo ở những bệnh nhân có hội chứng Zollinger-Ellison điều trị lâu dài với omeprazol.
 - Gan: Nhẹ và hiếm khi có sự tăng rõ rệt của các xét nghiệm chức năng gan [ALT (SGPT), AST (SGOT), - glutamyl transpeptidase, phosphatase kiềm và bilirubin (vàng da)]. Trong một số ít trường hợp, bệnh gan đã xảy ra bao gồm viêm tế bào gan, ứ mật, hoặc viêm gan hỗn hợp, hoại tử gan (một số gây tử vong), suy gan (một số gây tử vong) và bệnh não do gan.
 - Nhiễm khuẩn và nhiễm ký sinh trùng: Tiêu chảy liên quan đến *Clostridium difficile*.
 - Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng: Hạ natri máu, hạ đường huyết, hạ magiê máu và tăng cân.
 - Cơ xương khớp: Chuột rút, đau cơ, yếu cơ, đau khớp, gãy xương và đau chân.

- Hệ thần kinh/ tâm thần: Rối loạn tâm thần bao gồm trầm cảm, kích động, hưng hăng, ảo giác, lơ lửng, mất ngủ, căng thẳng, run rẩy, thờ ơ, buồn ngủ, lo âu, bất thường về giác mẫn, chóng mặt, dị cảm và rối loạn cảm giác nửa mặt.
- Hô hấp: Chảy máu cam, đau họng.
- Da: Các phản ứng da tổng quát nghiêm trọng bao gồm hội chứng hoại tử da nhiễm độc (TEN), một số từ vong), hội chứng Stevens - Johnson, lupus ban đỏ da và hồng ban đa dạng, ban xuất huyết và/ hoặc đốm xuất huyết (một số bị khi tái sử dụng hay tăng liều thuốc), viêm da, nổi mẩn ngứa, phù mạch, ngứa, nhạy cảm với ánh sáng, rụng tóc, da khô và tăng tiết mồ hôi.
- Cảm giác đặc biệt: ù tai, rối loạn vị giác.
- Mắt: Mờ mắt, kích ứng mắt, hội chứng khô mắt, teo thần kinh thị giác, bệnh thần kinh thị giác do thiếu máu cục bộ phía trước, viêm dây thần kinh thị giác và song thị.
- Niệu sinh dục: Viêm thận mô kẽ (một số bệnh nhân có kết quả dương tính khi tái sử dụng hay tăng liều thuốc), nhiễm khuẩn đường tiết niệu, mù trong nước tiểu khi soi hiển vi, tần suất tiết niệu, creatinin huyết tương cao, protein niệu, tiểu máu, bệnh đái đường, đau tinh hoàn và chứng to vô đàn ông.
- Huyết học: Hiếm gặp giảm toàn thể huyết cầu, mất bạch cầu hạt (một số từ vong), giảm tiểu cầu, giảm bạch cầu trung tính, giảm bạch cầu, thiếu máu, tăng bạch cầu và thiếu máu tan máu.
- Tỷ lệ mắc các phản ứng phụ trên lâm sàng ở bệnh nhân trên 65 tuổi tương tự như ở bệnh nhân từ 65 tuổi trở xuống.
- Các phản ứng phụ bổ sung có thể do natri bicarbonat gây ra bao gồm nhiễm kiềm do chuyển hóa, co giật và co cứng.

11. QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ:

- Các báo cáo quá liều omeprazol ở người đã ghi nhận khoảng liều dao động lên tới 2400mg (gấp 120 lần liều khuyến cáo thông thường). Các biểu hiện gồm sự nhầm lẫn, buồn ngủ, mờ mắt, nhịp tim nhanh, buồn nôn, nôn, toát mồ hôi, đỏ bừng, nhức đầu, khô miệng và các phản ứng phụ khác giống như phản ứng đã gặp theo dữ liệu lâm sàng. Các triệu chứng thoáng qua và không có hậu quả lâm sàng nghiêm trọng nào được báo cáo khi chỉ dùng omeprazol. Không có thuốc giải độc đặc hiệu cho quá liều omeprazol. Omeprazol ái lực cao với protein và do đó, không dễ thẩm tách. Trong trường hợp quá liều, điều trị triệu chứng và hỗ trợ.
- Uống liều đơn omeprazol 1350, 1339 và 1200 mg/ kg gây tử vong tương ứng cho chuột nhắt, chuột cống và chó, kèm những biểu hiện an thần, sa mí mắt, run, co giật và giảm hoạt động, nhiệt độ cơ thể và nhịp hô hấp và tăng độ sâu 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:

- **Nhóm dược lý:** Chống loét dạ dày tá tràng, ức chế bơm proton.
- **Mã ATC:** A02BC01
- * **Cơ chế tác động:**
 - Omeprazol thuộc nhóm các hợp chất chống bài tiết, các benzimidazol đã gắn các nhóm thế, không biểu hiện các đặc tính kháng cholinergic hoặc kháng histamin H₂, nhưng ức chế tiết axit dạ dày do ức chế đặc hiệu hệ thống enzym H⁺/K⁺ ATPase ở bề mặt tiết của tế bào thành dạ dày. Vì hệ thống enzym này được coi là bơm axit (proton) trong niêm mạc dạ dày, omeprazol có các đặc tính như một chất ức chế bơm axit dạ dày. Tác động này phụ thuộc vào liều dùng và dẫn đến ức chế cả sự tiết axit cơ bản lẫn tiết axit do kích thích, bất kể tác nhân kích thích nào.
 - Omeprazol không ổn định với axit và do đó nhanh chóng bị suy yếu bởi axit dạ dày. ZUSTAFA 40 là thuốc bột pha hỗn dịch uống có công thức phóng thích hoạt chất ngay lập tức trong đó có chứa sodium bicarbonat làm tăng độ pH dạ dày do đó bảo vệ hiệu quả điều trị của omeprazol.
- * **Dược lực học:**
 - **Tác động trên các tế bào giống như enterochromaffin (ECL):** Trong các nghiên cứu gây ung thư 24 tháng ở chuột, có sự tăng đáng kể khối u carcinoid dạ dày và tăng sản tế bào ECL có liên quan đến liều dùng đã được tìm thấy ở cả chuột đực, chuột cái, chuột bị cắt bỏ dạ dày hoặc điều trị lâu dài với các thuốc ức chế bơm proton khác hoặc liều cao chất đối kháng thụ thể H₂. Các mẫu sinh thiết dạ dày của con người thu được từ hơn 3000 bệnh nhân được điều trị bằng 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 carcinoid tế bào ECL, loét nền, hoặc tổn thương được tìm thấy ở những bệnh nhân này. Các nghiên cứu này không đủ để loại trừ khả năng ảnh hưởng của việc điều trị lâu dài của omeprazol đối với sự phát triển của bất kỳ tình trạng tiền ác tính hoặc ác tính nào.

- **Tác động trên gastrin huyết thanh:** Nghiên cứu hơn 200 bệnh nhân, nồng độ gastrin huyết thanh tăng lên trong 1 – 2 tuần đầu tiên dùng liều điều trị omeprazol 1 lần mỗi ngày song song với sự ức chế tiết axit. Điều trị tiếp tục không làm tăng thêm gastrin huyết thanh. So sánh với các chất đối kháng thụ thể histamin H₂, 20 mg omeprazol gây ra mức tăng trung bình cao hơn. Thường thì mức gastrin trở lại mức ban đầu trong vòng 1-2 tuần sau khi ngừng điều trị. Tăng gastrin gây tăng sản tế bào giống như enterochromaffin và tăng nồng độ Chromogranin A (CgA) trong huyết thanh. Tăng mức CgA 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:**
 - + Tác dụng toàn thân của omeprazol trên hệ thần kinh trung ương, hệ tim mạch và hô hấp cho đến nay chưa được phát hiện. Uống liều 30 hoặc 40 mg omeprazol trong 2-4 tuần không ảnh hưởng đến chức năng tuyến giáp, chuyển hóa carbohydrat, hoặc nồng độ tuần hoàn hormon tuyến cận giáp, cortisol, estradiol, testosterone, prolactin, cholecystokinin hoặc secretin.
 - + Không có tác dụng làm trống dạ dày sau 1 bữa ăn thử nghiệm dùng một liều duy nhất omeprazol 90 mg. Ở các đối tượng khỏe mạnh, tiêm 1 liều duy nhất omeprazol (0,35 mg/ kg) không ảnh hưởng đến sự tiết yếu tố nội tại. Không có tác dụng toàn thân phụ thuộc vào liều trên sự sản xuất pepsin cơ bản hoặc bị kích thích ở người. Tuy nhiên, khi pH bên trong dạ dày được duy trì ở mức 4.0 hoặc cao hơn, sản lượng pepsin cơ bản thấp và hoạt tính pepsin giảm.
 - + Omeprazol dùng trong 14 ngày ở các đối tượng khỏe mạnh tạo ra sự gia tăng đáng kể lượng vi khuẩn sống bên trong dạ dày. Tất cả các thay đổi được phục hồi trong vòng 3 ngày sau khi ngừng điều trị.
 - + Không có tác động đáng kể về mặt lâm sàng trên niêm mạc Barrett bằng liệu pháp chống tiết dịch. Không có sự khác biệt đáng kể giữa các nhóm điều trị phát triển loạn sản ở niêm mạc Barrett và không có bệnh nhân nào phát triển ung thư biểu mô thực quản trong khi điều trị. Không có sự khác biệt đáng kể giữa các nhóm điều trị trong sự phát triển của tăng sản tế bào ECL, viêm dạ dày teo thân vị, dị sản thân vị - ruột, hoặc polyp ruột kết vượt quá đường kính 3 mm.

13. ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC:

* **Hấp thu:**

- Khi sử dụng omeprazol dạng hỗn dịch uống và viên nang lúc dạ dày trống 1 giờ trước bữa ăn, sự hấp thụ omeprazol nhanh, với nồng độ đỉnh trung bình trong huyết tương (% CV) của omeprazol lần lượt là 1954 ng/ ml (33%), 1526 ng/ ml (49%) và thời gian đạt đỉnh khoảng 30 phút (khoảng 10-90 phút) sau khi dùng liều đơn hoặc liều lặp lại. Sinh khả dụng tuyệt đối của ZUSTAFA 40 là khoảng 30-40%, do phần lớn chuyển hóa trước hệ thống.
 - Nồng độ đỉnh của omeprazol trong huyết tương xấp xỉ với tỷ lệ liều dùng từ 20-40 mg, nhưng AUC trung bình lớn hơn (tăng gấp 2 lần) khi dùng liều đôi tới 40 mg. Sinh khả dụng của omeprazol tăng khi dùng liều lặp lại.
 - Dùng omeprazol 1 giờ sau bữa ăn, AUC omeprazol giảm khoảng 24% so với dùng 1 giờ trước bữa ăn.
- #### * **Phân bố:** Khoảng 95% omeprazol liên kết với protein huyết tương.
- #### * **Chuyển hóa:** Phần lớn liều dùng (khoảng 77%) được thải trừ trong nước tiểu ở dạng chất chuyển hóa (ít nhất 6 chất). Phần còn lại được thải trừ trong phân. Những chất chuyển hóa này có rất ít hoặc không có hoạt tính chống tiết.
- #### * **Thải trừ:**
- Một ít thuốc (nếu có) ở dạng không thay đổi được bài tiết trong nước tiểu. Ở người khỏe mạnh, thời gian bán thải trung bình của omeprazol trong huyết tương khoảng 1 giờ (từ 0,4 - 3,2 giờ) và độ thanh thải toàn thân là 500-600 ml/ phút.

- Giảm sự có mặt chất chuyển hóa có hoạt tính của clopidogrel khi dùng đồng thời clopidogrel và omeprazol.
- Dùng đồng thời omeprazol với mycophenolat mofetil (MMF) dẫn đến giảm C_{max} và AUC của MMF.
- **Đối tượng đặc biệt:**
 - + Người cao tuổi: Độ thải trừ omeprazol giảm và sinh khả dụng tăng ở người cao tuổi. Độ thanh thải huyết tương và thời gian bán thải trong huyết tương tương tự như với người trẻ khỏe mạnh.
 - + Trẻ em: Dược động học của omeprazol chưa được nghiên cứu ở bệnh nhân < 18 tuổi.
 - + Giới tính: Sự khác biệt trong hấp thụ hoặc thải trừ omeprazol giữa nam và nữ chưa được đề cập.
 - + Suy gan: Ở những bệnh nhân bị bệnh gan mạn tính, chuyển hóa bước đầu giảm, sinh khả dụng của omeprazol tăng, thời gian bán thải huyết tương trung bình tăng và độ thanh thải huyết tương giảm. Cần nhắc giảm liều, đặc biệt là khi chỉ định dùng duy trì sau chữa lành viêm thực quản có bào mòn ở bệnh nhân suy gan.
 - + Suy thận: Ở bệnh nhân bị suy thận mạn tính, việc phân bố omeprazol giống với đối tượng khỏe mạnh, mặc dù có sự gia tăng nhẹ về sinh khả dụng. Vì thải trừ qua nước tiểu là đường thải trừ chính của các chất chuyển hóa omeprazol, sự loại bỏ của chúng chậm lại theo tỷ lệ giảm độ thanh thải creatinin. Không cần giảm liều ở bệnh nhân suy thận.
 - + Người châu Á: AUC tăng khoảng 4 lần đã được ghi nhận ở người châu Á so với người da trắng. Cần nhắc giảm liều, đặc biệt là khi chỉ định dùng duy trì sau chữa lành viêm thực quản có bào mòn ở người châu Á.

14. **QUY CÁCH ĐÓNG GÓI:** Gói 3g – Hộp 30 gói.

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

Điều kiện bảo quản: Nhiệt độ không quá 30 °C, tránh ánh sáng và ẩm.

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

Tiêu chuẩn chất lượng: TCCS.

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



CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM VÀ SINH HỌC Y TẾ
Lô III - 18 đường 13, KCN Tân Bình, Q. Tân Phú, TP. Hồ Chí Minh

Hà Nội, ngày 27 tháng 5 năm 2021

Đại diện cơ sở đăng ký



GIÁM ĐỐC
Khuất Tuấn Tứ