



## 【孕妇及哺乳期妇女用药】

孕妇：尚无本品在孕妇中实施的充分且控制良好的对照研究。现有的流行病学数据未能证明妊娠早期使用奥美拉唑会增加重大先天致畸风险或导致其他不良妊娠结果。由于在大鼠研究中观察到高剂量奥美拉唑对发育中的骨骼具有影响，因此只有对胎儿的潜在获益大于潜在风险时才应在妊娠期间使用本品。

哺乳期：奥美拉唑可被分泌入乳汁，但尚无奥美拉唑对母乳喂养婴儿或对泌乳量影响的临床数据。在考虑母乳喂养对婴儿发育和健康的同时，应衡量母亲对本品的临床需求以及本品或母体基础疾病对母乳喂养婴儿的潜在不利影响。只有在获益大于潜在风险时可使用本品。

【儿童用药】国内未进行该项试验且无可靠参考文献。

【老年用药】老年患者无需调整剂量。

## 【药物相互作用】

### 1. 奥美拉唑对其他活性物质药代动力学的影响

#### (1) pH依赖性吸收的活性物质：

在奥美拉唑治疗期间，胃酸降低可能会促进或抑制呈pH依赖性吸收的活性物质的吸收。

#### 奈非那那、阿扎那那：

与奥美拉唑联用时，奈非那那和阿扎那那的血药浓度会降低。

禁止联合使用奥美拉唑与奈非那那。联用奥美拉唑（40mg，每日一次）使奈非那那平均暴露量减少约40%，药理学活性代谢产物的平均暴露量下降约75%-90%。相互作用还包括对CYP2C19的抑制作用。

不推荐联合使用奥美拉唑和阿扎那那。在健康志愿者中，联合使用奥美拉唑（40mg，每天一次）和阿扎那那300mg/利托那那100mg，使阿扎那那的暴露量减少75%。阿扎那那剂量增加至400mg不能补偿奥美拉唑对阿扎那那暴露量的影响。在健康志愿者中，与使用阿扎那那300mg/利托那那100mg（每天一次）相比，联合使用奥美拉唑（20mg，每天一次）和阿扎那那400mg/利托那那100mg，使阿扎那那的暴露量减少大约30%。

健康受试者同时服用奥美拉唑（20mg，每日一次）与地高辛，导致地高辛生物利用度升高10%。很少报道地高辛毒性。但是，老年患者给予高剂量奥美拉唑时应谨慎。如果必须联合使用，应该加强对地高辛的治疗药物监测。

#### 氟吡格蕾：

健康受试者中的研究结果显示，氟吡格蕾（300mg负荷剂量/75mg日维持剂量）和奥美拉唑（每日80mg口服）之间的药代动力学（PK）/药效学（PD）相互作用，导致氟吡格蕾活性代谢产物的暴露量平均下降46%，并导致血小板聚集的最大抑制作用（ADP诱导）平均下降16%。关于奥美拉唑和氟吡格蕾PK/PD相互作用在重大心血管事件的临床意义。观察性研究和临床研究有不一致的数据报告。应避免同时使用奥美拉唑和氟吡格蕾。

#### 其他药物：

与奥美拉唑联用，泊沙康唑、厄洛替尼、酮康唑和伊曲康唑的吸收显著降低，可能会影响其临床疗效。应避免本品联合使用泊沙康唑、厄洛替尼等。

#### (2) 经CYP2C19代谢的活性物质：

奥美拉唑是一种中等强度的CYP2C19抑制剂，CYP2C19为奥美拉唑的主要代谢酶。因此，合并使用同样经由CYP2C19代谢的活性物质会降低其代谢，进而使这些物质的全身暴露量升高。此类药物包括-环法林和其它维生素K拮抗剂、西洛他唑、地西洋和苯妥英。

#### 西洛他唑：

在一项交叉研究中，健康受试者接受40mg剂量的奥美拉唑，使西洛他唑的Oma<sub>x</sub>和AUC分别增加了18%和26%，其中一种活性代谢物分别增加了29%和69%。

#### 苯妥英：

在开始奥美拉唑治疗后的前两周内，建议监测苯妥英血药浓度。如果进行苯妥英剂量调整，则在结束奥美拉唑治疗后监测并进一步调整剂量。

#### (3) 未知机制

##### 沙奎那那：

奥美拉唑与沙奎那那/利托那那联用导致沙奎那那的血药浓度升高大约70%，与HIV感染患者的良好耐受性相关。

##### 他克莫司：

合用奥美拉唑可使他克莫司的血药浓度升高。应加强对他克莫司浓度以及肾功能（肌酐清除率）的监测，必要时调整他克莫司的剂量。

##### 伊索硝唑：

据报道，与质子泵抑制剂合用药物时，部分患者甲氧蝶呤水平增加。给予高剂量的甲氧蝶呤时，可以暂时暂停使用奥美拉唑。

## 2. 其他活性物质对奥美拉唑药代动力学的影响

### (1) CYP2C19和/或CYP3A4抑制剂：

由于奥美拉唑通过CYP2C19和CYP3A4代谢，已知可抑制CYP2C19或CYP3A4的活性物质（如克拉霉素和伏立康唑）可能降低奥美拉唑的代谢速率，进而导致奥美拉唑血药浓度升高。合用伏立康唑可使奥美拉唑的暴露量至少翻倍。由于高剂量奥美拉唑具有良好耐受性，一般无需调整奥美拉唑剂量。但是，对于重度肝功能损害患者，如果需长期使用，应考虑调整剂量。

### (2) CYP2C19和/或CYP3A4诱导剂：

已知可诱导CYP2C19和/或CYP3A4的活性物质（如利福平和圣约翰草）可使奥美拉唑代谢速率增加，进而导致奥美拉唑血药浓度降低。

## 【药物过量】

奥美拉唑药物过量对人体影响的信息有限。有文献报道高达560mg的剂量，偶有单次口服剂量达2400mg（该剂量是临床常规推荐剂量120倍）的报道。奥美拉唑药物过量的临床表现非特异性大，包括恶心、呕吐、头晕、腹痛、腹泻、头痛、淡漠、抑郁、意识模糊、嗜睡、视力模糊、心动过速、口干、面红、口干等。描述的症状均为一过性。未收到严重临床病例的报告。剂量增加，清除率（一级药代动力学）保持不变。目前尚无已知针对奥美拉唑过量的特定解毒剂。由于奥美拉唑在体内与血浆蛋白广泛结合，因此，过量的奥美拉唑不容易通过透析清除。如果发生药物过量，应当给予对症治疗和支持性治疗。

## 【临床药理】

### 药代动力学

#### 1. 吸收

奥美拉唑和奥美拉唑镁不溶解，因此以胶囊或片剂中的肠溶包衣颗粒形式口服给药。奥美拉唑吸收快，给药后约1-2小时观察到血浆浓度的峰值。奥美拉唑在小肠中吸收，通常在3-6小时内被完全吸收。同时摄入食物对其生物利用度无影响。单次口服奥美拉唑的全身利用度（生物利用度）约为40%，每日一次重复给药后，生物利用度增加至约60%。

#### 2. 分布

健康受试者的表观分布容积约为0.3 l/kg体重。奥美拉唑血浆蛋白结合率97%。

#### 3. 生物转化

奥美拉唑完全由细胞色素P450系统（CYP）代谢，其代谢主要部分取决于多态性

表达的CYP2C19。其负性形成血药中的主要代谢产物经基奥美拉唑。其余部分取决于另一个特异性亚型CYP3A4，负责生成奥美拉唑酮。由于奥美拉唑与CYP2C19具有高亲和力和，其与CYP2C19的其他底物存在竞争性抑制和药物相互作用的可能性。但是，由于3H-CYP3A4的亲和力和低，奥美拉唑不会潜在抑制其他CYP3A4的代谢。另外，奥美拉唑对主要亚型CYP2C19无抑制作用。

大约3%的高加索人群和15%-20%的亚洲人群缺乏功能性CYP2C19酶，被称为慢代谢者。在此类人群中，奥美拉唑的代谢率可能主要通过CYP3A4催化。奥美拉唑20mg剂量每日一次重复给药后，慢代谢者的平均AUC比具有功能性CYP2C19酶（快代谢者）的受试者大约高5-10倍，平均血药达峰浓度也高达3至5倍。上述结果对奥美拉唑的剂量选择无影响。

#### 4. 排泄

单次和每日一次重复给药后，奥美拉唑的血浆清除半衰期通常短于1小时。不同剂量的奥美拉唑从血浆中完全消除，每日一次给药期间无蓄积趋势。几乎80%的口服剂量的奥美拉唑以代谢产物的形式在尿液中排泄，其余由胆汁分泌后从粪便排泄。

#### 5. 线性/非线性

奥美拉唑的AUC随着重复给药而增加。这种增加具有剂量依赖性，在重复给药后剂量-AUC呈非线性关系。上述时间和剂量依赖性很可能是由奥美拉唑或其代谢产物（例如酮）对CYP2C19的抑制作用导致首次消除和全身清除率降低所致。未发现代谢物对胃酸分泌有任何影响。

## 【药理毒理】

奥美拉唑为苯咪唑啉唑类化合物，通过特异性地抑制胃壁细胞H<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>ATP酶系统而阻断胃酸分泌的最后步骤。该作用是剂量依赖性，并可使基础胃酸分泌和刺激状态下的胃酸分泌均受到抑制。

### 微生物学

奥美拉唑与克拉霉素二联用药，或奥美拉唑、克拉霉素与阿莫西林三联用药，体外试验以及临床上对大多数幽门螺杆菌有效。

### 毒理研究

#### 遗传毒性：

奥美拉唑 Ames 试验、小鼠淋巴瘤细胞试验和大鼠肝细胞DNA损伤试验结果阴性。人体外淋巴细胞染色体畸变试验、2次小鼠微核试验的第1次和在体外小鼠骨髓细胞染色体试验结果均为阴性。

#### 生殖毒性：

大鼠经口给予奥美拉唑138mg/kg/天（按体表面积计算，约为人口服剂量40mg的34倍），其生育力和生殖行为未见明显异常。

妊娠大鼠经口给予奥美拉唑138mg/kg/天（按体表面积计算，约为人口服剂量40mg的34倍），妊娠大鼠经口给予69mg/kg/天（按体表面积计算，约为人口服剂量40mg的34倍），未发现奥美拉唑有潜在致畸作用。

家兔给予奥美拉唑6.9-69.1mg/kg/天（按体表面积计算，约为人口服剂量40mg的3.4-34倍），可见剂量依赖性的胚胎死亡、吸收和产仔率升高。

亲代大鼠给予奥美拉唑13.8-138.0mg/kg/天（按体表面积计算，约为人口服剂量40mg的3.4-34倍），子代可见剂量依赖性的胚胎/胎仔毒性（出生后发生发育毒性、致毒性）。

大鼠两项2年致癌性试验中，奥美拉唑剂量为1.7、3.4、13.8、44.0和140.8 mg/kg/天（按体表面积计算，约为人口服剂量40mg的3.4-34倍），雄性与雌性动物中均观察到剂量依赖性胃腺肠癌（ECL细胞类型；其中雌性动物的发生率明显高于雄性动物，雌性动物中奥美拉唑的血药浓度高于雄性动物，胃类癌在未给药动物中很少出现，而雄性动物和雌性动物均出现ECL细胞增生。

另一项试验中，雌性大鼠连续1年给予奥美拉唑13.8mg/kg/天（按体表面积计算，约为人口服剂量40mg的3.4倍），之后停药1年，未发生癌产生。但大鼠给药1年时，出现与药物相关的ECL细胞增生（给药组94%，对照组10%），第二年时给药组与对照组之间的差异缩小，但给药组ECL细胞增生的发生率仍较高（46%/26%）。1只大鼠（2%）出现胃腺癌，而在给药2年时雄性与雌性大鼠中均未见发生。从历史资料来看，该种大鼠未见发生类似肿瘤的危险，由于仅从这一，其意义难以判断。

在一项SD大鼠52周慢性试验中，奥美拉唑剂量为0.4、2、16mg/kg/天（按体表面积计算，约为人口服剂量40mg的0.1-3.9倍），少量雌性动物发生淋巴瘤形细胞瘤，而雌性动物中未见发生。在SD大鼠2年致癌性试验中，最高剂量140.8mg/kg/天（按体表面积计算，约为人口服剂量40mg的34倍），雄性动物与雌性动物中均未见淋巴瘤细胞瘤。

奥美拉唑小鼠78周致癌性试验中，未见肿瘤发生率增加，但该试验结果不明确。

p53 (+/-) 转基因小鼠26周致癌性试验结果阴性。

#### 幼年动物试验：

幼年大鼠给予艾司奥美拉唑镁，剂量为70-280mg/kg/天（按体表面积计算，约为人口服剂量40mg的17-68倍），从出生后第7天至35天连续给药28天，恢复期14天。结果可见，最高剂量组死亡动物数量增加。此外，140mg/kg/天（按体表面积计算，约为人口服剂量40mg的34倍）及更高剂量下，可见动物体重及体重增量降低，股骨重量减轻和长度缩短，并影响总体生长。

艾司奥美拉唑在等摩尔剂量下进行上述试验，可见类似结果。

#### 【贮藏】

#### 【包装】

1. 口服固体药用高密度聚乙烯瓶（内含干燥剂），14粒/瓶，1瓶/盒。

#### 【有效期】

#### 【执行标准】

#### 【批准文号】

#### 【药品上市许可持有人】

名称：桂林华信制药有限公司  
注册地址：广西桂林灵川县灵川镇北街一街89号  
邮政编码：541299  
联系电话：0773-6817728  
传真：0773-6817728

## 【生产企业】

企业名称：桂林华信制药有限公司  
生产地址：广西桂林灵川县灵川镇北街一街89号  
邮政编码：541299  
联系电话：0773-6817728  
传真：0773-6817728

如有问题可与生产企业直接联系