

HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

Rx - Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

RAPEED 20
(Viên nén bao tan trong ruột rabeprazol natri 20 mg)

Để xa tầm tay trẻ em

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.
Hỏi bác sĩ hoặc dược sĩ để biết thêm thông tin chi tiết.

THÀNH PHẦN CÔNG THỨC

Mỗi viên nén bao tan trong ruột chứa:

Thành phần hoạt chất: Rabeprazol natri 20 mg

Thành phần tá dược: Mannitol (Pearlitol 160C), crospovidon (XL-10), magnesi oxyd light, hydroxy propyl cellulose (LF), natri stearyl fumarat, magnesi stearat, ethyl cellulose (Ethocel 7CPS), crospovidon (INF-10), hypromellose phthalat (HP55S), sáp carnauba (SP63P), monoglycerid diacetyl hóa (MYVACET), Opadry II Yellow 85G82757, Opacode S-1-17823 Black.

DẠNG BẢO CHẾ

Viên nén bao tan trong ruột.

Mô tả: Viên nén bao tan trong ruột hình tròn, màu vàng, hai mặt lõm, một mặt có in số "20" màu đen.

CHỈ ĐỊNH

Chữa lành các trường hợp bào mòn hoặc loét do GERD ở người lớn

Rabeprazol được chỉ định trong điều trị ngắn hạn (4-8 tuần) làm lành các vết loét hoặc bào mòn trong bệnh trào ngược dạ dày thực quản. Ở những bệnh nhân không được chữa lành sau 8 tuần điều trị, nên cân nhắc việc sử dụng rabeprazol thêm 8 tuần nữa.

Điều trị duy trì trong chữa lành các vết loét hoặc bào mòn do GERD ở người lớn

Rabeprazol được chỉ định để điều trị duy trì trong chữa lành và làm giảm các triệu chứng ợ nóng ở bệnh nhân bị loét hoặc bào mòn trong bệnh dạ dày thực quản. Các nghiên cứu được kiểm soát kéo dài không quá 12 tháng.

Điều trị triệu chứng GERD ở người lớn

Rabeprazol được chỉ định điều trị các cơn ợ nóng vào ban ngày và ban đêm và các triệu chứng khác có liên quan đến bệnh GERD ở người lớn trong 4 tuần.

Chữa lành loét tá tràng ở người lớn

Rabeprazol được chỉ định trong điều trị ngắn hạn (tên đến 4 tuần) trong điều trị làm lành và giảm triệu chứng toàn thân của loét tá tràng. Hầu hết bệnh nhân được chữa lành trong vòng 4 tuần.

Loại bỏ Helicobacter pylori để ngăn ngừa tái phát loét tá tràng ở người lớn

Rabeprazol kết hợp với amoxicillin và clarithromycin trong phác đồ 3 thuốc được chỉ định để điều trị ở bệnh nhân nhiễm Helicobacter pylori và bệnh loét tá tràng (đang hoạt động hoặc có tiền sử trong vòng 5 năm) để loại bỏ Helicobacter pylori. Loại bỏ Helicobacter pylori cho thấy giảm thiểu nguy cơ tái phát loét tá tràng.

Ở bệnh nhân thất bại điều trị, nên thực hiện kiểm tra sự nhạy cảm của vi khuẩn. Nếu có sự đề kháng với clarithromycin hoặc không thực hiện được test kiểm tra sự nhạy cảm, nên sử dụng phác đồ khác thay thế.

Điều trị các trường hợp tăng tiết acid bệnh lý, bao gồm hội chứng Zollinger-Ellison ở người lớn

Rabeprazol được chỉ định trong điều trị dài hạn các trường hợp tăng tiết acid, bao gồm hội chứng Zollinger-Ellison.

Điều trị ngắn hạn các triệu chứng bệnh GERD ở trẻ vị thành niên (trên 12 tuổi)

Rabeprazol được chỉ định để điều trị triệu chứng bệnh GERD ở trẻ vị thành niên trên 12 tuổi trong 8 tuần.

Điều trị bệnh GERD ở trẻ em từ 1-11 tuổi

Rabeprazol được chỉ định để điều trị bệnh GERD ở trẻ em từ 1-11 tuổi trong 12 tuần.

LIỀU DÙNG VÀ CÁCH DÙNG

Chữa lành các trường hợp bào mòn hoặc loét do GERD ở người lớn

Liều khuyến cáo: 20 mg x 1 lần mỗi ngày, trong 4-8 tuần. Ở bệnh nhân không được chữa lành sau 8 tuần điều trị, nên cân nhắc việc tiếp tục sử dụng liều như trên trong 8 tuần nữa.

Điều trị duy trì trong chữa lành các vết loét hoặc bào mòn do GERD ở người lớn

Liều khuyến cáo: 20 mg x 1 lần mỗi ngày. Các nghiên cứu được kiểm soát kéo dài không quá 12 tháng.

Điều trị triệu chứng trong GERD ở người lớn

Liều khuyến cáo: 20 mg x 1 lần mỗi ngày, trong 4 tuần. Nếu triệu chứng vẫn không hết, nên cân nhắc việc tiếp tục sử dụng thuốc.

Chữa lành loét tá tràng ở người lớn

Liều khuyến cáo: 20 mg x 1 lần mỗi ngày sau bữa sáng, trong 4 tuần. Hầu hết bệnh nhân đều được chữa lành vết loét trong 4 tuần, một lượng nhỏ bệnh nhân cần điều trị tiếp tục để chữa lành vết loét.

Loại bỏ Helicobacter pylori để ngăn ngừa tái phát loét tá tràng ở người lớn

Phác đồ điều trị 3 thuốc

Thuốc	Liều lượng	Tần suất
Rabeprazol natri	20 mg	2 lần/ngày x 7 ngày
Amoxicillin	1000 mg	2 lần/ngày x 7 ngày
Clarithromycin	500 mg	2 lần/ngày x 7 ngày

Nên sử dụng cả 3 thuốc 2 lần mỗi ngày vào buổi sáng và buổi tối. Sử dụng 3 thuốc trong phác đồ liên tục 7 ngày.

Điều trị các trường hợp tăng tiết acid bệnh lý, bao gồm hội chứng Zollinger-Ellison ở người lớn

Liều lượng rabeprazol sử dụng ở bệnh nhân tăng tiết acid bệnh lý thay đổi theo từng cá nhân. Liều khuyến cáo nên bắt đầu với 60 mg mỗi ngày. Nên điều chỉnh liều tùy theo yêu cầu của từng bệnh nhân và nên điều trị kéo dài. Cần chia liều ở một số bệnh nhân. Có thể sử dụng liều 100 mg x 1 lần mỗi ngày, 60 mg x 2 lần mỗi ngày. Một vài bệnh nhân có hội chứng Zollinger-Ellison được điều trị liên tục với rabeprazol đến 1 năm.

Điều trị ngắn hạn các triệu chứng bệnh GERD ở trẻ vị thành niên (trên 12 tuổi)

Liều khuyến cáo 20 mg x 1 lần/ngày trong 8 tuần.

Người lớn tuổi, người suy gan, suy thận

Không cần điều chỉnh liều ở người lớn tuổi, người suy thận, người suy gan mức độ nhẹ đến vừa. Sử dụng rabeprazol ở bệnh nhân suy gan mức độ nhẹ đến vừa có thể làm tăng nồng độ thuốc và giảm thải trừ. Chưa có các dữ liệu lâm sàng sử dụng rabeprazol ở bệnh nhân suy gan nặng, cần sử dụng thận trọng ở nhóm bệnh nhân này.

Các khuyến cáo sử dụng thuốc

Dạng bào chế	Đối tượng sử dụng	Hướng dẫn
Viên bao tan trong ruột	Người lớn và trẻ vị thành niên trên 12 tuổi, người lớn tuổi	Nuốt nguyên viên. Không nhai, nghiền, phân tán viên. Có thể sử dụng thuốc chung hoặc không với thức ăn.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Quá mẫn với rabeprazol, dẫn xuất benzimidazol hoặc với bất kì thành phần nào của thuốc.

Phản ứng quá mẫn xảy ra bao gồm: sốc phản vệ, phù, co thắt phế quản, viêm kê thận cấp, nổi mề đay.

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

U dạ dày ác tính

Đáp ứng với điều trị rabeprazol không loại trừ sự xuất hiện u dạ dày ác tính.

Bệnh nhân bị trào ngược dạ dày thực quản đã được chữa lành bởi rabeprazol trong 40 tháng và được theo dõi sinh thiết dạ dày. Bệnh nhân không nhiễm H. pylori (221 trong số 326 bệnh nhân) không có các biến đổi bệnh lý quan trọng về mặt lâm sàng ở lớp màng nhầy dạ dày. Bệnh nhân nhiễm H. pylori từ trước (105 trong số 326 bệnh nhân) bị viêm từ nhẹ đến vừa ở vùng thân vị hoặc viêm nhẹ ở hang vị. Bệnh nhân nhiễm H. pylori hoặc viêm thân vị mức độ nhẹ thường chuyển thành mức độ vừa. Trong khi đó bệnh nhân ở mức độ vừa thường không thay đổi mức độ bệnh. Bệnh nhân nhiễm H. pylori hoặc viêm nhẹ ở vùng hang vị thường có khuynh hướng ổn định. Trước khi điều trị, khoảng 8% bệnh nhân teo tuyến ở thân vị và 15% ở hang vị. Kết thúc điều trị, 15% bệnh nhân teo tuyến ở thân vị và 11% ở hang vị. Khoảng 4% bệnh nhân có sự chuyển sản vùng ruột tại một vài thời điểm trong quá trình theo dõi, nhưng không ghi nhận thay đổi đáng kể.

Sử dụng đồng thời với warfarin

Chưa đánh giá đầy đủ tương tác ở trạng thái ổn định giữa rabeprazol và warfarin. Đã có những báo cáo về tăng INR và thời gian prothrombin ở bệnh nhân sử dụng đồng thời PPI và warfarin. Tăng INR và thời gian prothrombin có thể dẫn đến chảy máu bất thường, thậm chí nguy hiểm đến tính mạng. Cần phải theo dõi việc tăng INR và thời gian prothrombin ở bệnh nhân điều trị đồng thời PPI và warfarin.

Viêm kê thận cấp

Đã ghi nhận tình trạng viêm kê thận cấp ở bệnh nhân điều trị bằng rabeprazol. Viêm kê thận cấp có thể xảy ra trong suốt quá trình điều trị bằng PPI và có thể dẫn đến phản ứng quá mẫn vô căn. Ngưng sử dụng thuốc nếu viêm kê thận cấp xuất hiện.

Thiếu hụt cyanocobalamin (vitamin B12)

Điều trị hàng ngày tăng tiết acid quá mức trong thời gian dài (nhiều hơn 3 năm) có thể dẫn đến kém hấp thu vitamin B12 do ức chế tiết acid dạ dày. Trong y văn, có rất ít báo cáo việc thiếu hụt cyanocobalamin do điều trị tình trạng tiết acid quá mức. Nên xem xét chẩn đoán này trong trường hợp xuất hiện các triệu chứng lâm sàng có liên quan đến thiếu hụt cyanocobalamin.

Tiêu chảy liên quan đến Clostridium difficile

Đã có những nghiên cứu được công bố cho rằng điều trị bằng PPI như rabeprazol có liên quan đến việc làm tăng nguy cơ tiêu chảy do Clostridium difficile, đặc biệt là ở bệnh nhân nằm viện. Nên xem xét chẩn đoán này trong trường hợp tiêu chảy không cải thiện.

Nên sử dụng liều thấp nhất và thời gian điều trị ngắn nhất các PPI phù hợp với tình trạng đang được điều trị.

Đã có các báo cáo tiêu chảy do Clostridium difficile liên quan đến sử dụng hầu hết các kháng sinh.

Gãy xương

Đã có những nghiên cứu được công bố cho rằng việc điều trị bằng PPI có liên quan đến tăng nguy cơ gãy xương hông, đùi, cột sống do loãng xương. Ở những bệnh nhân sử dụng liều cao (được định nghĩa là sử dụng nhiều lần trong ngày) và sử dụng trong thời gian dài (1 năm hoặc lâu hơn) làm tăng nguy cơ gãy xương. Nên sử dụng liều thấp nhất và thời gian điều trị ngắn nhất các thuốc ức chế bơm proton phù hợp với tình trạng đang được điều trị. Cần phải theo phác đồ điều trị ở bệnh nhân nguy cơ gãy xương liên quan đến loãng xương.

Hạ magesi máu

Hạ magesi có triệu chứng và không, hiếm khi xảy ra ở bệnh nhân điều trị PPI ít nhất 3 tháng, phần lớn các trường hợp sau 1 năm. Các phản ứng phụ nghiêm trọng bao gồm: co giật, co giật kiểu uốn ván, loạn nhịp tim. Ở hầu hết bệnh nhân, điều trị hạ magesi máu cần bổ sung magesi và ngưng sử dụng PPI.

Ở bệnh nhân cần điều trị thời gian dài hoặc sử dụng đồng thời PPI với các thuốc khác như digoxin hay các thuốc có thể gây hạ magesi máu (như thuốc lợi tiểu), nhân viên y tế nên cân nhắc theo dõi nồng độ magesi trước khi điều trị bằng PPI và định kỳ theo dõi.

Sử dụng đồng thời rabeprazol với methotrexat

Sử dụng đồng thời PPI với methotrexat (chủ yếu liều cao) có thể làm tăng và kéo dài nồng độ methotrexat huyết thanh và/hoặc chất chuyển hóa của nó, có thể dẫn đến ngộ độc methotrexat. Sử dụng liều cao methotrexat, nên cân nhắc tạm ngưng sử dụng PPI ở một số bệnh nhân.

Sử dụng thuốc ở các đối tượng đặc biệt

Sử dụng thuốc ở trẻ em

GERD có triệu chứng ở bệnh nhân tuổi vị thành niên (12 tuổi trở lên)

Trong nghiên cứu đa trung tâm, ngẫu nhiên, kiểu nhân mở, nhóm song song, 111 bệnh nhân tuổi vị thành niên từ 12-16 tuổi với các chẩn đoán lâm sàng của GERD có triệu chứng, hoặc nghi ngờ, hoặc nội soi xác định GERD, được chọn ngẫu nhiên và điều trị bằng rabeprazol 10 mg hoặc rabeprazol 20 mg x 1 lần mỗi ngày trong 8 tuần để đánh giá an toàn và hiệu quả. Các tác dụng không mong muốn ở trẻ vị thành niên tương tự như ở người lớn. Các phản ứng không mong muốn có liên quan đã được báo cáo xảy ra ở ≥ 2% bệnh nhân gồm nhức đầu (5,4%) và nôn ói (1,8%). Không có báo cáo về tác dụng không mong muốn của thuốc trong các nghiên cứu này mà chưa được ghi nhận ở người lớn.

Giới tính

Tỉ lệ chữa lành loét tá tràng và loét thực quản do bào mòn ở nữ giới tương tự như nam giới. Phản ứng không mong muốn và bất thường trong các xét nghiệm ở nữ tương tự như nam.

Sử dụng thuốc ở người lớn tuổi

Trong tổng số người tham gia nghiên cứu lâm sàng của rabeprazol, 19% là người từ 65 tuổi trở lên, 4% người từ 75 tuổi trở lên. Nhìn chung, không ghi nhận có sự khác biệt về an toàn, hiệu quả ở nhóm người này và nhóm người trẻ hơn, các kinh nghiệm lâm sàng được báo cáo không có sự khác biệt trong đáp ứng giữa nhóm bệnh nhân lớn tuổi và nhóm bệnh nhân trẻ hơn, tuy nhiên không loại trừ khả năng nhạy cảm cao hơn ở nhóm bệnh nhân lớn tuổi.

SỬ DỤNG THUỐC CHO PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ

Thời kỳ mang thai

Phân loại C đối với phụ nữ mang thai.

Tóm tắt nguy cơ

Không có nghiên cứu đầy đủ và được kiểm soát tốt khi sử dụng rabeprazol ở phụ nữ mang thai. Không ghi nhận bằng chứng quái thai trong các nghiên cứu về sinh sản ở động vật với liều cao gấp 13 lần so với liều khuyến cáo dùng cho người trong điều trị GERD ở chuột nhắt và liều cao gấp 8 lần ở thỏ. Đối với chuột nhắt được điều trị bằng đường uống các PPI khác nhau trong hầu hết thai kỳ và thời kì cho con bú, đã ghi nhận những thay đổi về hình thái xương ở chuột nhắt con. Vì vậy, chỉ nên sử dụng rabeprazol trong thai kỳ khi lợi ích hơn hẳn nguy cơ trên thai nhi.

Dữ liệu trên súc vật

Đã thực hiện các nghiên cứu trên sự phát triển của phôi thai ở chuột nhắt ở liều tiêm tĩnh mạch rabeprazol 50 mg/kg/ngày (AUC huyết tương 11,8 mcg.giờ/ml, cao hơn 13 lần so với liều khuyến cáo dùng đường uống trong điều trị GERD ở người) và ở thỏ với liều tiêm tĩnh mạch 30 mg/kg/ngày (AUC huyết tương 7,3 mcg.giờ/ml, cao hơn 8 lần so với liều khuyến cáo dùng đường uống trong điều trị GERD ở người) và cho thấy không có bằng chứng về các tác hại trên bào thai do rabeprazol. Sử dụng rabeprazol ở chuột nhắt trong kỳ cuối thai kì và trong thời gian cho con bú ở liều uống 400 mg/kg/ngày (cao hơn 195 lần liều uống ở người tính theo mg/m²) làm giảm tăng trọng của chuột nhắt con.

Nghiên cứu về độc tính trên sự phát triển trước và sau sinh ở chuột nhắt để đánh giá sự phát triển của xương được thực hiện với một PPI khác ở liều cao hơn 3,4 đến 57 lần liều uống ở người tính theo diện tích da cơ thể. Giảm chiều dài xương đùi, chiều rộng và độ dày của vỏ xương, giảm độ dày của tấm tăng trưởng xương chày, và giảm nhẹ tế bào tủy xương đã được ghi nhận ở liều PPI bằng hoặc lớn hơn 3,4 lần liều uống ở người tính trên diện tích da cơ thể.

Loạn sản ở xương đùi cũng được quan sát thấy ở chuột con sau khi từ cung và sữa mẹ phơi nhiễm với PPI ở liều tương đương hoặc lớn hơn 33,6 lần liều uống tính trên diện tích da cơ thể. Đã quan sát thấy tác dụng trên xương của chuột mẹ ở những con chuột mang thai và cho con bú trong một nghiên cứu độc tính trước và sau khi sinh khi PPI được dùng với liều uống cao hơn 3,4-57 lần liều uống ở người tính trên diện tích da cơ thể.

Khi chuột được định lượng từ ngày thai thứ 7 đến khi cai sữa vào ngày 21 sau khi sinh, đã ghi nhận sự giảm có ý nghĩa thống kê về khối lượng xương đùi ở chuột mẹ lên đến 14% (so với điều trị giả dược) ở liều tương đương hoặc lớn hơn 33,6 lần liều uống ở người tính trên diện tích da cơ thể.

Thời kỳ cho con bú

Chưa biết rabeprazol có tiết ra sữa mẹ hay không. Tuy nhiên, rabeprazol hiện diện trong sữa chuột nhắt. Có khá nhiều thuốc được bài tiết vào sữa mẹ, vì vậy cần sử dụng thận trọng rabeprazol ở phụ nữ cho con bú.

ẢNH HƯỞNG CỦA THUỐC LÊN KHẢ NĂNG LÁI XE, VẬN HÀNH MÁY MÓC

Không có ghi nhận bất kì tác động nào của thuốc đến người đang lái xe và vận hành máy móc.

TƯƠNG TÁC CỦA THUỐC

Các thuốc chuyển hóa qua CYP450

Rabeprazol được chuyển hóa qua hệ thống enzym chuyển hóa thuốc cytochrom P450. Nghiên cứu trên những bệnh nhân khỏe mạnh cho thấy rabeprazol không có tương tác đáng kể trên lâm sàng với các thuốc được chuyển hóa bởi CYP450, như warfarin và theophyllin liều đơn dùng đường uống, diazepam liều đơn dùng đường tiêm tĩnh mạch, phenytoin liều đơn dùng đường tiêm tĩnh mạch (kết hợp đường uống). Tương tác giữa rabeprazol và các thuốc chuyển hóa qua CYP450 ở trạng thái ổn định chưa được nghiên cứu trên đối tượng người bệnh.

Warfarin

Đã có những báo cáo về việc tăng INR và thời gian prothrombin ở bệnh nhân sử dụng đồng thời PPI (bao gồm rabeprazol) và warfarin. Tăng INR và thời gian prothrombin có thể dẫn đến chảy máu bất thường, thậm chí nguy hiểm đến tính mạng.

Cyclosporin

Trong các nuôi cấy *in vitro* sử dụng microsom gan người cho thấy rabeprazol ức chế chuyển hóa cyclosporin với IC₅₀ = 50 μmol/L, nồng độ này cao hơn 50 lần so với C_{max} ở người tình nguyện khỏe mạnh sau 14 ngày dùng thuốc rabeprazol 20 mg. Mức độ ức chế tương tự như của omeprazol ở nồng độ tương đương.

Các hợp chất hấp thu phụ thuộc acid dạ dày

Do tác động đến sự tiết acid dạ dày nên rabeprazol có thể giảm hấp thu các thuốc mà pH dạ dày là yếu tố quan trọng ảnh hưởng đến sinh khả dụng của thuốc. Giống như các thuốc khác làm giảm acid dạ dày, sự hấp thu của ketoconazol, atazanavir, muối sắt, erlotinib và mycophenolat mofetil (MMF) có thể giảm, trong khi đó sự hấp thu của digoxin tăng khi điều trị bằng rabeprazol.

Điều trị đồng thời rabeprazol (20 mg mỗi ngày) và ketoconazol ở người khỏe mạnh làm giảm 30% sinh khả dụng ketoconazol và tăng 19% AUC, 29% C_{max} digoxin. Vì vậy, cần theo dõi cẩn thận khi sử dụng đồng thời rabeprazol với các thuốc này. Sử dụng đồng thời rabeprazol với các thuốc kháng acid không làm thay đổi trên lâm sàng nồng độ rabeprazol huyết tương.

Không khuyến cáo sử dụng đồng thời atazanavir và PPI. Sử dụng đồng thời atazanavir và PPI có thể làm giảm đáng kể nồng độ atazanavir huyết tương, vì vậy làm giảm hiệu quả điều trị của thuốc. Sử dụng đồng thời PPI ở người khỏe mạnh và ở bệnh nhân cấy ghép sử dụng MMF đã được báo cáo làm giảm chất chuyển hóa có hoạt tính, mycophenolic acid (MPA), có thể do giảm khả năng hòa tan của MMF do tăng pH dạ dày. Chưa xác định liên quan lâm sàng của việc giảm MPA và thải ghép ở bệnh nhân cấy ghép điều trị bằng PPI và MMF.

Thuốc chuyển hóa bởi CYP2C19

Trong một nghiên cứu lâm sàng ở Nhật Bản đánh giá rabeprazol ở người lớn được phân loại bởi kiểu gen CYP2C19 (n = 6 với mỗi loại kiểu gen), ức chế tiết acid dạ dày cao hơn ở người chuyển hóa kém so với người chuyển hóa bình thường. Điều này có thể liên quan đến tăng nồng độ rabeprazol huyết tương ở người chuyển hóa kém. Chưa có các nghiên cứu về việc có sự khác nhau hay không trong tương tác thuốc giữa rabeprazol với các thuốc khác ở người chuyển hóa kém và người chuyển hóa bình thường.

Sử dụng kết hợp với clarithromycin

Sử dụng kết hợp rabeprazol, amoxicillin, clarithromycin làm tăng nồng độ trong huyết thanh của rabeprazol và 14-hydroxycarithromycin.

Methotrexat

Báo cáo ca, các nghiên cứu dược động học đã được công bố, phân tích hồi cứu cho thấy sử dụng đồng thời PPI và methotrexat làm tăng và kéo dài nồng độ methotrexat huyết tương và/hoặc chất chuyển hóa hydroxymethotrexat. Tuy nhiên, chưa có các nghiên cứu chính thức về tương tác giữa PPI và methotrexat được tiến hành.

Clopidogrel

Sử dụng đồng thời rabeprazol và clopidogrel ở người khỏe mạnh không có ảnh hưởng ý nghĩa trên lâm sàng của chất chuyển hóa có hoạt tính của clopidogrel. Không cần điều chỉnh liều clopidogrel khi sử dụng đồng thời với rabeprazol.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN

Trên toàn thế giới, có hơn 2900 bệnh nhân được điều trị bằng rabeprazol trong các thử nghiệm lâm sàng pha II-III liên quan đến liều và thời gian điều trị khác nhau.

Vì các thử nghiệm lâm sàng đang được thực hiện ở các điều kiện khác nhau, tần suất xảy ra các tác dụng không mong muốn trong các thử nghiệm lâm sàng của thuốc không thể so sánh trực tiếp với tần suất trong thử nghiệm lâm sàng của các thuốc khác và có thể không phản ánh tần suất xảy ra trong lâm sàng.

Kinh nghiệm lâm sàng

Người lớn

Các dữ liệu sau đây phản ánh việc sử dụng viên nén phóng thích kéo dài rabeprazol natri cho 1064 bệnh nhân người lớn đến 8 tuần. Các nghiên cứu chủ yếu là các thử nghiệm có đối chứng giả dược - thuốc trên bệnh nhân người lớn bị trào ngược dạ dày thực quản (GERD) gây loét tá tràng và loét dạ dày. Dân số nghiên cứu có độ tuổi trung bình là 53 (từ 18 đến 89 tuổi) và có tỷ lệ nam/nữ là 60:40. Tỷ lệ phân trăm chủng tộc là 86% người da trắng, 8% người Mỹ gốc Phi, 2% người châu Á, và 5% là các chủng tộc khác. Hầu hết bệnh nhân được dùng 10 mg, 20 mg hoặc 40 mg rabeprazol natri viên nén phóng thích kéo dài trong 1 ngày.

Một phân tích các tác dụng không mong muốn xuất hiện ở $\geq 2\%$ bệnh nhân sử dụng viên nén phóng thích kéo dài rabeprazol natri ($n = 1064$) với tần suất lớn hơn giả dược ($n = 89$) trong các thử nghiệm điều trị ngắn hạn ở Bắc Mỹ và châu Âu, cho thấy các tác dụng không mong muốn xuất hiện với tần suất như sau: đau (3% so với 1%), viêm họng (3% so với 2%), đầy hơi (3% so với 1%), nhiễm trùng (2% so với 1%), và táo bón (2% so với 1%).

3 nghiên cứu dài hạn bao gồm tổng số 740 bệnh nhân người lớn; ít nhất 54% bệnh nhân sử dụng rabeprazol trong 6 tháng và ít nhất 33% bệnh nhân sử dụng thuốc trong 12 tháng. Trong số 740 bệnh nhân này, có 247 (33%) và 241 (33%) bệnh nhân sử dụng tương ứng liều 10 mg và 20 mg rabeprazol natri viên nén phóng thích kéo dài trong khi 169 (23%) bệnh nhân sử dụng giả dược và 83 (11%) sử dụng omeprazol.

Hồ sơ an toàn của rabeprazol trong các nghiên cứu dài hạn ở người lớn là nhất quán với những kết quả ghi nhận được trong các nghiên cứu ngắn hạn.

Các tác dụng không mong muốn khác được quan sát trong các thử nghiệm lâm sàng có kiểm soát, không đạt yêu cầu nói trên ($\geq 2\%$ bệnh nhân sử dụng viên nén phóng thích kéo dài rabeprazol natri và lớn hơn giả dược) và các tác dụng không mong muốn khác có mối quan hệ nhân quả với rabeprazol, bao gồm đau đầu, đau bụng, tiêu chảy, khô miệng, chóng mặt, phù ngoại biên, tăng enzym gan, viêm gan, bệnh não gan, đau cơ và đau khớp.

Điều trị phối hợp với amoxicillin và clarithromycin

Trong các thử nghiệm lâm sàng phối hợp rabeprazol với amoxicillin và clarithromycin (RAC), không quan sát được tác dụng không mong muốn nào đặc trưng cho phối hợp này. Trong một nghiên cứu đa trung tâm ở Mỹ, các biến cố bất lợi liên quan đến thuốc được báo cáo thường xuyên nhất ở bệnh nhân sử dụng RAC trong 7 ngày và 10 ngày gồm tiêu chảy (8% và 7%) và thay đổi vị giác (6% và 10%).

Không quan sát được thay đổi bất thường nào đáng kể trong các kết quả xét nghiệm đối với phối hợp thuốc nói trên.

Trẻ em

Trong một nghiên cứu đa trung tâm, nhãn mở ở trẻ 12-16 tuổi với chẩn đoán lâm sàng bị GERD dựa trên triệu chứng hoặc dựa trên kết quả nội soi, các tác dụng không mong muốn là tương tự như ở người lớn. Các tác dụng không mong muốn được báo cáo không xem xét đến mối quan hệ với rabeprazol viên nén phóng thích kéo dài xuất hiện ở $\geq 2\%$ trong tổng số 111 bệnh nhân gồm đau đầu (9,9%), tiêu chảy (4,5%), buồn nôn (4,5%), nôn (3,6%) và đau bụng (3,6%). Các tác dụng không mong muốn được báo cáo liên quan xuất hiện ở $\geq 2\%$ tổng số bệnh nhân là đau đầu (5,4%) và buồn nôn (1,8%). Không có tác dụng không mong muốn nào được báo cáo trong nghiên cứu này chưa xuất hiện ở người lớn.

Trong một nghiên cứu nhóm song song, mù đôi, đa trung tâm, ngẫu nhiên, hai phần, 127 bệnh nhân trẻ em từ 1-11 tuổi được chẩn đoán GERD dựa trên kết quả nội soi được sử dụng rabeprazol với liều 5 mg hoặc 10 mg (đối với trẻ < 15 kg) và liều 10 mg hoặc 20 mg (đối với trẻ ≥ 15 kg).

Trong nghiên cứu này, một số bệnh nhân sử dụng thuốc đến 36 tuần. Các tác dụng không mong muốn xuất hiện $\geq 5\%$ bệnh nhân gồm đau bụng (5%), tiêu chảy (5%) và đau đầu (5%). Không có tác dụng không mong muốn nào được báo cáo trong nghiên cứu này chưa xuất hiện ở người lớn và trẻ 12-16 tuổi.

Dữ liệu hậu mại

Các tác dụng không mong muốn sau đây được báo cáo từ các thử nghiệm lâm sàng và dữ liệu hậu mại. Tần suất xuất hiện được xác định như sau: thường gặp ($> 1/100$, $< 1/10$), ít gặp ($> 1/1.000$, $< 1/100$), hiếm gặp ($> 1/10.000$, $< 1/1.000$), rất hiếm gặp ($< 1/10.000$), chưa được biết (không thể ước tính từ dữ liệu hiện có).

Hệ cơ quan	Thường gặp	Ít gặp	Hiếm gặp	Rất hiếm gặp	Chưa được biết
Nhiễm trùng	Nhiễm trùng				
Máu và hệ bạch			Giảm bạch cầu trung tính, giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu, tăng bạch cầu		
Hệ miễn dịch			Quá mẫn cảm		
Chuyển hóa và dinh dưỡng			Chán ăn		Hạ natri máu, hạ magesi máu
Rối loạn tâm thần	Mất ngủ	Căng thẳng	Trầm cảm		Lẫn lộn
Hệ thần kinh	Đau đầu, chóng mặt	Buồn ngủ			
Mắt			Rối loạn thị giác		
Mạch máu					Phù ngoại biên
Hô hấp, ngực và trung thất	Ho, viêm họng, viêm mũi	Viêm phế quản, viêm xoang			
Hệ tiêu hóa	Tiêu chảy, buồn nôn, nôn, đau bụng, táo bón, đầy hơi, polyp tuyến đáy vị lành tính	Khó tiêu, khó miệng, ợ	Viêm dạ dày, viêm miệng, rối loạn vị giác		
Gan mật			Viêm gan, vàng da, bệnh não gan		
Da và mô dưới da		Phát ban, hồng ban	Ngứa, đỏ mề, bóng nước	Hồng ban đa dạng, hoại tử thượng bì nhiễm độc (TEN), hội chứng Stevens-Johnson (SJS)	Tổn thương lupus ban đỏ bán cấp da
Thận - tiết niệu		Nhiễm trùng đường tiểu	Viêm thận kẽ		
Cơ xương và mô liên kết	Đau không rõ nguyên nhân, đau lưng	Đau cơ, chuột rút, đau khớp, gãy xương hông, cổ tay hoặc đốt sống			
Hệ sinh sản và tuyến vú					To vú ở nam
Rối loạn toàn thể và nơi dùng thuốc	Suy nhược, hội chứng giả cúm	Đau ngực, ớn lạnh, sốt			
Xét nghiệm		Tăng enzym gan	Tăng cân		

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Hiện chưa có kinh nghiệm về sử dụng liều quá cao rabeprazol. Đã ghi nhận 7 báo cáo về các trường hợp quá liều rabeprazol. Quá liều cao nhất được báo cáo 80 mg. Không có các dấu hiệu lâm sàng hoặc triệu chứng liên quan đến bất kỳ báo cáo quá liều nào. Bệnh nhân với hội chứng Zollinger-Ellison được điều trị với liều lên đến 120 mg x 1 lần mỗi ngày. Không có chất giải độc đặc hiệu của rabeprazol. Rabeprazol liên kết chặt với protein, vì vậy không dễ dàng bị phân tách. Trong trường hợp quá liều, nên điều trị triệu chứng và các biện pháp hỗ trợ. Liều đơn dùng đường uống của rabeprazol 786 mg/kg gây chết chuột và liều 1024 mg/kg gây chết chuột cống. Liều đơn dùng đường uống của rabeprazol 2000 mg/kg không gây chết chó. Triệu chứng chính trong trường hợp ngộ độc cấp là kém hoạt động, hô hấp khó, tư thế gang hoặc nghiêng, co giật ở chuột và chuột nhắt; tiêu chảy, run, co giật, và hôn mê ở chó.

ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

Mã ATC: A02BC04

Nhóm tác dụng dược lý: Thuốc ức chế bơm proton, điều trị loét đường tiêu hóa và trào ngược dạ dày thực quản.

Cơ chế tác dụng

Rabeprazol thuộc nhóm thuốc kháng tiết acid (dẫn xuất benzimidazol ức chế bơm proton) nhưng không thể hiện tác dụng kháng cholinergic

hoặc đối kháng trên thụ thể histamin H_2 , nhưng ngăn chặn sự tiết acid dạ dày bằng cách ức chế enzym H^+/K^+ -ATPase tại bề mặt tiết của tế bào thành dạ dày. Do enzym này có vai trò là một bơm acid (proton) bên trong tế bào thành nên được xem là thuốc ức chế bơm proton ở dạ dày. Rabeprazol ức chế bước cuối cùng của quá trình tiết acid dạ dày.

Tại các tế bào thành dạ dày, rabeprazol bị proton hóa, tích lũy, và biến đổi thành dạng có hoạt tính sulfenamid hoạt động. Trong các nghiên cứu *in vitro*, rabeprazol được hoạt hóa học ở pH 1,2 với thời gian bán hủy là 78 giây. Nó ức chế vận chuyển acid trong túi dạ dày lợn với thời gian bán hủy là 90 giây.

Hoạt tính kháng tiết acid

Hiệu quả kháng tiết acid bắt đầu trong vòng 1 giờ khi uống rabeprazol liều 20 mg. Tác dụng ức chế trung bình của rabeprazol trên acid của dạ dày trong vòng 24 giờ bằng 88% mức tối đa sau khi dùng liều đầu tiên. So với giả dược, rabeprazol 20 mg ức chế sự bài tiết acid do kích thích bởi bữa ăn bình thường và bữa ăn pepton tương ứng là 86% và 95%, và làm tăng tỷ lệ phần trăm của khoảng thời gian trong 24 giờ mà dạ dày có pH > 3 từ 10% lên 65%. Tác động dược lực kéo dài này so với thời gian bán thải ngắn của thuốc (1-2 giờ) cho thấy tác động ức chế kéo dài trên H^+/K^+ -ATPase.

So với giả dược, rabeprazol 10 mg, 20 mg và 40 mg, uống một lần mỗi ngày trong 7 ngày làm giảm đáng kể nồng độ acid trong dạ dày với tất cả các tiêu chí cho mỗi bốn khoảng gian liên quan đến bữa ăn và trong suốt 24 giờ. Trong nghiên cứu này, không có sự khác biệt đáng kể về mặt thống kê giữa các liều dùng, tuy nhiên, đã có sự giảm đáng kể acid dạ dày liên quan đến liều dùng.

Sau khi dùng liều rabeprazol 20 mg mỗi ngày một lần trong tám ngày, phần trăm trung bình của khoảng thời gian mà pH dạ dày > 3 hoặc > 4 sau liều đầu tiên (ngày 1) và liều cuối cùng (ngày 8) tăng đáng kể so với giả dược. Giảm acid dạ dày và tăng pH dạ dày quan sát với liều rabeprazol 20 mg dùng 1 lần mỗi ngày trong 8 ngày được so sánh với các thông số tương tự đối với giả dược, như minh họa dưới đây:

Tác dụng lên sự tiếp xúc acid thực quản

Ở bệnh nhân trào ngược dạ dày thực quản (GERD) và tiếp xúc acid ở thực quản mức độ vừa đến nặng, rabeprazol 20 mg, 40 mg mỗi ngày làm giảm sự tiếp xúc acid trong 24 giờ ở thực quản. Sau 7 ngày điều trị, % khoảng thời gian mà thực quản có pH < 4 giảm từ 24,7% xuống 5,1% cho liều 20 mg và từ 23,7% xuống 2% cho liều 40 mg. Thời gian tiếp xúc acid ở thực quản trong 24 giờ có liên quan đến pH > 4 ở dạ dày ít nhất là 35% trong suốt 24 giờ, mức này là 90% ở bệnh nhân sử dụng rabeprazol 20 mg và 100% ở bệnh nhân sử dụng rabeprazol 40 mg. Với rabeprazol 20 mg và 40 mg mỗi ngày, đã ghi nhận hiệu quả đáng kể trên pH dạ dày và pH thực quản sau 1 ngày điều trị, và hiệu quả rõ rệt hơn sau 7 ngày điều trị.

Tác dụng lên nồng độ gastrin huyết thanh

Ở nhóm bệnh nhân điều trị mỗi ngày với rabeprazol 20 mg trong 4 tuần, đã ghi nhận nồng độ gastrin huyết thanh trung bình tăng gấp đôi. Khoảng 35% nhóm bệnh nhân này có nồng độ gastrin huyết thanh vượt quá giới hạn bình thường. Trong một nghiên cứu ở Nhật Bản liên quan đến enzym CYP2C19 cho thấy người chuyển hóa kém (không có enzym CYP2C19) có nồng độ gastrin huyết thanh cao hơn về mặt thống kê so với người chuyển hóa bình thường.

Tác dụng lên tế bào giống tế bào ưa crom ở ruột (tế bào ECL)

Tăng nồng độ gastrin huyết thanh thứ cấp do sử dụng các thuốc kháng tiết acid kích thích sự tăng sinh của các tế bào ECL dạ dày, theo thời gian có thể dẫn đến tăng sản tế bào ECL ở chuột và carcinoid dạ dày ở chuột, đặc biệt là ở chuột cái.

Trong hơn 400 bệnh nhân được điều trị với rabeprazol (10 hoặc 20 mg/ngày) trong 1 năm, tăng sản tế bào ECL tăng theo thời gian và liều lượng sử dụng, phù hợp với các tác dụng dược lý của thuốc ức chế bơm proton. Không có bệnh nhân nào có sự tiến triển của các khối u, loạn sản, thay đổi ung thư của tế bào ECL ở lớp màng nhầy dạ dày. Không ghi nhận sự phát triển các khối u carcinoid ở chuột cống.

Tác dụng lên nội tiết

Nghiên cứu ở người trong 1 năm không có biểu hiện đáng kể hiệu quả lâm sàng trên hệ nội tiết. Ở người tình nguyện khỏe mạnh, điều trị với rabeprazol trong 13 ngày, không ghi nhận biến đổi nào về mặt lâm sàng thông qua các thông số nội tiết được kiểm tra: 17 β -estradiol, hormon kích thích tuyến giáp, triiodothyronin, thyroxin, thyroxin gắn kết protein, hormon tuyến cận giáp, insulin, glucagon, renin, aldosteron, hormon kích thích nang trứng, hormone LTH, prolactin, hormon tăng trưởng, dehydroepiandrosteron, globulin gắn kết cortisol, 6 β -hydroxycortisol nước tiểu, testosterone huyết thanh và cortisol sinh học.

Tác dụng khác

Ở người được điều trị với rabeprazol lên đến một năm, không ghi nhận những tác dụng toàn thân trên hệ thần kinh trung ương, bạch huyết, máu, thận, gan, tim mạch, hoặc hệ hô hấp. Không có dữ liệu khi điều trị lâu dài với rabeprazol và các tác dụng trên mắt.

Ví sinh vật

Các dữ liệu *in vitro* sau đây đã được nghiên cứu, nhưng chưa biết rõ ý nghĩa về mặt lâm sàng. Rabeprazol, amoxicillin, clarithromycin là 3 thuốc trong phác đồ điều trị đã được chứng minh là có hoạt tính chống lại hầu hết các chủng *Helicobacter pylori in vitro* và trong các nhiễm khuẩn lâm sàng như mô tả trong phần "nghiên cứu lâm sàng" và "chỉ định và cách dùng".

Helicobacter pylori

Test xác định tính nhạy cảm của *H. pylori* phân lập với amoxicillin và clarithromycin sử dụng phương pháp pha loãng agar và đã xác định nồng độ ức chế tối thiểu (MIC).

Tiêu chuẩn hóa test kiểm tra tính nhạy cảm yêu cầu sử dụng chủng vi sinh vật được kiểm soát trong phòng thí nghiệm để kiểm soát các khía cạnh kỹ thuật của quy trình thử nghiệm.

Tỷ lệ vi khuẩn đề kháng kháng sinh trong số các chủng lâm sàng

Tình hình kháng thuốc trước khi điều trị: tỷ lệ kháng clarithromycin trước khi điều trị (MIC \geq 1 mcg/ml) ở *H. pylori* là 9% (51/560) trong tất cả các nhóm điều trị kết hợp. Tổng cộng có hơn 99% (558/560) số bệnh nhân có *H. pylori* phân lập, được coi là nhạy cảm (MIC \leq 0,25 mcg/ml) amoxicillin ở mức cơ bản. Hai bệnh nhân có *H. pylori* cô lập với một MIC amoxicillin 0,5 mcg/ml. Bệnh nhân nhiễm *H. pylori* sau khi điều trị bằng rabeprazol natri, amoxicillin, clarithromycin có thể sẽ có phân lập được các chủng lâm sàng kháng clarithromycin. Do đó, test thử nghiệm tính nhạy cảm clarithromycin nên được thực hiện khi có thể. Nếu chứng minh thấy có sự kháng clarithromycin hoặc test thử nghiệm tính nhạy cảm không thể thực hiện, điều trị kháng sinh thay thế nên được thực hiện.

Thử nghiệm nhạy cảm của vi khuẩn với amoxicillin và kết quả lâm sàng: trong một nghiên cứu đa trung tâm ở Mỹ, tổng số hơn 99% (558/560) bệnh nhân có *H. pylori* phân lập mà đã được coi là nhạy cảm với amoxicillin (MIC \leq 0,25 mcg/ml). Hai bệnh nhân khác trước điều trị có *H. pylori* phân lập với MIC amoxicillin 0,5 mcg/ml, và cả hai mẫu phân lập đều kháng clarithromycin; một trường hợp của *H. pylori* đã được loại trừ. Ở ngày thứ 7 và ngày thứ 10 trong nhóm điều trị, 75% (107/145) và 79% (112/142), các bệnh nhân nhạy cảm amoxicillin (MIC \leq 0,25 mcg/ml) trước điều trị *H. pylori* đã được diệt. Không có bệnh nhân nào xuất hiện *H. pylori* đề kháng amoxicillin trong khi điều trị.

ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

Viên nén bao tan trong ruột rabeprazol natri giúp rabeprazol là một chất không bền trong môi trường acid có thể đi qua dạ dày và ở dạng nguyên vẹn.

Sau khi uống 20 mg rabeprazol, nồng độ đỉnh trong huyết tương (C_{max}) của rabeprazol xuất hiện trong khoảng từ 2-5 giờ (T_{max}). C_{max} và AUC của rabeprazol tuyến tính trong khoảng liều từ 10 mg đến 40 mg. Không có sự tích lũy thuốc đáng kể khi dùng liều 10-40 mg mỗi 24 giờ. Dược động học của rabeprazol không thay đổi khi dùng liều lặp lại.

Hấp thu

Sinh khả dụng tuyệt đối của rabeprazol 20 mg dùng đường uống (so với đường tiêm tĩnh mạch) khoảng 52%. Khi sử dụng đồng thời với bữa ăn có nhiều chất béo, T_{max} biến đổi, sử dụng đồng thời với thức ăn có thể làm chậm sự hấp thu đến 4 giờ hoặc lâu hơn. Tuy nhiên, C_{max} và AUC không thay đổi đáng kể. Vì vậy, việc sử dụng thuốc không liên quan đến bữa ăn.

Phân bố

Tỉ lệ gắn kết với protein huyết tương của rabeprazol là 96,3%.

Chuyển hóa

Rabeprazol là chất chuyển hóa mạnh. Một lượng đáng kể rabeprazol được chuyển hóa không thông qua các enzym chuyển hóa của cơ thể thành hợp chất thioether. Rabeprazol cũng được chuyển hóa thành các hợp chất sulphon và desmethyl thông qua hệ enzym cytochrom P450 ở gan. Thioether và sulphon là các chất chuyển hóa chính được tìm thấy trong huyết tương người. Các chất chuyển hóa này không có hoạt tính kháng tiết acid đáng kể. Trong các nghiên cứu *in vitro* cho thấy rabeprazol được chuyển hóa chủ yếu ở gan bởi cytochrom P450 3A (CYP3A) thành sulphon và cytochrom P450 2C19 (CYP2C19) thành desmethyl rabeprazol. Có một tỉ lệ nhỏ dân số thiếu hụt enzym CYP2C19 (3%-5% ở người da trắng và 17%-20% người châu Á), rabeprazol được chuyển hóa thấp ở nhóm dân số này, vì vậy nhóm dân số này gọi chung là những người chuyển hóa thuốc kém.

Thải trừ

Sau khi sử dụng rabeprazol chứa carbon đồng vị phóng xạ C^{14} , khoảng 90% thuốc được thải trừ qua nước tiểu, chủ yếu dưới dạng thioether carboxylic acid, liên hợp glucuronic, dạng chuyển hóa acid mercapturic. Phần còn lại của liều dùng được tìm thấy trong phân. Tổng lượng rabeprazol thải trừ là 99,8%. Không tìm thấy rabeprazol dạng không biến đổi trong phân hay nước tiểu.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

Hộp 03 vỉ x 10 viên nén bao tan trong ruột.

Lọ 30 viên nén bao tan trong ruột.

ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN: Bảo quản ở nhiệt độ dưới 30°C. Tránh ẩm.

HẠN DÙNG: 24 tháng kể từ ngày sản xuất.

TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG: Nhà sản xuất.

TÊN, ĐỊA CHỈ CỦA CƠ SỞ SẢN XUẤT THUỐC

Sản xuất tại Ấn Độ bởi: **ALKEM LABORATORIES LTD.**
Địa chỉ: Village Thana, Baddi, Dist. Solan, (H.P.), Ấn Độ.