

Rx

# ANVO - RABEPRAZOLE 10MG

# ANVO - RABEPRAZOLE 20MG

Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc.

Đề xa tầm tay trẻ em.

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.

Thông báo cho bác sĩ hoặc dược sĩ những tác dụng không mong muốn gặp phải trong khi sử dụng thuốc.

## THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC

### ANVO - RABEPRAZOLE 10 MG

Mỗi viên nén bao tan ở ruột chứa:

**Thành phần hoạt chất:** rabeprazole sodium (dưới dạng rabeprazole sodium hydrate) 10mg

**Thành phần tá dược:** mannitol, low substituted hydroxypropyl cellulose, magnesium stearate, ethylcellulose, magnesium oxide, hypromellose phthalate, dibutyl sebacate, titanium dioxide, talc, iron oxide red.

### ANVO - RABEPRAZOLE 20 MG

Mỗi viên nén bao tan ở ruột chứa:

**Thành phần hoạt chất:** rabeprazole sodium (dưới dạng rabeprazole sodium hydrate) 20mg.

**Thành phần tá dược:** mannitol, low substituted hydroxypropyl cellulose, magnesium stearate, ethylcellulose, magnesium oxide, hypromellose phthalate, dibutyl sebacate, titanium dioxide, talc, synthetic yellow iron oxide.

## DẠNG BẢO CHẾ

### Viên nén bao tan ở ruột

ANVO - RABEPRAZOLE 10 MG: Viên nén bao tan ở ruột hình tròn, màu hồng.

ANVO - RABEPRAZOLE 20 MG: Viên nén bao tan ở ruột hình tròn, màu vàng.

## CHỈ ĐỊNH

ANVO - RABEPRAZOLE được chỉ định để điều trị:

- Loét tá tràng hoạt động.
- Loét dạ dày lành tính hoạt động.
- Bệnh trào ngược dạ dày - thực quản dạng loét hoặc bào mòn (GORD).
- Bệnh trào ngược dạ dày - thực quản điều trị dài hạn (GORD Maintenance).
- Điều trị triệu chứng bệnh trào ngược dạ dày - thực quản từ trung bình đến rất nặng
- Hội chứng Zollinger-Ellison.
- Phối hợp với chế độ điều trị kháng khuẩn thích hợp để diệt trừ *Helicobacter pylori* (*H.pylori*) ở bệnh nhân loét đường tiêu hóa (xem phần **Cách dùng, liều dùng**).

## CÁCH DÙNG, LIỀU DÙNG

### Liều dùng

#### Người lớn/ người già

Loét tá tràng hoạt động và loét dạ dày lành tính hoạt động:

Liều uống khuyến cáo cho cả loét tá tràng hoạt động và loét dạ dày lành tính hoạt động là 20 mg, 1 lần/ngày vào buổi sáng.

Hầu hết bệnh nhân loét tá tràng hoạt động sẽ lành trong 4 tuần. Tuy nhiên một vài bệnh nhân có thể cần điều trị thêm 4 tuần để lành hẳn. Hầu hết bệnh nhân loét dạ dày lành tính sẽ lành trong 6 tuần. Tuy nhiên, cũng như trên, một vài bệnh nhân có thể cần điều trị thêm 6 tuần mới lành hẳn.

**Bệnh trào ngược dạ dày - thực quản dạng loét hoặc bào mòn:**

Liều dùng uống khuyến cáo cho tình trạng này là 20mg, 1 lần/ngày trong 4-8 tuần.

**Bệnh trào ngược dạ dày - thực quản điều trị dài hạn:**

Trong điều trị dài hạn, có thể dùng liều duy trì Rabeprazole 10mg hoặc 20 mg, 1 lần/ngày, tùy theo đáp ứng của bệnh nhân.

**Điều trị triệu chứng bệnh trào ngược dạ dày - thực quản từ trung bình đến rất nặng:**

Dùng liều 10mg, 1 lần/ngày ở bệnh nhân không có viêm thực quản. Nếu triệu chứng không cải thiện trong 4 tuần, bệnh nhân nên được kiểm tra thêm. Khi triệu chứng được cải thiện, có thể kiểm soát triệu chứng sau đó với việc dùng thuốc theo nhu cầu với liều 10mg, 1 lần/ngày lúc cần thiết.

**Hội chứng Zollinger-Ellison:**

Liều khởi đầu khuyến cáo ở người lớn là 60mg, 1 lần/ngày. Có thể tăng liều lên 120mg/ngày theo nhu cầu của từng bệnh nhân. Có thể dùng một liều duy nhất 100 mg/ngày. Liều 120mg có thể chia liều thành 60mg, 2 lần/ngày. Nên tiếp tục điều trị khi vẫn có chỉ định trên lâm sàng.

**Tiệt trừ *H.pylori*:**

Bệnh nhân nhiễm *H.pylori* nên được điều trị với liệu pháp tiết trừ. Khuyến cáo sử dụng phối hợp thuốc sau trong 7 ngày:

Rabeprazole 20mg, 2 lần/ngày + clarithromycin 500mg, 2 lần/ngày và amoxicillin 1g, 2 lần/ngày.

Đối với các chỉ định dùng rabeprazole 1 lần/ngày, nên uống vào buổi sáng, trước khi ăn; mặc dù thời gian uống trong ngày hoặc thức ăn không ảnh hưởng đến hoạt động của rabeprazole sodium, chế độ dùng thuốc như vậy sẽ dễ dàng cho việc tuân thủ điều trị hơn.

#### Suy gan và suy thận

Không cần chỉnh liều trên bệnh nhân suy gan hoặc suy thận (xem phần **Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc**).

#### Trẻ em

ANVO-RABEPRAZOLE không được khuyến cáo sử dụng ở trẻ em vì không có kinh nghiệm sử dụng trên nhóm tuổi này.

#### Cách dùng

Bệnh nhân cần lưu ý khi dùng ANVO-RABEPRAZOLE nên uống nguyên viên thuốc, không nhai hoặc bẻ viên.

## CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Quá mẫn cảm với hoạt chất hoặc bất kỳ tá dược nào của thuốc.

Chống chỉ định dùng ANVO-RABEPRAZOLE ở phụ nữ có thai và cho con bú (xem phần **Sử dụng cho phụ nữ có thai và cho con bú**).

## CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Việc cải thiện triệu chứng khi điều trị với rabeprazole sodium không loại trừ sự hiện diện của bệnh dạ dày hoặc thực quản ác tính, vì vậy cần loại trừ các bệnh ác tính trước khi bắt đầu điều trị với rabeprazole.

Bệnh nhân đang điều trị dài hạn (đặc biệt điều trị trên 1 năm) nên được theo dõi thường xuyên.

Không thể loại trừ nguy cơ phản ứng quá mẫn chéo với các thuốc ức chế bơm proton khác (PPI) hoặc các benzimidazole khi dùng thay thế.

Bệnh nhân cần lưu ý khi dùng ANVO-RABEPRAZOLE nên uống nguyên viên thuốc, không nhai hoặc bẻ viên.

Rabeprazole không được khuyến cáo sử dụng ở trẻ em vì không có kinh nghiệm sử dụng trên nhóm tuổi này.

Đã có báo cáo khi lưu hành về chứng rối loạn tạo máu (giảm tiểu cầu và giảm bạch cầu trung tính). Trong phần lớn các ca không xác định được nguyên nhân gây bệnh, các biến cố không bị biến chứng và được giải quyết khi ngừng sử dụng rabeprazole.

Bất thường men gan được thấy trong các nghiên cứu lâm sàng và được báo cáo kể từ khi lưu hành trên thị trường. Trong phần lớn các ca không xác định được nguyên nhân gây bệnh, các biến cố không bị biến chứng và được giải quyết khi ngừng sử dụng rabeprazole.

Không có bằng chứng về các vấn đề an toàn liên quan đến thuốc đáng kể được phát hiện trong một nghiên cứu trên bệnh nhân suy gan nhẹ đến trung bình, so với độ tuổi và giới tính bình thường ở nhóm đối chứng. Tuy nhiên, vì không có dữ liệu lâm sàng về điều trị với rabeprazole trên bệnh nhân bị rối loạn chức năng gan nặng, nên thận trọng khi kê đơn khởi đầu điều trị với rabeprazole ở những bệnh nhân này.

Không khuyến cáo dùng đồng thời atazanavir với ANVO-RABEPRAZOLE (xem phần **Tương tác, tương kỵ của thuốc**).

Điều trị với các thuốc PPI, bao gồm ANVO-RABEPRAZOLE, có thể tăng nguy cơ nhiễm trùng đường tiêu hóa như *Salmonella*, *Campylobacter* và *Clostridium difficile* (xem phần **Độc tính dược lực học**).

Các thuốc PPI, đặc biệt nếu sử dụng liều cao trong thời gian dài (>1 năm), có thể làm tăng nhẹ nguy cơ gãy xương hông, xương cổ tay và xương sống, phần lớn ở người lớn tuổi hoặc khi có sự hiện diện của các yếu tố nguy cơ khác. Nghiên cứu quan sát cho thấy các thuốc PPI có thể làm tăng nguy cơ gãy xương lên 10-40%. Một vài sự gia tăng này có thể do yếu tố nguy cơ khác. Bệnh nhân có nguy cơ loãng xương nên được chăm sóc theo các hướng dẫn lâm sàng hiện nay và nên được bổ sung đầy đủ vitamin D và calcium.

Hạ magnesi huyết nghiêm trọng được báo cáo ở bệnh nhân điều trị với các thuốc PPI như ANVO-RABEPRAZOLE trong ít nhất ba tháng, và trong hầu hết các ca điều trị trên một năm. Biểu hiện nghiêm trọng của hạ magnesi huyết như mệt mỏi, cơ cứng cơ, mê sảng, cơ giật, chóng mặt và rối loạn nhịp thất có thể xảy ra nhưng những biểu hiện này thường bắt đầu âm thầm và bị bỏ qua. Ở phần lớn các bệnh nhân bị ảnh hưởng, hạ magnesi huyết được cải thiện sau khi bổ sung magnesi và ngưng sử dụng PPI.

Đối với những bệnh nhân điều trị kéo dài hoặc sử dụng PPI với digoxin hoặc thuốc có thể gây hạ magnesi huyết (ví dụ: thuốc lợi tiểu), nên xem xét theo dõi nồng độ magnesi trước khi bắt đầu điều trị với PPI và định kỳ trong quá trình điều trị.

#### Dùng đồng thời rabeprazole với methotrexate

Các tài liệu cho thấy việc sử dụng đồng thời PPI với methotrexate (chủ yếu ở liều cao, xem thông tin kê toa của methotrexate) có thể làm tăng và kéo dài nồng độ huyết tương của methotrexate và/hoặc các chất chuyển hóa của nó, có thể dẫn đến độc tính của methotrexate. Khi sử dụng methotrexate liều cao, có thể cần nhắc ngưng tạm thời PPI ở một số bệnh nhân.

#### Ảnh hưởng lên sự hấp thu vitamin B12

Tương tự như các thuốc ức chế acid khác, rabeprazole sodium có thể làm giảm hấp thu vitamin B12 (cyanocobalamin) vì làm giảm tiết acid dịch vị. Nên cân nhắc khi sử dụng ở bệnh nhân giảm dự trữ vitamin B12 trong cơ thể hoặc có yếu tố nguy cơ làm giảm hấp thu vitamin B12 khi điều trị lâu dài hoặc có các triệu chứng lâm sàng tương ứng quan sát được.

#### Lupus ban đỏ bán cấp (Subacute cutaneous lupus erythematosus - SCLE)

Thuốc PPI có liên quan đến các ca hiếm SCLE. Nếu có tổn thương xảy ra, đặc biệt trên vùng da tiếp xúc với ánh sáng mặt trời, và nếu có đi kèm đau khớp, bệnh nhân nên lập tức tìm kiếm sự trợ giúp y tế và bác sĩ nên cân nhắc ngưng sử dụng ANVO-RABEPRAZOLE. SCLE từng xảy ra khi điều trị với PPI trước đó có thể làm tăng nguy cơ xảy ra SCLE với các thuốc PPI khác.

#### Ảnh hưởng kết quả xét nghiệm

Tăng nồng độ Chromogranin A (CgA) có thể cản trở việc kiểm tra khối u thần kinh nội tiết. Để tránh điều này, nên ngưng điều trị với rabeprazole ít nhất 5 ngày trước khi làm xét nghiệm CgA (xem phần **Độc tính dược lực học**). Nếu nồng độ CgA và gastrin không trở lại phạm vi tham chiếu sau lần xét nghiệm đầu, nên làm lại xét nghiệm sau 14 ngày ngưng điều trị với PPI.

#### Cảnh báo liên quan đến tá dược

##### Natri

Thuốc ANVO-RABEPRAZOLE 10 MG chứa 0,026 mmol (<1 mmol) natri trong mỗi viên, về cơ bản được xem như không chứa natri.

Thuốc ANVO-RABEPRAZOLE 20 MG chứa 0,052 mmol (<1 mmol) natri trong mỗi viên, về cơ bản được xem như không chứa natri.

##### Mannitol

Thuốc ANVO-RABEPRAZOLE 10 MG chứa 20 mg (<10 g) mannitol trong mỗi viên, về cơ bản được xem như không chứa mannitol.

Thuốc ANVO-RABEPRAZOLE 20 MG chứa 40 mg (<10 g) mannitol trong mỗi viên, về cơ bản được xem như không chứa mannitol.

## TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỶ CỦA THUỐC

Rabeprazole sodium gây ra sự ức chế tiết acid dạ dày mạnh và kéo dài. Sự tương tác với các thuốc hấp thu phụ thuộc pH có thể xảy ra. Dùng đồng thời rabeprazole sodium với ketoconazole hoặc itraconazole có thể dẫn đến giảm rõ rệt nồng độ thuốc kháng nấm trong huyết tương. Vì vậy mỗi bệnh nhân cần được theo dõi khi dùng đồng thời ketoconazole hoặc itraconazole với rabeprazole sodium để điều chỉnh liều nếu cần thiết.

Trong các nghiên cứu lâm sàng, thuốc kháng acid được dùng đồng thời với rabeprazole sodium, trong một nghiên cứu cụ thể về tương tác thuốc - thuốc, không có tương tác với các thuốc kháng acid dạng lỏng được phát hiện.

Dùng đồng thời atazanavir 300mg/ritonavir 100mg với omeprazole (40mg 1 lần/ngày) hoặc atazanavir 400mg với lansoprazole (60mg 1 lần/ngày) trên người tình nguyện khỏe mạnh dẫn đến giảm đáng kể nồng độ atazanavir. Sự hấp thu atazanavir phụ thuộc pH. Tuy không có nghiên cứu, kết quả tương tự có thể xảy ra với các thuốc PPI khác. Vì vậy, không nên dùng đồng thời các thuốc PPI bao gồm rabeprazole với atazanavir (xem phần **Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc**).

#### Methotrexate

Các ca báo cáo, nghiên cứu dược động học trên dân số đã công bố, và các phân tích hồi cứu cho thấy dùng đồng thời PPI và methotrexate (chủ yếu ở liều cao, xem thông tin kê đơn của methotrexate) có thể làm tăng và kéo dài nồng độ huyết thanh của methotrexate và/hoặc chất chuyển hóa hydroxymethotrexate. Tuy nhiên, chưa có nghiên cứu chính thức về tương tác thuốc giữa methotrexate với PPI được thực hiện.

**Tương kỵ:** Do không có các nghiên cứu về tính tương kỵ của thuốc, không trộn lẫn thuốc này với các thuốc khác.

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

#### Phụ nữ có thai

Chưa có dữ liệu an toàn của rabeprazole trong thai kỳ ở người.

Nghiên cứu về khả năng sinh sản được thực hiện trên chuột và cho thấy không có bằng chứng về việc rabeprazole sodium gây suy giảm khả năng sinh sản hoặc gây hại cho phôi thai, mặc dù có tỉ lệ thấp thuốc qua nhau thai ở chuột. Chống chỉ định dùng ANVO-RABEPRAZOLE trong thai kỳ.

#### Phụ nữ cho con bú

Chưa rõ rabeprazole sodium có bài tiết qua sữa mẹ hay không. Chưa có nghiên cứu nào thực hiện trên phụ nữ cho con bú. Tuy nhiên rabeprazole sodium có bài tiết qua sữa ở chuột. Vì vậy không nên dùng ANVO-RABEPRAZOLE trong thời kỳ cho con bú.

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

Dựa trên các đặc tính dược lực học và hồ sơ các biến cố bất lợi, rabeprazole không làm giảm khả năng lái xe hoặc sử dụng máy móc. Tuy nhiên, nếu buồn ngủ làm giảm sự tỉnh táo, thì nên tránh lái xe và vận hành máy móc phức tạp.

## TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC

Trong các nghiên cứu lâm sàng có đối chứng với rabeprazole, các phản ứng có hại của thuốc thường được báo cáo nhất là đau đầu, tiêu chảy, đau bụng, suy nhược, đầy hơi, phát ban và khô miệng. Phần lớn các tác dụng phụ gặp phải trong các nghiên cứu lâm sàng là nhẹ hoặc trung bình về mức độ nghiêm trọng và thoáng qua.

Những tác dụng phụ sau đã được ghi nhận trong các thử nghiệm lâm sàng và sau khi sử dụng trên thị trường.

Tần suất được định nghĩa như sau: thường gặp (>1/100, <1/10), ít gặp (>1/1.000, <1/100), hiếm gặp (>1/10.000, <1/1.000) và rất hiếm gặp (<1/10.000), chưa rõ (không thể ước tính từ dữ liệu có sẵn).

Nhóm cơ quan	Thường gặp	Ít gặp	Hiếm gặp	Rất hiếm gặp	Chưa rõ
Nhiễm trùng và nhiễm ký sinh trùng	Nhiễm trùng				
Rối loạn hệ tạo máu và bạch huyết			Giảm bạch cầu trung tính Giảm bạch cầu Giảm tiểu cầu Tăng bạch cầu		
Rối loạn hệ miễn dịch			Phản ứng dị ứng <sup>1,2</sup>		
Rối loạn dinh dưỡng và chuyển hóa			Chấn ăn		Giảm natri huyết Giảm magnesit <sup>3</sup> huyết
Rối loạn tâm thần	Mất ngủ	Căng thẳng	Trầm cảm		Lẫn lộn
Rối loạn hệ thần kinh	Nhức đầu chóng mặt	Tình trạng mơ màng			
Rối loạn mắt			Rối loạn thị giác		
Rối loạn mạch máu					Phù ngoại biên
Rối loạn hô hấp, ngực và trung thất	Ho Viêm họng Viêm mũi	Viêm phế quản Viêm xoang			
Rối loạn tiêu hóa	Tiêu chảy Nôn Buồn nôn Đau bụng Táo bón Đầy hơi Polyps tuyến đày vị (lành tính)	Khó tiêu Khô miệng Ợ hơi	Viêm dạ dày Viêm miệng Rối loạn vị giác		Viêm đại tràng vi thể
Rối loạn gan mật			Viêm gan Vàng da Bệnh não gan <sup>2</sup>		
Rối loạn da và mô dưới da		Phát ban Hồng ban <sup>2</sup>	Ngứa Tăng tiết mồ hôi Nổi bóng nước <sup>2</sup>	Ban đỏ đa dạng Hoạt tử biểu bì do nhiễm độc (TEN), Hội chứng Stevens-Johnson (SJS)	Lupus ban đỏ bản cấp <sup>4</sup>
Rối loạn cơ xương, mô liên kết và xương	Đau khớp Đặc hiệu Đau lưng	Đau cơ Vết bẻ chân Đau khớp Gãy xương hông, xương cổ tay hoặc xương sống <sup>4</sup>			
Rối loạn thận và niệu		Nhiễm trùng đường niệu	Viêm thận kẽ		
Rối loạn hệ sinh sản và vú					Chứng vú to ở nam giới
Rối loạn chung và tình trạng tại vị trí dùng thuốc	Suy nhược Hội chứng giả cúm	Đau ngực Ớn lạnh Sốt			
Xét nghiệm		Tăng men gan <sup>2</sup>	Tăng cân		

<sup>1</sup> Bao gồm sưng mắt, hạ huyết áp và khó thở.

<sup>2</sup> Hồng ban, nổi bóng nước và phản ứng quá mẫn thường biến mất sau khi ngưng thuốc.

<sup>3</sup> Hiếm báo cáo về bệnh não gan ở bệnh nhân xơ gan được ghi nhận. Trong điều trị những bệnh nhân bị rối loạn chức năng gan nặng, bác sĩ nên thận trọng khi khởi đầu điều trị với ANVO-RABEPRAZOLE ở nhóm đối tượng này (xem phần Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc).

<sup>4</sup> Xem phần Cảnh báo về thận trọng khi dùng thuốc.

## QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Cho đến nay kinh nghiệm đối với quá liều có chủ định hoặc ngẫu nhiên đều bị hạn chế. Liều tối đa không vượt quá 60mg 2 lần/ngày, hoặc 160mg 1 lần/ngày. Tác dụng nói chung rất ít, biến cố bất lợi tiêu biểu đã biết có thể hồi phục mà không cần can thiệp y tế nào khác. Chưa có thuốc giải độc đặc hiệu. Rabeprazole sodium gắn kết nhiều với protein và do đó không dễ dàng để thẩm tách. Tương tự những trường hợp quá liều khác, nên điều trị triệu chứng và áp dụng các biện pháp nâng cao thể trạng.

## ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

Nhóm điều trị: thuốc đường tiêu hóa và chuyển hóa, thuốc điều trị loét dạ dày và bệnh trào ngược dạ dày thực quản (GORD), PPI.

Mã ATC: A02B C04

### Cơ chế tác động

Rabeprazole sodium thuộc nhóm thuốc kháng tiết acid, dẫn chất benzimidazoles thay thế, không có đặc tính kháng cholinergic hay đối kháng histamine H<sub>2</sub>, nhưng ức chế sự tiết acid ở dạ dày bằng cách ức chế chuyên biệt enzyme H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> - ATPase (bơm acid hay bơm proton). Hiệu quả liên quan với liều lượng và ức chế cả sự tiết acid cơ bản lẫn sự tiết acid do kích thích bất kể tác nhân kích thích nào. Những nghiên cứu trên động vật cho thấy sau khi uống, rabeprazole sodium nhanh chóng biến mất khỏi huyết tương và niêm mạc dạ dày. Vì là một base yếu, rabeprazole nhanh chóng được hấp thu ở tất cả các liều và tập trung tại môi trường acid của thành tế bào. Rabeprazole được chuyển thành dạng sulphenamide có hoạt tính qua sự proton hóa và sau đó phản ứng với cysteines có sẵn ở bơm proton.

### Tác dụng kháng tiết acid

Sau khi uống một liều 20mg rabeprazole sodium, hiệu quả kháng tiết acid bắt đầu xảy ra trong vòng một giờ, với hiệu quả tối đa đạt được trong hai tới bốn giờ. 23 giờ sau liều rabeprazole sodium đầu tiên, sự ức chế tiết acid cơ bản là 69% và sự ức chế tiết acid do thức ăn kích thích là 82% và thời gian ức chế kéo dài đến 48 giờ. Hiệu quả ức chế tiết acid của rabeprazole sodium tăng nhẹ khi lặp lại liều mỗi ngày, đạt tình trạng ức chế ổn định sau ba ngày. Khi ngưng thuốc, hoạt động tiết acid bình thường hóa sau 2 đến 3 ngày.

Giảm acid dạ dày do bất kỳ cách nào, bao gồm cả PPI như rabeprazole, sẽ làm tăng số lượng vi khuẩn bình thường hiện diện trong đường tiêu hóa. Điều trị bằng PPI có thể làm tăng nguy cơ nhiễm trùng đường tiêu hóa như *Salmonella*, *Campylobacter* và *Clostridium difficile*.

### Ảnh hưởng trên gastrin huyết thanh

Trong các nghiên cứu lâm sàng, bệnh nhân được điều trị với 10 hay 20mg rabeprazole sodium một lần mỗi ngày trong thời gian đến 43 tháng. Nồng độ gastrin huyết thanh tăng dần trong 2 đến 8 tuần đầu tiên phản ánh hiệu quả ức chế đối với sự tiết acid và duy trì ổn định khi tiếp tục điều trị. Nồng độ gastrin trở về mức trước điều trị sau khi ngưng thuốc 1 đến 2 tuần.

Trên 500 bệnh nhân sau 8 tuần điều trị với rabeprazole hay điều trị đối chứng, các mẫu sinh thiết vùng hang vị và thân vị cho thấy không có sự biến đổi mô học tế bào ECL, độ viêm dạ dày, tỷ lệ viêm teo niêm mạc dạ dày, dị sản tế bào ruột hay tình trạng nhiễm *H.pylori*. Trên hơn 250 bệnh nhân điều trị liên tục 36 tháng, không thấy có thay đổi ý nghĩa được tìm thấy với lúc đầu.

### Những tác dụng khác

Cho đến nay chưa thấy có tác dụng toàn thân của rabeprazole sodium lên hệ thần kinh trung ương, hệ tim mạch và hệ hô hấp. Với liều uống 20mg trong 2 tuần, rabeprazole sodium không có ảnh hưởng lên chức năng tuyến giáp, chuyển hóa carbohydrate, hay nồng độ trong máu của hormone cận giáp, cortisol, estrogen,

testosterone, prolactin, cholecystokinin, secretin, glucagon, hormone kích thích nang trứng (FSH), hormone hướng hoàng thể (LH), renin, aldosterone hay hormone tăng trưởng.

Những nghiên cứu trên người khỏe mạnh cho thấy rabeprazole sodium không có tương tác về mặt lâm sàng đáng kể nào với amoxicillin. Rabeprazole không có ảnh hưởng xấu lên nồng độ amoxicillin hay clarithromycin trong huyết tương khi dùng chung nhằm mục đích diệt trừ nhiễm *H.pylori* đường tiêu hóa trên.

Trong quá trình điều trị với các thuốc chống nôn, gastrin huyết thanh tăng để đáp ứng với việc giảm tiết acid. CgA cũng tăng do giảm acid dạ dày. Nồng độ CgA tăng có thể gây trở ngại cho việc kiểm tra đánh giá các khối u thần kinh nội tiết.

Bảng chứng được công bố cho thấy nên ngưng sử dụng PPI trong khoảng thời gian từ 5 ngày đến 2 tuần trước khi đo CgA. Điều này là để cho nồng độ CgA có thể đã bị tăng giả sau khi điều trị với PPI trở về phạm vi tham chiếu.

### Trẻ em

Cơ quan Dược phẩm Châu Âu đã từ bỏ việc nộp kết quả nghiên cứu việc điều trị với rabeprazole sodium trên một hoặc nhiều nhóm nhỏ bệnh nhi bị trào ngược dạ dày-thực quản (xem phần Cách dùng, liều dùng để biết thông tin về sử dụng cho trẻ em).

Cơ quan Dược phẩm Châu Âu đã từ bỏ việc nộp kết quả nghiên cứu việc điều trị với rabeprazole sodium trên tất cả các nhóm nhỏ bệnh nhi bị hội chứng Zollinger-Ellison, loét tá tràng và loét dạ dày (xem phần Cách dùng, liều dùng để biết thông tin về sử dụng ở trẻ em).

## ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

### Hấp thu

Rabeprazole sodium là thuốc dạng viên nén bao tan trong ruột. Dạng bào chế này là cần thiết vì rabeprazole không bền trong môi trường acid.

Sự hấp thu rabeprazole chỉ xảy ra sau khi viên thuốc rời khỏi dạ dày. Hấp thu nhanh với nồng độ đỉnh rabeprazole trong huyết tương đạt được khoảng 3,5 giờ sau một liều 20mg. Nồng độ đỉnh trong huyết tương (C<sub>max</sub>) của rabeprazole và AUC tỷ lệ tuyến tính với liều từ 10mg đến 40mg. Sinh khả dụng tuyệt đối của một liều uống 20mg (so với đường tiêm tĩnh mạch) là khoảng 52% do chuyển hóa phần lớn trước khi vào hệ tuần hoàn chung. Ngoài ra sinh khả dụng cũng không tăng với liều lặp lại. Ở người khỏe mạnh thời gian bán hủy trong huyết tương vào khoảng một giờ (từ 0,7 đến 1,5 giờ), và độ thanh thải toàn cơ thể là 283 ± 98ml/phút. Không có tương tác về lâm sàng với thức ăn. Thức ăn cũng như thời gian dùng thuốc trong ngày đều không ảnh hưởng sự hấp thu rabeprazole sodium.

### Phân bố

Ở người, khoảng 97% rabeprazole gắn kết với protein huyết tương.

### Chuyển hóa và thải trừ

Rabeprazole sodium, cũng như các thuốc khác thuộc nhóm ức chế bơm proton (PPI) được chuyển hóa qua hệ thống cytochrome P450 (CYP450) của gan. Trong những nghiên cứu *in vitro* với microsom gan người cho thấy rabeprazole sodium được chuyển hóa bởi isoenzyme CYP450 (CYP2C19 và CYP3A4). Trong những nghiên cứu này ở nồng độ trong huyết tương người, rabeprazole không cảm ứng cũng không ức chế CYP3A4; và mặc dù những nghiên cứu *in vitro* không phải luôn luôn tiên đoán kết quả tương tự về *in vivo* nhưng kết quả của những nghiên cứu này cho phép dự đoán không có tương tác giữa rabeprazole và cyclosporin. Ở người các chất chuyển hóa chính trong huyết tương là thioether (M1) và acid carboxylic (M6) và các chất chuyển hóa phụ với nồng độ thấp hơn là sulphone (M2), desmethyl-thioether (M4) và dạng liên hợp với acid mercapturic (M5). Chỉ có dạng chuyển hóa desmethyl (M3) có một hoạt tính kháng tiết nhỏ, nhưng không hiện diện trong huyết tương.

Sau một liều uống duy nhất 20mg rabeprazole sodium có đánh dấu bằng <sup>14</sup>C, không tìm thấy dạng thuốc còn nguyên vẹn trong nước tiểu. Khoảng 90% liều dùng được bài tiết qua nước tiểu dưới hai dạng chuyển hóa: dạng liên hợp với acid mercapturic (M5) và dạng acid carboxylic (M6), và hai chất chuyển hóa khác chưa được biết rõ. Phần còn lại của liều dùng được tìm thấy trong phân.

### Giới tính

Được điều chỉnh theo chiều cao và trọng lượng cơ thể, không có sự khác biệt ý nghĩa về các thông số dược động học giữa hai giới tính sau khi dùng một liều 20mg rabeprazole.

### Rối loạn chức năng thận

Ở những bệnh nhân suy thận giai đoạn cuối, ổn định, được thẩm phân máu thường xuyên (độ thanh thải creatinine < 5ml/phút/1,73m<sup>2</sup>), mức độ đào thải rabeprazole tương tự với khả năng đào thải ở người khỏe mạnh. AUC và C<sub>max</sub> ở những bệnh nhân này thấp hơn khoảng 35% so với người khỏe mạnh. Thời gian bán hủy trung bình của rabeprazole là 0,82 giờ ở người khỏe mạnh, 0,95 giờ ở bệnh nhân đang thẩm phân máu và 3,6 giờ ở bệnh nhân sau thẩm phân. Ở bệnh nhân suy thận cần thẩm phân máu, độ thanh thải của rabeprazole khoảng gấp hai lần của người khỏe mạnh.

### Rối loạn chức năng gan

Ở bệnh nhân suy gan nhẹ và trung bình, sau một liều duy nhất 20mg rabeprazole, AUC tăng lên gấp đôi và thời gian bán hủy của rabeprazole tăng lên 2 đến 3 lần so với người khỏe mạnh. Tuy nhiên, sau khi dùng 20mg mỗi ngày trong 7 ngày, AUC chỉ tăng 1,5 lần và C<sub>max</sub> chỉ tăng 1,2 lần. Thời gian bán hủy của rabeprazole ở bệnh nhân suy gan là 12,3 giờ so với 2,1 giờ ở người khỏe mạnh. Khả năng đáp ứng về dược lực học (khả năng kiểm soát pH ở dạ dày) ở hai nhóm tương đương nhau về mặt lâm sàng.

### Người lớn tuổi

Sự đào thải rabeprazole giảm nhẹ ở người già. Sau 7 ngày điều trị với 20mg rabeprazole sodium mỗi ngày, AUC tăng lên khoảng gấp đôi, C<sub>max</sub> tăng khoảng 60% và t<sub>1/2</sub> tăng khoảng 30% so với người trẻ khỏe mạnh. Tuy nhiên không có biểu hiện tích tụ rabeprazole.

### Tính đa dạng của CYP2C19

Sau 7 ngày dùng rabeprazole với 20mg mỗi ngày, ở những người có dạng CYP2C19 chuyển hóa chậm, AUC tăng gấp khoảng 1,9 lần và t<sub>1/2</sub> gấp khoảng 1,6 lần so với ở người có dạng chuyển hóa nhanh, trong khi C<sub>max</sub> tăng chỉ 40%.

## QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

### ANVO-RABEPRAZOLE 10 MG:

Hộp 2 vỉ x 14 viên

Hộp 7 vỉ x 14 viên

### ANVO-RABEPRAZOLE 20 MG:

Hộp 2 vỉ x 14 viên

Hộp 7 vỉ x 14 viên

## BẢO QUẢN:

Bảo quản ở nhiệt độ không quá 30°C trong bao bì gốc, tránh ánh sáng và ẩm.

## HẠN DÙNG:

18 tháng kể từ ngày sản xuất.

## TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG:

Tiêu chuẩn cơ sở

## TÊN, ĐỊA CHỈ CỦA CƠ SỞ SẢN XUẤT THUỐC

LABORATORIOS LICONSA, S.A.

Avda. Miralcampo, N° 7, Pol. Ind. Miralcampo, 19200 Azuqueca de Henares (Guadalajara), Spain (Tây Ban Nha).