

THUỐC ỨC CHẾ BƠM PROTON

Rx Thuốc bán theo đơn

Pariet® 10mg / Pariet® 20mg

VIÊN NÉN

VIÊN NÉN

<Chế phẩm Rabeprazole Sodium>

1. Tên thuốc

PARIET® 10mg Viên nén bao tan trong ruột.

PARIET® 20mg Viên nén bao tan trong ruột.

2. Thành phần định tính và định lượng

Mỗi viên nén chứa:

10mg rabeprazole sodium, tương đương với 9,42 mg rabeprazole

20 mg rabeprazole sodium, tương đương với 18,85 mg rabeprazole

Về tá dược, xin tham khảo mục 6.1

3. Dạng bào chế

Viên nén bao tan trong ruột.

10 mg: viên nén 2 mặt lõm, bao phim, màu vàng với 'E 240' in màu đen trên một mặt.

20 mg: viên nén 2 mặt lõm, bao phim, màu vàng với 'E 243' in màu đỏ trên một mặt.

4. Đặc điểm lâm sàng**4.1 Chỉ định điều trị**

PARIET® viên nén được chỉ định trong điều trị:

- Loét tá tràng hoạt động
- Loét dạ dày lành tính hoạt động
- Loét miệng nổi
- Bệnh trào ngược dạ dày - thực quản dạng loét hoặc dạng trào ngược (GERD)
- Điều trị duy trì dài hạn bệnh trào ngược dạ dày - thực quản
- Điều trị triệu chứng bệnh trào ngược dạ dày - thực quản từ trung bình đến rất nặng
- Hội chứng Zollinger-Ellison và các tình trạng tăng tiết bệnh lý khác
- Kết hợp với chế độ điều trị không phẫu thuật hợp để ngăn ngừa *Helicobacter pylori* ở bệnh nhân bị loét đường tiêu hóa. Tham khảo mục 4.2

4.2 Liều lượng và cách dùng

Người lớn/ người già:

Loét tá tràng hoạt động, loét dạ dày lành tính hoạt động và loét miệng nổi: Liều dùng uống được đề nghị là PARIET® 10 mg hay 20 mg dùng một lần mỗi ngày vào buổi sáng.

Hầu hết bệnh nhân loét tá tràng hoạt động sẽ lành trong vòng bốn tuần. Tuy nhiên một vài bệnh nhân cần điều trị thêm bốn tuần mỗi lần nữa. Hầu hết bệnh nhân loét dạ dày lành tính hoạt động sẽ lành trong vòng sáu tuần. Tuy nhiên, cũng như trên, một vài bệnh nhân cần điều trị thêm sáu tuần mỗi lần nữa.

Bệnh trào ngược dạ dày thực quản dạng loét hoặc trào ngược (GERD): Liều dùng uống được đề nghị cho tình trạng này là PARIET® 10 mg hay 20 mg uống một lần mỗi ngày trong bốn đến tám tuần. Liều PARIET® 10 mg hoặc 20 mg uống hai lần mỗi ngày thêm 8 tuần nữa khi trị liệu ức chế bơm proton (PPI) không hiệu quả đối với bệnh nhân viêm thực quản trào ngược. Tuy nhiên, liều PARIET® 20 mg uống hai lần mỗi ngày chỉ nên áp dụng cho bệnh nhân có tổn thương niêm mạc nghiêm trọng.

Điều trị duy trì dài hạn bệnh trào ngược dạ dày - thực quản: Trong điều trị dài hạn, có thể sử dụng liều duy trì PARIET® 10 mg hay 20 mg một lần mỗi ngày tùy theo đáp ứng của bệnh nhân.

Điều trị triệu chứng trong bệnh trào ngược dạ dày - thực quản từ trung bình đến rất nặng: PARIET® 10 mg một lần mỗi ngày cho bệnh nhân không có viêm thực quản. Nếu triệu chứng không cải thiện sau bốn tuần, bệnh nhân cần được khám kiểm tra thêm. Khi triệu chứng biến mất, có thể kiểm soát triệu chứng sau đó bởi dùng thuốc theo yêu cầu với liều PARIET® 10 mg một lần mỗi ngày lúc cần thiết.

Hội chứng Zollinger-Ellison và các tình trạng tăng tiết bệnh lý khác: Liều lượng cần thay đổi tùy theo từng bệnh nhân. Khởi đầu với liều rabeprazole sodium 60 mg một ngày, sau đó có thể tăng lên đến 100 mg một lần mỗi ngày hay 60 mg hai lần mỗi ngày. Một số bệnh nhân cần được chia liều. Cần tiếp tục dùng thuốc đến khi nào lâm sàng còn cần thiết. Một số bệnh nhân bị hội chứng Zollinger-Ellison đã được điều trị liên tục đến một năm.

Tiết niệu *Hyphovir*: Những bệnh nhân bị nhiễm *H. pylori* nên được điều trị với liệu pháp tiết niệu. Điều trị phối hợp trong 7 ngày được đề nghị như sau:

• PARIET® 20 mg hai lần mỗi ngày + clarithromycin 500 mg hai lần mỗi ngày và amoxicillin 1 g hai lần mỗi ngày.

Đối với những chỉ định dùng thuốc một lần mỗi ngày, PARIET® viên nén nên được uống vào buổi sáng, trước khi ăn; và mặc dù thời gian trong ngày cũng như loại thức ăn đều không có ảnh hưởng đến tác động của rabeprazole sodium, việc dùng thuốc vào buổi sáng này vẫn tạo thuận lợi cho sự tuân thủ điều trị.

Bệnh nhân cần được lưu ý không nên nhai hay nghiền nát PARIET® viên nén, mà nên nuốt cả viên.

Suy thận và suy gan:

Không cần điều chỉnh liều đối với bệnh nhân suy thận hay suy gan.

Xin tham khảo mục 4.4 Lưu ý và Thận trọng đặc biệt đối với Sử dụng PARIET® trong điều trị bệnh nhân có suy gan nặng.

Trẻ em:

Tính an toàn và hiệu quả của rabeprazole sodium 20 mg trong điều trị ngắn hạn GERD (lên đến 8 tuần) ở thanh thiếu niên từ 12 tuổi trở lên được hỗ trợ bởi:

- a) Kết quả ngoại suy từ các nghiên cứu đầy đủ và được kiểm soát chặt chẽ để hỗ trợ cho hiệu quả của rabeprazole sodium ở người lớn.
- b) Các nghiên cứu về an toàn và được động học được thực hiện trên các bệnh nhân thanh thiếu niên. Liều khuyến dùng cho thanh thiếu niên từ 12 tuổi trở lên là 20 mg mỗi ngày một lần trong 8 tuần.

Tính an toàn và hiệu quả của rabeprazole sodium trong điều trị GERD ở trẻ em dưới 12 tuổi chưa được thiết lập. Tính an toàn và hiệu quả của rabeprazole sodium cho các chỉ định khác cũng chưa được thiết lập ở bệnh nhân trẻ em.

4.3 Chống chỉ định

PARIET® chống chỉ định dùng cho những bệnh nhân quá mẫn cảm với rabeprazole sodium, các dẫn xuất benzimidazole hay các thành phần tá dược trong công thức.

4.4 Lưu ý và thận trọng đặc biệt về sử dụng thuốc

Việc cải thiện triệu chứng qua điều trị bằng rabeprazole sodium không loại trừ sự hiện diện của ung thư dạ dày hay thực quản, do đó cần phải loại trừ khả năng ác tính trước khi bắt đầu điều trị với PARIET®.

Bệnh nhân điều trị dài hạn (đặc biệt điều trị hơn một năm) cần được kiểm tra đều đặn. Bệnh nhân cần được lưu ý không nên nhai hay nghiền nát PARIET® viên nén, mà nên nuốt cả viên.

PARIET® không được đề nghị sử dụng cho trẻ em dưới 12 tuổi, vì chưa có kinh nghiệm sử dụng rabeprazole ở nhóm tuổi này.

Trong một nghiên cứu trên những bệnh nhân suy chức năng gan từ nhẹ đến trung bình so với nhóm chứng bình thường và tương đương về tuổi và giới tính, không thấy có bằng chứng ý nghĩa về vấn đề an toàn liên quan đến dùng rabeprazole. Tuy nhiên, vì chưa có dữ kiện lâm sàng đối với việc dùng PARIET® trong điều trị những bệnh nhân bị rối loạn chức năng gan nặng, bác sĩ được khuyến thận trọng khi khởi đầu điều trị với PARIET® ở nhóm đối tượng này.

Hạ magnesi huyết kèm triệu chứng hay không kèm triệu chứng đã được báo cáo là hiếm gặp ở bệnh nhân điều trị với PPI ít nhất 3 tháng, trong hầu hết trường hợp là sau 1 năm điều trị. Các phản ứng phụ nghiêm trọng bao gồm cơ cứng, loạn nhịp tim và động kinh. Ở hầu hết các bệnh nhân, triệu chứng tăng magnesi huyết bằng cách bổ sung magnesi và ngưng sử dụng PPI.

Đối với bệnh nhân dự kiến được điều trị trong thời gian dài hoặc sử dụng PPI với các thuốc như digoxin hoặc các loại thuốc có thể gây hạ magnesi huyết (ví dụ: thuốc lợi tiểu), các cán bộ y tế có thể xem xét theo dõi nồng độ magnesi trước khi bắt đầu trị liệu với PPI và định kỳ.

Nghiên cứu quan sát cho thấy trị liệu thuốc ức chế bơm proton (PPI) có thể liên quan với sự tăng nguy cơ loãng xương liên quan đến gây xương hổng, có thể gây cột sống. Nguy cơ gây xương tụt ở các bệnh nhân dùng liều cao và điều trị dài hạn với PPI (một năm hoặc lâu hơn).

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

Điều trị với các chất ức chế bơm proton có thể làm tăng nguy cơ nhiễm trùng đường tiêu hóa như *Clostridium difficile*.**4.5 Tương tác với thuốc khác và những dạng tương tác khác**

Rabeprazole sodium gây ra sự ức chế tiết acid của dạ dày mạnh và kéo dài. Có thể xảy ra sự tương tác với những thuốc có sự hấp thu phụ thuộc vào độ pH. Việc dùng đồng thời rabeprazole sodium với ketoconazole hay itraconazole có thể làm giảm đáng kể nồng độ thuốc kháng nấm trong huyết tương. Do đó cần theo dõi nồng độ thuốc riêng lẻ để xác định có cần chỉnh liều khi dùng đồng thời ketoconazole hay itraconazole với PARIET® hay không.

Trong những thử nghiệm lâm sàng, các chất kháng acid được dùng đồng thời với PARIET® và trong một nghiên cứu tương tác thuốc-thuốc đặc biệt cho thấy rabeprazole không tương tác với các chất kháng acid dạng lỏng.

Sử dụng đồng thời atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg với omeprazole (40 mg một lần mỗi ngày) hoặc atazanavir 400 mg với lansoprazole (60 mg một lần mỗi ngày) cho người tình nguyện khỏe mạnh dẫn đến giảm đáng kể nồng độ atazanavir. Sự hấp thu của atazanavir phụ thuộc vào pH. Mặc dù sử dụng đồng thời với rabeprazole chưa được nghiên cứu, dự kiến kết quả là tương tự đối với các chất ức chế bơm proton khác. Do đó các PPI, bao gồm rabeprazole, không nên sử dụng đồng thời với atazanavir.

Các báo cáo, nghiên cứu được đồng học quản đã được công bố, và các phân tích hồi cứu cho thấy sử dụng đồng thời PPI và methotrexate (chủ yếu là ở liều cao; xem thông tin kê toa methotrexate) có thể làm tăng và kéo dài nồng độ methotrexate và hoặc các chất chuyển hóa hydromethotrexate. Tuy nhiên, chưa có nghiên cứu chính thức nào về tương tác thuốc của methotrexate với PPI được tiến hành.

4.6 Có thai và cho con bú

Có thai:

Những nghiên cứu về khả năng sinh sản trên chuột và thỏ cho thấy rabeprazole sodium không làm giảm khả năng thụ thai cũng không gây hại cho phôi thai, mặc dù có giảm sự trao đổi chất giữa nhau và thai ở chuột.

Chưa có nghiên cứu đầy đủ hoặc được kiểm soát tốt trên phụ nữ có thai và kinh nghiệm sau khi thuốc được sử dụng trên thị trường còn hạn chế. Chỉ được sử dụng rabeprazole sodium ở phụ nữ có thai khi lợi ích tiềm năng hơn hẳn nguy cơ có thể xảy ra cho thai nhi.

Cho con bú:

Hiện chưa được rõ rabeprazole sodium có được bài tiết qua sữa hay không và chưa có nghiên cứu trên phụ nữ cho con bú. Tuy nhiên rabeprazole sodium có bài tiết trong sữa chuột. Do đó không nên dùng rabeprazole sodium ở phụ nữ cho con bú. Nếu bắt buộc phải dùng rabeprazole sodium thì phải ngưng cho con bú.

4.7 Ảnh hưởng lên khả năng lái xe và sử dụng máy móc

Dựa vào những đặc tính dược lực học và những báo cáo về tác dụng phụ cho thấy PARIET® không làm giảm khả năng lái xe hay sử dụng máy móc. Tuy nhiên nếu buồn ngủ làm giảm sự nhạy bén, nên tránh lái xe hay vận hành máy móc phức tạp.

4.8 Tác dụng không mong muốn

Nổi chung PARIET® viên nén được dùng nạp tổn trong các thử nghiệm lâm sàng ở người lớn và thanh thiếu niên. Những tác dụng phụ thường gặp nhất trong suốt các thử nghiệm lâm sàng có liên quan với rabeprazole là nhức đầu, tiêu chảy, đau bụng, suy nhược, đầy hơi, mất ngon và khô miệng. Những tác dụng không mong muốn thường thoáng qua và nhẹ hoặc trung bình, và phù hợp giữa người lớn và thanh thiếu niên.

Những tác dụng phụ sau đã được ghi nhận trên các thử nghiệm lâm sàng và những báo cáo sau khi sử dụng rộng rãi trên thị trường.

Tần suất được định nghĩa như sau: thường gặp ($\geq 1/100$, $< 1/10$), ít gặp ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), hiếm gặp ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) và rất hiếm ($< 1/10.000$).

Nhóm cơ quan hệ thống	Thường gặp	Ít gặp	Hiếm gặp	Rất hiếm	Không biết
Nhiễm trùng và nhiễm ký sinh trùng	Nhiễm trùng				
Rối loạn hệ tạo máu và lympho			Giảm bạch cầu trung tính Giảm bạch cầu Giảm tiểu cầu Tăng bạch cầu		
Rối loạn hệ miễn dịch			Phản ứng dị ứng ^{1,2}		
Rối loạn dinh dưỡng và chuyển hóa			Chán ăn Giảm magnesi huyết		Giảm natri huyết
Rối loạn tâm thần	Mất ngủ	Tình trạng kích động	Trầm cảm		Lấn loạn
Rối loạn hệ thần kinh	Nhức đầu Chóng mặt	Tình trạng mờ mắt			

Nhóm cơ quan hệ thống	Thường gặp	Ít gặp	Hiếm gặp	Rất hiếm	Không biết
Rối loạn mắt			Rối loạn thị giác		
Rối loạn mạch máu					Phụ ngoại mạch
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	Khô tiêu Khô miệng Ợ hơi	Viêm dạ dày Viêm miệng Rối loạn vị giác		
Rối loạn gan mật			Viêm gan Vàng da Bệnh não gan ¹		
Rối loạn da và mô dưới da		Ban Đỏ da ²	Ngứa Tăng tiết mồ hôi Nổi bóng nước ²	Ban đỏ da dạng, hoặc nổi biểu bì do nhiễm độc (TEN), nổi mụn Stevens-Johnson (SJS)	
Rối loạn cơ xương, mô liên kết và xương	Đau không đặc hiệu, đau lưng	Đau cơ Vẹo cột sống Đau khớp Gãy xương			
Rối loạn thận và niệu		Nhiễm trùng đường niệu	Viêm thận kẽ		
Rối loạn hệ sinh sản và vú					Chứng vô tinh nam giới
Rối loạn chung và tình trạng tại vị trí dùng thuốc	Suy nhược Hội chứng giả cúm	Đau ngực Ôn lạnh Sốt			
Kiểm tra		Tăng men gan ¹	Tăng creat		

¹ Bao gồm sưng mắt, hạ huyết áp và khô mắt

² Đỏ da, nổi bóng nước và phản ứng dị ứng thường biến mất sau khi ngưng thuốc.

³ Hiếm báo cáo về bệnh não gan ở bệnh nhân xơ gan. Trong điều trị những bệnh nhân bị rối loạn chức năng gan nặng, bác sĩ được khuyến khích theo dõi chặt chẽ điều trị với PARIET[®] ở nhóm đối tượng này (tham khảo mục 4.4).

Đã có báo cáo về gây tương tác sau khi thuốc được sử dụng trên thị trường (tham khảo mục 4.4).

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

4.9 Quá liều

Cho đến nay rất hiếm báo cáo về quá liều có chủ định hay ngẫu nhiên. Liều tối đa không vượt quá 60 mg hai lần mỗi ngày, hay 160 mg một lần mỗi ngày. Những tác dụng này theo ghi nhận được nhìn chung rất ít và có thể hồi phục mà không cần có sự can thiệp y học nào khác. Chưa có thuốc giải độc đặc hiệu. Rabeprazole sodium giảm kết nối với protein và do đó không dễ dàng để thẩm tách. Như trong những trường hợp quá liều khác, nên điều trị triệu chứng và áp dụng các biện pháp nâng tổng trạng.

5. Các đặc tính được lý

5.1 Các đặc tính được lý học

M3 ATC: A02B C04

Cơ chế tác dụng: Rabeprazole sodium thuộc nhóm thuốc kháng tiết acid, những dẫn xuất của benzimidazole thể, không có đặc tính kháng tiết cholin hay đối kháng histamine H₂ nhưng ức chế sự tiết acid do dạ dày bằng cách ức chế chuyển biến enzyme H⁺/K⁺-ATPase (bơm acid hay bơm proton). Hiệu quả tỷ lệ với liều lượng và ức chế cả sự tiết acid do bản thân sự tiết acid do kích thích bất kể tác nhân kích thích nào. Những nghiên cứu trên động vật cho thấy sau khi sống, 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 dù ở liều lượng nào và tập trung vào môi trường acid của tế bào thành. 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 20 mg rabeprazole sodium khởi phát của hiệu quả kháng tiết acid xảy ra trong vòng một giờ, với hiệu quả tối đa ở giữa hai và bốn giờ. 23 giờ sau liều rabeprazole sodium đầu tiên, sự ức chế tiết acid có bản là 69% và sự ức chế tiết acid do thức ăn kích thích là 82% và thời gian để 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 ổn định sau ba ngày. Khi ngưng thuốc, hoạt động tiết acid bình thường hóa sau 2 đến 3 ngày.

Ảnh hưởng trên Gastrin huyết thanh: Trong các nghiên cứu lâm sàng, bệnh nhân được điều trị với 10 hay 20 mg 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*. Ở hơn 250 bệnh nhân điều trị liên tục 36 tháng, không thấy có thay đổi ý nghĩa các hình ảnh mô học so với lúc đầu.

Những tác dụng khác: Cho đến nay chưa thấy có tác dụng hệ thống của rabeprazole sodium lên hệ thần kinh trung ương, hệ tim mạch và hệ hô hấp. Với liều uống 20 mg trong 2 tuần, rabeprazole sodium không có ảnh hưởng lên chức năng tuyến giáp, chuyển hóa carbohydrate, hay nồng độ hormone cận giáp, cortisol, estrogen, testosterone, prolactin, cholecystokinin, secretin, glucagon, hormone kích thích nang trứng (FSH), hormone hoàng thể (LH), renin, aldosterone hay hormone tăng trưởng trong máu.

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* bằng tiêu hóa trên.

5.2 Các đặc tính được động học

Hấp thu: PARIET[®] là chế phẩm rabeprazole sodium dạng viên nén bao tan trong ruột (không tan trong dạ dày). Dạng bào chế này là cần thiết vì rabeprazole không bền trong môi trường acid. Do đó, 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 vào khoảng 3,5 giờ sau một liều 20 mg. Nồng độ đỉnh trong huyết tương (C_{max}) của rabeprazole và AUC tỷ lệ tuyến tính với các liều từ 10 mg đến 40 mg. Sinh khả dụng tuyệt đối của một liều uống 20 mg (so với đường tĩnh mạch) vào khoảng 52% do chuyển hóa phần lớn trước khi vào tuần hoàn hệ thống. 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 ± 98 ml/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 phối: Ở người, 97% rabeprazole gắn kết với protein huyết tương.

Chuyển hóa và bài xuất: 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 với những nồng độ huyết tương người khỏe mạnh, rabeprazole không cảm ứng cũng không ức chế CYP3A4; và mặc dù những nghiên cứu *in vitro* không phải luôn luôn cho một kết luận kết quả tương tự về mặt *in vivo* những 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 sulfone (M2), demethyl-thioether (M4) và dạng liên hợp với acid mercapturic (M5). Chỉ có dạng chuyển hóa demethyl (M3) có một hoạt tính kháng tiết nhỏ, nhưng không biến diện trong huyết tương.

Sau một liều uống duy nhất 20 mg rabeprazole sodium có đánh dấu bằng ¹⁴C, không tìm thấy dạng thuốc nguyên vẹn trong nước tiểu. Khoảng 90% liều dùng được bài xuất trong 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, sau một liều duy nhất 20 mg rabeprazole, không có sự khác biệt ý nghĩa về các thông số được động học giữa hai giới tính. **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 ≤ 5 ml/phút/1,73m²) mức độ thải bỏ rabeprazole rất tương tự với khi tăng thải bỏ ở người khỏe mạnh. AUC và C_{max} 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 không 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 20 mg 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 20 mg mỗi ngày trong 7 ngày, AUC chỉ tăng 1,5 lần và C_{max} 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 dạ dày) ở hai nhóm đang đương đầu về mặt lâm sàng.

Người già: Sự thải bỏ rabeprazole giảm nhẹ ở người già. Sau 7 ngày điều trị với 20 mg rabeprazole sodium mỗi ngày, AUC tăng lên khoảng gấp đôi, C_{max} tăng khoảng 60% và t½ 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 20 mg mỗi ngày, ở những người có dạng CYP2C19 chuyển hóa chậm, AUC tăng gấp khoảng 3,9 lần và t½ gấp khoảng 1,6 lần so với ở người có dạng chuyển hóa nhanh, trong khi C_{max} tăng chỉ 40%.

5.3 Các đặc tính an toàn tiền lâm sàng

Từ những dữ liệu trên động vật, đối với người, những ảnh hưởng tiền lâm sàng chỉ có thể biểu hiện khi tiếp xúc đã lâu với liều lượng rất lớn, do vậy những lo ngại về độ an toàn ở người không đáng kể.

Các nghiên cứu về tính gây đột biến cho kết quả không rõ ràng. Các thí nghiệm trên dòng tế bào lymphoma của chuột nhắt cho kết quả dương tính, nhưng các thí nghiệm sửa chữa nucleotides *in vivo* và sửa chữa DNA *in vivo* và *in vitro* đều âm tính. Các nghiên cứu về khả năng sinh ung thư cho thấy không có nguy hiểm đặc biệt nào đối với người.

6. Các đặc tính của thuốc

6.1 Danh mục tá dược

D-Mannitol, hydroxypropylcellulose, hydroxypropyl cellulose thể II, carmellose calcium (chỉ 10 mg), magnesium stearate, ethylcellulose, magnesium oxide, hypromellose phthalate, glycerol ester của các acid béo, bô-talc, titanium oxide, ferric oxide màu vàng, capcampha.

6.2 Tương kỵ

Không có.

6.3 Hạn dùng

Hạn dùng trước khi mở hộp nhôm - 36 tháng kể từ ngày sản xuất.

6.4 Lưu ý đặc biệt về bảo quản

PARIET[®] nên được bảo quản ở nhiệt độ phòng không quá 25°C và tránh ẩm khí đã mở bao.

6.5 Tính chất và dung lượng của bao bì

PARIET[®] 10 mg Viên nén: Viên trắng và 20x14 viên

PARIET[®] 20 mg Viên nén: Viên trắng và 20x14 viên

6.6 Hướng dẫn sử dụng

Giải thuốc xa tầm tay trẻ em.

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.

Nếu cần thêm thông tin, xin hỏi ý kiến bác sĩ.

Thuốc này chỉ dùng theo đơn của bác sĩ.

Không dùng thuốc quá hạn sử dụng đã ghi trên bao bì.

Nhà sản xuất:

Bushu Pharmaceuticals Ltd, Misato Factory.

950, Hiroki, Ohara, Misato-machi, Kodama-gun, Suitama-ken, Japan

Thụ ủy quyền của:

Ensi Co., Ltd., Tokyo, Japan

Đóng gói tại:

Interfai Pharmaceutical Manufacturing Ltd.

1899 Phaholyothin Road, Ladyao, Chatuchak, Bangkok 10900, Thailand

