

NV 24699 BSB

238/99 <https://trungtamthuoc.com/>

**Route of administration:** Oral

**Direction for Use:** Please read the enclosed leaflet carefully before use.

**KEEP ALL MEDICINES OUT OF REACH OF CHILDREN.**

protected from moisture.

**Dosage:** As directed by the physician.

Store below 30°C.

Each gastro resistant tablet contains: Rabeprazole Sodium 10 mg

Mfg. Lic. No.: MNB/95/2  
 Sun Pharmaceutical Ind. Ltd.  
 Village Ganguwala, Paonta Sahib-173 025, District Sirmour, Himachal Pradesh (India)

Mỗi viên nén kháng acid dạ dày chứa: Rabeprazole sodium 10mg. Hộp 2 vỉ x 7 viên. SBK: XXXXXX. Số lô SX, NSX, HD: xem "B.No. Mfd., Exp.", trên bao bì. Chỉ định, Cách dùng, Chống chỉ định, Các thông tin khác: xem trong tờ hướng dẫn sử dụng kèm theo. Bảo quản dưới 30°C, tránh ẩm. Sản xuất bởi: Sun Pharmaceutical Industries Ltd., Village Ganguwala, Paonta Sahib-173025, District Sirmour, Himachal Pradesh, India (Ấn Độ).  
 Tên và địa chỉ DNK: Bốc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng. Để xa tầm tay trẻ em.



*Handwritten signature*

**RANCIPHEX 10mg**  
 Rabeprazole Sodium Gastro resistant Tablets

**RANCIPHEX 10mg**  
 Rabeprazole Sodium Gastro resistant Tablets

**PREScription ONLY MEDICINE**

**SUN PHARMA**

2 x 7 Tablets

0000000

GTIN:  
 B. No.: XXXXXXX  
 Mfd.: DD/MM/YYYY  
 Exp.: DD/MM/YYYY  
 S.N.:

To be coded online along with batch coding details



1305C Ranciphex 10 mg 2 x 7's Tabs.  
 294 Market : Vietnam  
 045 RLL/PKGDEV : J02/Feb/2017-V01  
 0202

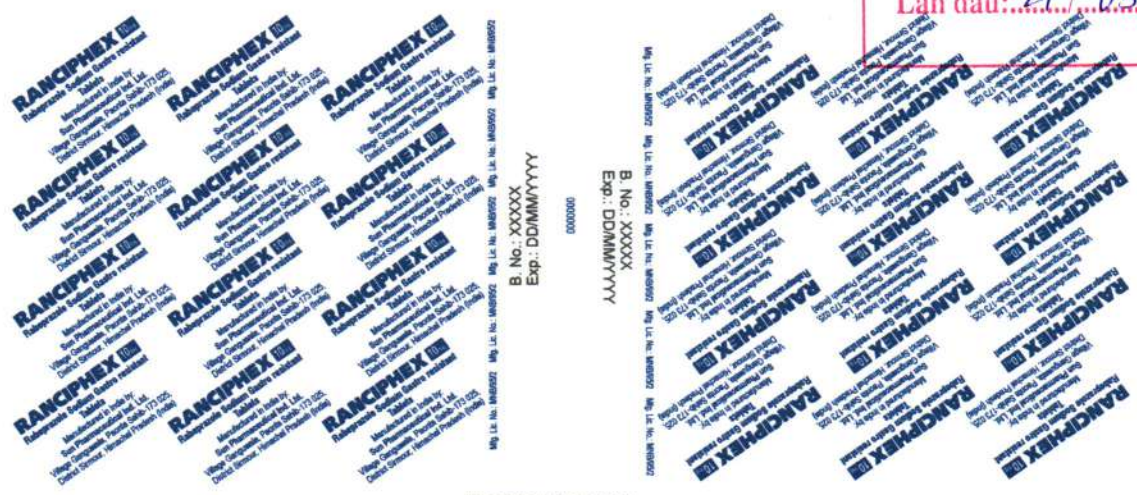


**BỘ Y TẾ  
 CỤC QUẢN LÝ DƯỢC  
 ĐÃ PHÊ DUYỆT**

Lần đầu: 27/03/2018

J02/Mar/2017-V02, J29/Mar/2017-V03

Unwinding Direction



PMS-294 Ranciphex 10 mg Tabs  
 Foil Width - 236 mm  
 Market - Vietnam  
 RLL/PKGDEV - J02/Feb/2017-V01  
 J29/Mar/2017-V02



**ĐỌC KỸ HƯỚNG DẪN TRƯỚC KHI SỬ DỤNG.**  
**NẾU CẦN THÊM THÔNG TIN, HÃY HỎI Ý KIẾN CỦA BÁC SĨ.**  
**THUỐC NÀY CHỈ ĐƯỢC SỬ DỤNG THEO SỰ KÊ ĐƠN CỦA BÁC SĨ.**

**THÔNG TIN KÊ ĐƠN**

**RANCIPHEX**

(Viên nén kháng acid dạ dày Rabepazol Sodium 10/20 mg)

**THÀNH PHẦN**

Mỗi viên nén kháng acid dạ dày có chứa:

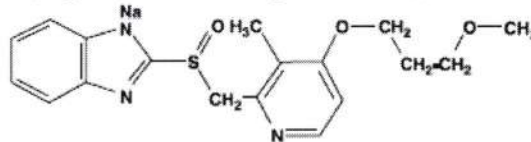
**Đối với hàm lượng 10 mg:** Rabepazol Sodium.....10 mg

**Đối với hàm lượng 20 mg:** Rabepazol Sodium.....20 mg

**Tá dược:** Mannitol, Mannitol (Pearlitol SD 200), heavy magnesiumum oxide (ma-nhê oxid nặng), low substituted hydroxypropyl cellulose, hydroxypropyl cellulose, ethanol (khan), magnesiumum stearate, ethyl cellulose, light magnesiumum oxide (ma-nhê oxid nhẹ), hypromellose phthalate, diacetylated monoglycerides, talc, titanium dioxide, iron oxide (yellow) – oxid sắt (màu vàng), mực in – màu đỏ (Opacode S-1-1666 đỏ có chứa Shellac, Allura red AC Aluminium lake, n-Butyl alcohol, Propylene glycol, Titanium dioxide, SDA 3A Alcohol 27 CFR (ethanol, methanol)) và nước cất.

**MÔ TẢ<sup>1</sup>**

Hoạt chất trong **RANCIPHEX** là rabepazol sodium, một gốc benzimidazole ức chế tiết acid dạ dày. Rabepazol sodium được biết với tên hóa học là muối sodium của 2-[[[4-(3-methoxypropoxy)-3-methyl-2-pyridinyl]-methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazole. Công thức phân tử của rabepazol là C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>N<sub>3</sub>NaO<sub>3</sub>S và phân tử lượng là 381,42. Công thức cấu tạo của rabepazol là:



**RABEPAZOL SODIUM**  
**CÔNG THỨC CẤU TẠO**

**CHỈ ĐỊNH<sup>1, 2, 3</sup>**

**Làm lành vết loét do GERD ở người lớn**

Viên nén kháng acid dạ dày rabepazol sodium được chỉ định trong điều trị ngắn hạn (4 đến 8 tuần) trong việc làm lành và giảm triệu chứng của vết trợt hoặc loét do bệnh trào ngược dạ dày-thực quản - gastroesophageal reflux disease (GERD). Ở những bệnh nhân này có vết loét không lành sau 8 tuần điều trị, có thể xem xét một đợt điều trị bổ sung thêm 8 tuần có rabepazol sodium.

**Duy trì sự lành vết trợt hoặc loét do GERD ở người lớn**

Viên nén kháng acid dạ dày chứa rabepazol sodium được chỉ định để duy trì sự lành và giảm tỉ lệ tái phát các triệu chứng ợ nóng ở bệnh nhân với vết trợt hoặc loét do bệnh trào ngược dạ dày-thực quản (Duy trì GERD). Các nghiên cứu có đối chứng không được báo cáo sau 12 tháng.

**Điều trị GERD có triệu chứng ở người lớn**

Viên nén kháng acid dạ dày chứa rabepazol sodium được chỉ định điều trị ợ nóng vào ban ngày và ban đêm và các triệu chứng khác liên quan đến GERD ở người lớn.

**Làm lành vết loét tá tràng ở người lớn**

Viên nén kháng acid dạ dày chứa rabepazol sodium được chỉ định điều trị ngắn hạn (đến 4 tuần) trong việc làm lành và làm giảm triệu chứng loét tá tràng. Hầu hết bệnh nhân lành trong vòng bốn tuần.



**Tiêu diệt *Helicobacter pylori* để làm giảm nguy cơ tái phát loét tá tràng ở người lớn**

Viên nén kháng acid dạ dày chứa rabeprazol sodium phối hợp với amoxicillin và clarithromycin như là một phác đồ ba thuốc, được chỉ định điều trị cho bệnh nhân bị nhiễm *H. pylori* và bệnh loét tá tràng (hoạt động hoặc có tiền sử trong vòng 5 năm trước) để tiêu diệt *H. pylori*. Tiêu diệt *H. pylori* được báo cáo là làm giảm nguy cơ tái phát loét tá tràng (xem **LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG**).

Ở bệnh nhân thất bại trị liệu, nên thực hiện xét nghiệm tính nhạy cảm. Nếu đề kháng với clarithromycin đã được chứng minh hoặc xét nghiệm tính nhạy cảm không thể thực hiện, nên tiến hành trị liệu bằng kháng sinh thay thế.

**Điều trị các tình trạng tăng tiết bệnh lý, bao gồm hội chứng Zollinger-Ellison ở người lớn**

Viên nén kháng acid dạ dày chứa rabeprazol sodium được chỉ định điều trị dài hạn các tình trạng tăng tiết bệnh lý, bao gồm hội chứng Zollinger-Ellison.

**Điều trị ngắn hạn GERD có triệu chứng ở bệnh nhân là thanh thiếu niên từ 12 tuổi trở lên**

Viên nén kháng acid dạ dày chứa rabeprazol sodium được chỉ định điều trị GERD có triệu chứng ở thanh thiếu niên từ 12 tuổi trở lên trong thời gian đến 8 tuần.

**Điều trị loét dạ dày lành tính hoạt động ở người lớn**

**LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG**

Viên nén kháng acid dạ dày chứa rabeprazol sodium **không được nuốt nguyên viên thuốc**. Không được nhai, nghiền nát hoặc bẻ viên thuốc. Viên nén kháng acid dạ dày chứa Rabeprazol sodium có thể uống kèm hoặc không kèm thức ăn.

**Sự lành vết loét hoặc loét do GERD ở người lớn**

Liều uống khuyến cáo cho người lớn là 20 mg rabeprazol, ngày 1 lần, trong thời gian 4 đến 8 tuần (xem **CHỈ ĐỊNH**). Đối với những bệnh nhân không lành sau 8 tuần điều trị, cân nhắc thêm một đợt bổ sung rabeprazol sodium trong 8 tuần.

**Duy trì sự lành vết loét hoặc loét do GERD ở người lớn**

Liều uống khuyến cáo cho người lớn là 10 mg hoặc 20 mg rabeprazol, ngày 1 lần (phụ thuộc vào đáp ứng của bệnh nhân) [xem **CHỈ ĐỊNH**].

**Điều trị GERD có triệu chứng ở người lớn**

Liều uống khuyến cáo cho người lớn và thanh thiếu niên là 10 mg (ở bệnh nhân không có viêm thực quản) hoặc 20 mg, ngày 1 lần, trong 4 tuần. Nếu không đạt được kiểm soát triệu chứng trong 4 tuần, kiểm tra kỹ bệnh nhân và cân nhắc bổ sung thêm một đợt điều trị. Một khi triệu chứng được giải quyết, kiểm soát triệu chứng tiếp theo có thể đạt được bằng cách sử dụng 10 mg ngày 1 lần khi cần.

**Làm lành loét tá tràng ở người lớn**

Liều uống khuyến cáo cho người lớn là 20 mg rabeprazol dùng ngày 1 lần sau bữa ăn sáng trong thời gian 4 tuần (xem **CHỈ ĐỊNH**). Hầu hết bệnh nhân lành vết loét tá tràng trong vòng 4 tuần. Một vài bệnh nhân có thể cần trị liệu bổ sung.

**Tiêu diệt *Helicobacter pylori* để làm giảm nguy cơ tái phát loét tá tràng ở người lớn**

**Phác đồ ba thuốc <sup>a</sup>**

Rabeprazol	20 mg	Ngày 2 lần trong 7 ngày
Amoxicillin	1000 mg	Ngày 2 lần trong 7 ngày
Clarithromycin	500 mg	Ngày 2 lần trong 7 ngày

Tất cả ba thuốc nên dùng ngày 2 lần vào bữa ăn sáng và bữa ăn tối.

<sup>a</sup> Chú ý quan trọng rằng bệnh nhân tuân thủ phác đồ đủ 7 ngày.

**Điều trị tình trạng tăng tiết bệnh lý, bao gồm hội chứng Zollinger-Ellison ở người lớn**

Liều lượng của rabeprazol ở bệnh nhân có tình trạng tăng tiết bệnh lý đã được báo cáo là thay đổi với từng cá nhân bệnh nhân. Liều uống bắt đầu khuyến cáo cho người lớn là 60 mg ngày 1 lần. Liều dùng nên được điều chỉnh theo nhu cầu từng bệnh nhân và nên tiếp tục theo chỉ định càng lâu càng tốt. Một số bệnh nhân có thể cần phải chia liều thuốc. Liều dùng lên đến 100 mg ngày 1 lần và 60 mg ngày 2 lần đã được uống theo như được báo cáo. Điều trị tiếp tục với rabeprazol trong thời gian lên đến một năm đã được báo cáo ở một số bệnh nhân bị hội chứng Zollinger-Ellison.

**Điều trị loét dạ dày lành tính hoạt động**

Liều uống khuyến cáo là 20 mg, ngày 1 lần, vào buổi sáng. Hầu hết bệnh nhân bị loét dạ dày lành tính hoạt động lành trong vòng sáu tuần. Tuy nhiên, một vài bệnh nhân có thể cần bổ sung thêm trị liệu sáu tuần.

**Điều trị ngắn hạn GERD ở bệnh nhân thanh thiếu niên từ 12 tuổi trở lên**

Liều uống khuyến cáo của rabeprazol cho thanh thiếu niên từ 12 tuổi trở lên là 20 mg ngày 1 lần lên đến 8 tuần (xem **SỬ DỤNG Ở CÁC ĐỐI TƯỢNG ĐẶC BIỆT**).

**Bệnh nhân cao tuổi, suy thận và suy gan**

Không cần thiết chỉnh liều ở bệnh nhân cao tuổi, bệnh nhân suy thận hoặc bệnh nhân suy gan nhẹ đến trung bình. Tăng AUC và giảm đào thải rabeprazol đã được báo cáo ở bệnh nhân suy gan nhẹ đến trung bình.

Do thiếu dữ liệu về rabeprazol ở bệnh nhân bị suy gan nặng, thận trọng ở những bệnh nhân này.

**SỬ DỤNG Ở CÁC ĐỐI TƯỢNG ĐẶC BIỆT**

• **Thai kỳ**

Không có dữ liệu về tính an toàn của rabeprazol ở phụ nữ có thai.

Các nghiên cứu về sinh sản đã được báo cáo ở chuột cống và và thỏ cho thấy không có chứng cứ của giảm sự thụ tinh hoặc gây hại cho bào thai do rabeprazol sodium, mặc dù một lượng thấp truyền qua nhau thai-bào thai xảy ra ở chuột cống. RANCIPHEX chống chỉ định sử dụng trong thai kỳ.

• **Cho con bú**

Không biết rabeprazol sodium có tiết vào sữa người hay không. Không có nghiên cứu nào được tiến hành ở phụ nữ cho con bú. Tuy nhiên, rabeprazol sodium bài tiết vào sữa chuột cống mẹ. Vì vậy, không sử dụng RANCIPHEX trong thời gian cho con bú.

• **Trẻ em**

*GERD có triệu chứng ở bệnh nhân là thanh thiếu niên hoặc tương đương 12 tuổi*

Tính an toàn và hiệu quả của rabeprazol (10 mg hoặc 20 mg ngày 1 lần) trong thời gian lên đến 8 tuần đã được báo cáo ở bệnh nhân là thanh thiếu niên 12 đến 16 tuổi với chẩn đoán lâm sàng GERD có triệu chứng, hoặc nghi ngờ GERD hoặc GERD đã được chứng minh qua nội soi. Dữ liệu tác dụng phụ được báo cáo ở các bệnh nhân này là tương tự như ở người lớn.

• **Người cao tuổi**

Mặc dù không có sự khác biệt tổng thể về tính an toàn hoặc hiệu quả của rabeprazol đã được báo cáo giữa người cao tuổi và người trẻ, nhưng tính nhạy cảm cao hơn ở một số người cao tuổi không được loại trừ.

• **Giới tính**

Tỉ lệ lành loét tá tràng và viêm thực quản trở ở phụ nữ được báo cáo là tương tự như ở nam giới. Phản ứng phụ và bất thường xét nghiệm lâm sàng ở phụ nữ được báo cáo xảy ra ở tỉ lệ tương tự như ở nam giới.

## CHỐNG CHỈ ĐỊNH

RANCIPHEX chống chỉ định trong trường hợp mẫn cảm với rabeprazol, các dẫn xuất benzimidazol hoặc bất cứ thành phần nào của thuốc.

RANCIPHEX chống chỉ định cho phụ nữ có thai, phụ nữ cho con bú.

## CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG

Đáp ứng triệu chứng với trị liệu bằng rabeprazol sodium không ngăn ngừa sự hiện diện khối u ác tính dạ dày hoặc thực quản, vì vậy khả năng xảy ra khối u ác tính có thể được loại trừ trước khởi đầu điều trị với rabeprazol sodium.

Bệnh nhân được điều trị dài hạn (đặc biệt bệnh nhân được điều trị trong thời gian hơn 1 năm) nên được giám sát thường xuyên.

Một nguy cơ phản ứng quá mẫn chéo với thuốc ức chế bơm proton khác hoặc các gốc benzimidazole không thể được loại trừ.

Có các báo cáo tự phát về rối loạn máu (giảm tiểu cầu và giảm bạch cầu). Trong phần lớn các trường hợp mà nguyên nhân thay thế có thể không được xác định, các biến cố được báo cáo là không biến chứng và được giải quyết bằng cách dừng sử dụng rabeprazol.

Bất thường men gan đã được báo cáo với rabeprazol. Trong phần lớn các trường hợp mà nguyên nhân thay thế có thể không được xác định, các biến cố được báo cáo là không biến chứng và được giải quyết bằng cách dừng sử dụng rabeprazol.

Không có bằng chứng về các vấn đề đáng kể về tính an toàn liên quan với thuốc được báo cáo ở bệnh nhân suy gan nhẹ đến trung bình. Tuy nhiên, vì không có dữ liệu lâm sàng trong việc sử dụng rabeprazol trong điều trị cho bệnh nhân bị rối loạn chức năng gan nặng, bác sĩ nên thận trọng khi điều trị bằng rabeprazol khởi đầu cho những bệnh nhân này.

Không khuyến cáo dùng đồng thời atazanavir với rabeprazol (xem **TƯƠNG TÁC THUỐC**).

### Sử dụng đồng thời với warfarin

Các tương tác ở tình trạng ổn định của rabeprazol và warfarin không được đánh giá đầy đủ ở bệnh nhân. Có các báo cáo về tăng INR và thời gian prothrombin ở bệnh nhân dùng đồng thời thuốc ức chế bơm proton và warfarin. Tăng INR và cả tử vong. Bệnh nhân được điều trị đồng thời với một thuốc ức chế bơm proton và warfarin cần được giám sát về việc tăng INR và thời gian prothrombin.

### Tiêu chảy liên quan với *Clostridium difficile*

Các nghiên cứu quan sát đã được công bố cho thấy trị liệu bằng thuốc ức chế bơm proton - proton pump inhibitor (PPI) như với rabeprazol có thể có liên quan với tăng nguy cơ tiêu chảy liên quan với *Clostridium difficile*, đặc biệt ở bệnh nhân nằm viện. Chẩn đoán này nên được xem xét về tiêu chảy mà không cải thiện (xem **TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN**). Bệnh nhân nên sử dụng liều dùng thấp nhất và thời gian dùng trị liệu PPI ngắn nhất thích hợp với tình trạng được điều trị. Tiêu chảy liên quan với *Clostridium difficile* - *Clostridium difficile* associated diarrhea (CDAD) đã được báo cáo khi sử dụng hầu hết các kháng sinh.

Đối với thông tin chuyên biệt của các kháng sinh (clarithromycin và amoxicillin) chỉ định sử dụng phối hợp với rabeprazol, tham khảo phần **Cảnh báo và Thận trọng** trong thông tin kê đơn của các kháng sinh này.

### Gãy xương

Nhiều nghiên cứu quan sát đã được công bố cho thấy thuốc ức chế bơm proton - proton pump inhibitor (PPI) có thể liên quan với tăng nguy cơ gãy xương ở hông, cổ tay hoặc cột sống liên quan đến loãng xương. Nguy cơ gãy xương tăng ở bệnh nhân dùng liều cao, được định nghĩa là dùng

hiều lần trong ngày, và trị liệu PPI dài hạn (một năm hoặc hơn). Bệnh nhân nên sử dụng trị liệu PPI với liều thấp nhất và thời gian trị liệu ngắn nhất phù hợp với tình trạng hiện tại được điều trị. Bệnh nhân có nguy cơ gãy xương liên quan đến loãng xương nên được điều trị theo hướng dẫn điều trị đã được thiết lập (xem **LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG** và **TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN**).

### **Tụt magnesium huyết**

Tụt magnesium huyết, có triệu chứng và không có triệu chứng, được báo cáo là hiếm khi xảy ra ở bệnh nhân được điều trị với PPIs trong thời gian ít nhất ba tháng, trong hầu hết các trường hợp sau một năm trị liệu. Các phản ứng phụ trầm trọng gồm cơ cứng cơ (tetany), loạn nhịp, và động kinh. Ở hầu hết bệnh nhân, điều trị tụt magnesium huyết cần bổ sung magnesium và dùng PPI.

Đối với bệnh nhân cần phải điều trị dài hạn hoặc người cần dùng PPIs với các thuốc như digoxin hoặc các thuốc có thể gây tụt magnesium huyết (như thuốc lợi tiểu), nhân viên y tế có thể xem xét giám sát nồng độ magnesium trước điều trị với PPI và định kỳ (xem **TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN**).

### **Sử dụng đồng thời rabeprazol với methotrexate**

Y văn cho thấy sử dụng đồng thời PPIs với methotrexate (chủ yếu ở liều cao; xem thông tin kê đơn của methotrexate) có thể gây tăng và kéo dài nồng độ trong huyết thanh của methotrexate và/hoặc chất chuyển hóa, có khả năng dẫn đến ngộ độc methotrexate. Khi dùng liều cao methotrexate, cần nhắc dùng PPI tạm thời ở một số bệnh nhân (xem **TƯƠNG TÁC THUỐC**).

### **Ảnh hưởng lên khả năng lái xe và vận hành máy móc**

Dựa vào đặc tính dược lực học và dữ liệu tác dụng phụ, dường như rabeprazol không làm giảm khả năng lái xe hoặc làm giảm khả năng sử dụng máy móc. Tuy nhiên, nếu giảm sự tỉnh táo do buồn ngủ, khuyến cáo tránh lái xe và vận hành máy móc.

## **TƯƠNG TÁC THUỐC**

### **Các thuốc chuyển hóa bởi CYP450**

Rabeprazol được chuyển hóa bởi cytochrome P450 (CYP450) – hệ men chuyển hóa thuốc. Các nghiên cứu báo cáo ở người khỏe mạnh cho thấy rabeprazol không có tương tác đáng kể trên lâm sàng với các thuốc khác được chuyển hóa bởi hệ CYP450, như warfarin và theophylline được dùng liều uống duy nhất, diazepam tiêm tĩnh mạch liều duy nhất, và phenytoin tiêm tĩnh mạch liều duy nhất (với liều uống bổ sung). Các tương tác ở tình trạng ổn định của rabeprazol và các thuốc khác được chuyển hóa bởi hệ men này không được báo cáo ở bệnh nhân.

### **Warfarin**

Có các báo cáo tăng INR và thời gian prothrombin ở bệnh nhân dùng thuốc ức chế bơm proton, bao gồm dùng đồng thời rabeprazol và warfarin. Tăng INR và thời gian prothrombin có thể dẫn đến chảy máu bất thường và cả tử vong (xem **CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG**).

### **Cyclosporine**

Ở microsome gan người trên *in vitro* cho thấy ức chế chuyển hóa cyclosporine ở nồng độ cao trên 50 lần  $C_{max}$  ở người khỏe mạnh sau 14 ngày dùng 20 mg rabeprazol. Mức độ ức chế này được báo cáo tương tự như mức độ ức chế bởi omeprazole ở nồng độ tương đương.

### **Hợp chất hấp thu phụ thuộc vào pH dạ dày**

Rabeprazol ức chế kéo dài sự tiết acid dạ dày. Tương tác với hợp chất có độ hấp thu phụ thuộc vào pH dạ dày có thể xảy ra do cường độ ức chế acid của rabeprazol. Dùng đồng thời rabeprazol 20 mg ngày 1 lần dẫn đến giảm khoảng 30% sinh khả dụng của ketoconazole và tăng AUC và  $C_{max}$  của

digoxin lần lượt là 19% và 29%. Vì vậy, giám sát bệnh nhân khi dùng đồng thời các thuốc này với rabeprazol. Dùng đồng thời rabeprazol và thuốc kháng acid (antacids) không thay đổi nồng độ huyết tương của rabeprazol tương quan trên lâm sàng.

Phơi nhiễm atazanavir giảm đáng kể trong thời gian dùng đồng thời atazanavir 300 mg/ritonavir 10 mg với omeprazol (40 mg ngày 1 lần) hoặc atazanavir 400mg với lansoprazol (60mg ngày 1 lần). Sự hấp thu của atazanavir là phụ thuộc pH. Mặc dù không được nghiên cứu, các kết quả tương tự cũng xảy ra với các thuốc ức chế bơm proton khác. Vì vậy, các PPIs, bao gồm rabeprazol, không được dùng đồng thời với atazanavir.

### Thuốc được chuyển hóa bởi CYP2C19

Sự ức chế acid dạ dày mạnh hơn của rabeprazol ở những người chuyển hóa kém (bệnh nhân được phân loại bởi kiểu gen CYP2C19 - CYP2C19 genotype - ở Nhật) khi so với người chuyển hóa mạnh. Dù có hay không tương tác của rabeprazol sodium với các thuốc khác được chuyển hóa bởi CYP2C19 là khác nhau giữa người chuyển hóa mạnh và người chuyển hóa kém chưa được nghiên cứu.

### Dùng phối hợp với Clarithromycin

Tăng nồng độ huyết tương của rabeprazol và 14-hydroxyclearithromycin được báo cáo khi dùng phối hợp rabeprazol, amoxicillin, và clarithromycin.

Dùng đồng thời clarithromycin với các thuốc khác có thể dẫn đến phản ứng phụ nghiêm trọng do tương tác thuốc [xem **CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG** trong thông tin kê đơn của clarithromycin]. Do các tương tác thuốc này, clarithromycin chống chỉ định dùng đồng thời với các thuốc này [xem **Chống chỉ định** trong thông tin kê đơn của clarithromycin] [xem **Tương tác thuốc** trong thông tin kê đơn của amoxicillin].

### Methotrexate

Mặc dù, không có tương tác thuốc của methotrexate với PPIs được báo cáo, y văn đã được công bố cho thấy rằng dùng đồng thời PPIs 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 (xem **CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG**).

### Clopidogrel

Không có tác động có ý nghĩa lâm sàng trên sự phơi nhiễm, đối với chất chuyển hóa có hoạt tính của clopidogrel được báo cáo khi sử dụng đồng thời rabeprazol và clopidogrel ở người khỏe mạnh. Không cần thiết chỉnh liều clopidogrel khi dùng liều đã được phê chuẩn của rabeprazol.

### TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN

Các phản ứng bất lợi của thuốc được báo cáo xảy ra phổ biến nhất, trong khi thử nghiệm lâm sàng có kiểm soát với rabeprazole là nhức đầu, tiêu chảy, đau bụng, suy nhược, đầy hơi, ban đỏ da và khô miệng. Phần lớn các phản ứng bất lợi xảy ra trong các nghiên cứu lâm sàng có mức độ trầm trọng từ nhẹ đến trung bình, và thoáng qua.

Các phản ứng bất lợi đã được báo cáo từ thử nghiệm lâm sàng và kinh nghiệm hậu tiếp thị.

Tần suất được định nghĩa là: phổ biến (> 1/100, < 1/10), không phổ biến > 1/1.000, < 1/100), hiếm (>1/10.000, <1/1000) rất hiếm (<1/10.000), không rõ (không thể ước tính từ dữ liệu sẵn có).

Hệ cơ quan	Phổ biến	Không phổ biến	Hiếm	Rất hiếm	Không rõ
Nhiễm khuẩn	Nhiễm khuẩn				
Rối loạn máu và hệ			Giảm bạch cầu trung		



Hệ cơ quan	Phổ biến	Không phổ biến	Hiếm	Rất hiếm	Không rõ
bạch huyết			tính Giảm bạch cầu Giảm tiểu cầu Tăng bạch cầu		
Rối loạn hệ miễn dịch			Quá mẫn <sup>1,2</sup>		
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng			Chán ăn		Giảm natri máu Giảm magesi máu
Rối loạn tâm thần	Mất ngủ	Căng thẳng	Trầm cảm		Lú lẫn
Rối loạn hệ thần kinh	Nhức đầu Chóng mặt	Buồn ngủ			
Rối loạn mắt			Rối loạn thị giác		
Rối loạn mạch máu					Phù ngoại biên
Rối loạn hô hấp, tuyến ức và trung thất	Ho Viêm họng Viêm mũi	Viêm phế quản Viêm xoang			
Rối loạn dạ dày ruột	Tiêu chảy Ói mửa Buồn nôn Đau bụng Táo bón Đầy hơi Polyp tuyến đáy vị (lành tính)	Khó 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 <sup>3</sup>		
Rối loạn da và mô dưới da		Phát ban Ban đỏ <sup>2</sup>	Ngứa Đỏ mề hôi Phản ứng da có bọt nước <sup>2</sup>	Ban đỏ đa dạng, hoại tử bì (toxic epidermal necrolysis - TEN), hội chứng Stevens-Johnson (SJS)	Lupus ban đỏ da bán cấp tính (Subacute cutaneous lupus erythematosus)
Rối loạn cơ xương, mô liên kết và xương	Đau mơ hồ Đau lưng	Đau cơ Co rút chân Đau khớp Gãy xương hông, cổ tay hoặc cột sống			
Rối loạn thận và niệu		Nhiễm khuẩn đường niệu	Viêm thận kẽ		
Rối loạn hệ sinh sản và tuyến vú					Vú to ở nam giới
Rối loạn tổng quát và tình trạng nơi dùng thuốc	Suy nhược Bệnh giống cúm	Đau ngực Ốn lạnh Sốt			
Nghiên cứu		Tăng men gan <sup>3</sup>	Tăng cân		

<sup>1</sup> Bao gồm phù mắt, tụt huyết áp và khó thở

<sup>2</sup> Phản ứng ban đỏ bọt nước và phản ứng quá mẫn thường khởi sau khi dùng trị liệu.

<sup>3</sup> Các báo cáo hiếm xảy ra về bệnh não gan xảy ra ở bệnh nhân đang bị xơ gan. Khi điều trị cho bệnh nhân bị rối loạn gan trầm trọng, bác sĩ nên thận trọng khi khởi đầu dùng rabeprazol điều trị cho những bệnh nhân này.

## THÔNG BÁO CHO BÁC SỸ CÁC TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN GẶP PHẢI KHI SỬ DỤNG THUỐC.

### QUÁ LIỀU

Có các báo cáo hạn chế về quá liều với rabeprazol do cố ý hoặc do tình cờ. Phơi nhiễm tối đa được báo cáo không quá 60mg ngày 2 lần, hoặc 160mg ngày 1 lần. Tác động thường là rất nhỏ, đại diện dữ liệu các tác dụng phụ đã được biết và hồi phục không cần can thiệp bằng thuốc. Không có chất giải độc đặc hiệu. Rabeprazol sodium gắn kết chủ yếu với protein, không thể phân tách được. Cũng như bất cứ trường hợp quá liều, điều trị triệu chứng và dùng các biện pháp hỗ trợ thông thường.

### ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC VÀ DƯỢC LỰC HỌC

- **Tác động dược lực**

#### **Cơ chế tác dụng**

Rabeprazol sodium thuốc nhóm chất kháng tiết, gốc benzimidazole, không có đặc tính kháng cholin hoặc đối kháng histamine H<sub>2</sub>, nhưng ức chế tiết acid dạ dày do ức chế chuyên biệt men H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase (acid hoặc bơm proton). Tác dụng là phụ thuộc liều dùng và dẫn đến ức chế cả tiết acid cơ bản và ức chế sự tiết acid do kích thích bất chấp tác nhân kích thích. Các nghiên cứu ở động vật cho thấy sau khi dùng thuốc, rabeprazol sodium nhanh chóng biến mất khỏi huyết tương và niêm mạc dạ dày. Là một ba-zơ yếu, rabeprazol được hấp thu nhanh chóng sau tất cả các liều và tập trung trong môi trường acid của tế bào thành. Rabeprazol chuyển thành dạng sulphenamide có hoạt tính thông qua proton hóa và sau đó phản ứng với cysteine có sẵn trong bơm proton.

#### **Dược lực học**

**Hoạt tính kháng tiết:** Sau khi uống liều 20 mg rabeprazol sodium, khởi phát tác dụng kháng tiết xảy ra trong vòng một giờ, với tác động tối đa xảy ra trong vòng hai đến bốn giờ. Sự ức chế tiết acid cơ bản và tiết acid do kích thích bởi thức ăn 23 giờ sau liều đầu tiên dùng rabeprazol sodium lần lượt là 69% và 82% và thời gian ức chế kéo dài lên đến 48 giờ. Tác dụng ức chế của rabeprazol sodium trên sự tiết acid tăng nhẹ khi dùng liều lặp lại ngày 1 lần, đạt sự ức chế ở tình trạng ổn định sau ba ngày. Khi dùng thuốc, hoạt tính tiết trở về bình thường trên 2 đến 3 ngày.

Acid dạ dày giảm do nhiều cách, bao gồm ức chế bơm proton như rabeprazol, tăng số lượng vi khuẩn bình thường hiện diện trong đường tiêu hóa. Điều trị với thuốc ức chế bơm proton có thể tăng nguy cơ nhiễm khuẩn tiêu hóa như *Salmonella*, *Campylobacter* và *Clostridium difficile*.

**Tác động trên gastrin huyết thanh:** Trong một nghiên cứu đã được báo cáo, sau khi dùng liều 10 mg hoặc 20 mg ngày 1 lần rabeprazol sodium, nồng độ gastrin huyết thanh tăng lúc khởi đầu, phản ánh tác động ức chế trên sự tiết acid và duy trì ổn định trong thời gian điều trị tiếp tục. Giá trị gastrin trở về nồng độ trước lúc điều trị, thường trong vòng 1 đến 2 tuần sau khi dùng trị liệu.

Không có thay đổi về mô học tế bào ECL, mức độ viêm dạ dày, tỉ lệ viêm teo dạ dày, chuyển sản ruột hoặc phân phối của nhiễm *H. pylori* đã được báo cáo ở mẫu sinh thiết dạ dày người từ hang vị và đáy dạ dày ở bệnh nhân dùng rabeprazol hoặc điều trị so sánh lên đến 8 tuần.

**Tác động trên tế bào giống tế bào ưa crôm - Enterochromaffin-like (ECL) Cells:** Nồng độ gastrin huyết thanh tăng không quan trọng bằng chất kháng tiết kích thích sự tăng nhanh tế bào ECL ở dạ dày, theo thời gian, có thể dẫn đến quá sản tế bào ECL ở chuột cống và chuột nhắt và ung thư dạ dày ở chuột cống, đặc biệt ở con cái (xem **TÍNH AN TOÀN TIỀN LÂM SÀNG**). Ở bệnh nhân dùng rabeprazol (10 mg hoặc 20 mg/ngày) trong thời gian lên đến một năm, tỉ lệ quá sản tế bào ECL tăng theo thời gian và liều dùng, và phù hợp với hoạt tính dược lý học của thuốc ức chế bơm proton.

Không có bệnh nhân nào bị u tuyến, loạn sản hoặc ung thư tế bào ECL ở niêm mạc dạ dày hoặc khối u ung thư ở chuột cống.

*Tác động khác:* Tác động toàn thân của rabeprazol sodium ở hệ thần kinh trung ương, hệ tim mạch và hô hấp không được báo cáo cho đến ngày nay.

Không có tác động trên chức năng giáp, chuyển hóa carbohydrate, hoặc nồng độ tuần hoàn của hormone cận giáp, cortisol, estrogen, testosterone, prolactin, cholecystokinin, secretin, glucagon, hormone kích thích nang noãn - follicle stimulating hormone (FSH), hormone hoàng thể hóa - luteinising hormone (LH), renin, aldosterone hoặc hormone kích thích sinh dưỡng đã được báo cáo với liều uống 20 mg rabeprazol sodium.

Không có tương tác đáng kể trên lâm sàng của rabeprazol sodium với amoxicillin. Rabeprazol không có tác dụng phụ ảnh hưởng đến nồng độ huyết tương của amoxicillin hoặc clarithromycin khi dùng đồng thời cho mục đích tiêu diệt nhiễm *H. pylori* ở đường tiêu hóa trên.

#### • Dược động học

Viên nén kháng acid dạ dày chứa rabeprazol sodium là viên bao tan trong ruột vì rabeprazol dễ bị hủy trong môi trường acid. Vì vậy, sự hấp thu của rabeprazol chỉ sau khi viên nén rời khỏi dạ dày. Hấp thu nhanh chóng, với nồng độ đỉnh trong huyết tương của rabeprazol xảy ra khoảng 3,5 giờ sau liều 20 mg. Nồng độ đỉnh trong huyết tương ( $C_{max}$ ) của rabeprazol và AUC là tuyến tính theo khoảng liều dùng từ 10 mg đến 40 mg. Sinh khả dụng tuyệt đối của liều uống 20 mg (so với dùng đường tiêm) là khoảng 52% về phần lớn so với chuyển hóa trước tuần hoàn. Ngoài ra sinh khả dụng không được báo cáo là làm tăng khi dùng thuốc lặp lại. Thời gian bán thải huyết tương ở người khỏe mạnh là khoảng một giờ (trong khoảng 0,7 đến 1,5 giờ), và thanh thải cơ thể toàn phần ước lượng là  $283 \pm 98$  ml/phút. Không có tương tác với thức ăn tương quan trên lâm sàng. Không phải thức ăn cũng không phải thời gian của ngày dùng thuốc ảnh hưởng đến độ hấp thu của rabeprazol sodium.

Rabeprazol gắn với protein huyết tương người khoảng 97%. Sau khi tiêm tĩnh mạch, thể tích phân bố là 0,34 L/kg.

Rabeprazol sodium, cũng như trường hợp của các thuốc khác trong nhóm thuốc ức chế bơm proton (PPI), được chuyển hóa thông qua hệ chuyển hóa thuốc qua gan cytochrome P450 (CYP450). Rabeprazol sodium được chuyển hóa bởi isoenzymes CYP450 (CYP2C19 và CYP3A4) và nồng độ trong huyết tương ở người được cho là không cảm ứng cũng không ức chế CYP3A4. Ở người, thioether (M1) và carboxylic acid (M6) là các chất chuyển hóa chính trong huyết tương với các chất chuyển hóa thứ yếu là sulphone (M2), desmethyl-thioether (M4) và liên hợp mercapturic acid (M5) ở nồng độ thấp hơn. Chỉ chất chuyển hóa desmethyl (M3) có hoạt tính kháng tiết thấp, nhưng không hiện diện trong huyết tương.

Sau khi uống liều duy nhất 20 mg rabeprazol sodium, không có thuốc dạng không thay đổi được bài tiết vào nước tiểu. Khoảng 90% liều dùng được đào thải trong nước tiểu chủ yếu ở dạng hai chất chuyển hóa: một liên hợp mercapturic acid (M5) và một carboxylic acid (M6), và hai chất chuyển hóa không được biết. Phần còn lại của liều thuốc hồi phục trong phân.

#### *Dược động học ở đối tượng đặc biệt*

*Rối loạn chức năng thận:* Sự sắp xếp rabeprazol ở bệnh nhân suy thận ổn định, giai đoạn cuối cần thẩm phân máu duy trì (độ thanh thải creatinine  $\leq 5$  ml/phút/1,73m<sup>2</sup>) là tương tự như ở người khỏe mạnh. AUC và  $C_{max}$  là thấp hơn khoảng 35% so với các thông số tương ứng ở người khỏe mạnh. Thời gian bán thải trung bình của rabeprazol là 0,82 giờ ở người khỏe mạnh, 0,95 giờ ở bệnh nhân trong thời gian thẩm phân máu và 3,6 giờ sau thẩm phân. Độ thanh thải của thuốc ở bệnh nhân bệnh thận cần thẩm phân máu duy trì là khoảng gấp đôi ở người khỏe mạnh.

*Rối loạn chức năng gan:* Ở bệnh nhân bị suy gan mãn tính nhẹ hoặc trung bình, AUC là gấp đôi và tăng gấp 2-3 lần về thời gian bán thải của rabeprazol so với người khỏe mạnh, sau khi dùng liều duy

nhất 20 mg rabeprazol. Tuy nhiên, giá trị AUC tăng chỉ gấp 1,5 lần và  $C_{max}$  chỉ tăng gấp 1,2 lần, sau liều hằng ngày 20 trong 7 ngày. Thời gian bán thải của rabeprazol ở bệnh nhân bị suy gan là 12,3 giờ so với 2,1 giờ ở người khỏe mạnh. Đáp ứng dược lý học (kiểm soát pH dạ dày) trong hai nhóm là tương đương về mặt lâm sàng.

*Người cao tuổi:* Sự đào thải rabeprazol có phần giảm ở người cao tuổi. Sau 7 ngày dùng thuốc với liều hằng ngày 20 mg rabeprazol sodium, tăng về AUC (khoảng gấp đôi),  $C_{max}$  (60%) và  $t_{1/2}$  (khoảng 30%) ở người cao tuổi so với người trẻ, khỏe mạnh. Tuy nhiên, không có bằng chứng tích lũy rabeprazol.

*Trẻ em:* Ở bệnh nhân là thanh thiếu niên bị GERD từ 12 đến 16 tuổi, tăng khoảng 40% phơi nhiễm sau khi dùng thuốc 5 đến 7 ngày so với phơi nhiễm sau 1 ngày dùng thuốc. Các thông số dược động học ở các bệnh nhân này là trong khoảng quan sát được ở người lớn khỏe mạnh.

*Đa hình CYP2C19:* Sau liều hằng ngày 20 mg rabeprazol trong 7 ngày, ở người chuyển hóa chậm CYP2C19, giá trị AUC và  $t_{1/2}$  là khoảng 1,9 và 1,6 lần các thông số tương ứng ở người chuyển hóa mạnh trong khi  $C_{max}$  tăng chỉ khoảng 40%. CYP2C19 có sự đa hình gen đã được biết do thiếu về phân nhóm đối tượng (như 3 đến 5% người da trắng và 17 đến 20% người châu Á). Sự chuyển hóa rabeprazol bị chậm ở các phân nhóm đối tượng này, vì vậy, họ được xem là người chuyển hóa thuốc kém.

*Giới tính và chủng tộc:* Không có sự khác biệt có ý nghĩa lâm sàng về dược động học rabeprazol giữa nam và nữ. Trong các nghiên cứu đã được báo cáo, những người dùng công thức khác nhau chứa rabeprazol, giá trị  $AUC_{0-\infty}$  ở nam giới Nhật khỏe mạnh là cao hơn khoảng 50-60% so với giá trị được lấy từ dữ liệu chung từ nam giới khỏe mạnh ở Hoa Kỳ.

#### ***Dùng phối hợp với thuốc kháng sinh:***

Trong một nghiên cứu bắt chéo 4 chiều, người khỏe mạnh được phân loại kiểu gen là người chuyển hóa mạnh đối với CYP2C19 dùng 20 mg rabeprazol sodium, 1000 mg amoxicillin, 500 mg clarithromycin, hoặc tất cả 3 thuốc. Mỗi một trong bốn phác đồ dùng ngày 2 lần trong 6 ngày. AUC và  $C_{max}$  đối với clarithromycin và amoxicillin là không khác nhau sau khi dùng phối hợp so với các giá trị sau khi dùng riêng rẽ. Tuy nhiên, AUC và  $C_{max}$  của rabeprazol tăng lần lượt 11% và 34%, sau khi dùng phối hợp. AUC và  $C_{max}$  đối với 14-hydroxycarithromycin (chất chuyển hóa chính của clarithromycin) cũng lần lượt tăng 42% và 46%. Sự tăng phơi nhiễm này đối với rabeprazol và 14-hydroxycarithromycin không được cho là gây các tình trạng liên quan với tính an toàn.

#### ***Sử dụng đồng thời với Clopidogrel:***

Clopidogrel được chuyển hóa thành chất chuyển hóa có hoạt tính một phần bởi CYP2C19. Giảm khoảng 12% về AUC trung bình của chất chuyển hóa có hoạt tính của clopidogrel khi dùng đồng thời với rabeprazol so với dùng clopidogrel với giả dược ở người khỏe mạnh, bao gồm người chuyển hóa mạnh CYP2C19 và người chuyển hóa trung gian CYP2C19.

### **TÍNH AN TOÀN TIỀN LÂM SÀNG**

#### **• Khả năng gây ung thư, đột biến gen, suy giảm khả năng thụ tinh**

Rabeprazol ở liều uống lên đến 100 mg/kg/ngày trong 88/104 tuần không làm tăng khối u ở chuột nhất CD-1. Liều dùng thử nghiệm cao nhất cho phơi nhiễm toàn thân với rabeprazol (AUC) là 1,40  $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ , gấp 1,6 lần phơi nhiễm ở người ( $AUC_{0-\infty}$  huyết tương = 0,88  $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ ) ở liều khuyến cáo đối với GERD (20 mg/ngày). Rabeprazol ở các liều uống 20, 60, và 200 mg/kg/ngày trong 28 tuần không gây bất kỳ sự tăng nào về tỉ lệ bị khối u nhưng gây tăng sản niêm mạc dạ dày ở tất cả các liều

ở chuột nhất chuyển gen p53<sup>+/-</sup>. Phơi nhiễm toàn thân với rabeprazol ở liều dùng 200 mg/kg/ngày là gấp khoảng 17-24 lần phơi nhiễm ở người ở liều dùng khuyến cáo cho GERD.

Trong một nghiên cứu về khả năng gây ung thư kéo dài trong 104 tuần ở chuột cống Sprague-Dawley, con đực được điều trị với các liều uống 5, 15, 30 và 60 mg/kg/ngày và con cái với liều 5, 15, 30, 60 và 120 mg/kg/ngày. Rabeprazol gây tăng sản tế bào giống tế bào ưa crôm (ECL) ở dạ dày ở chuột cống đực và chuột cống cái và khối u ung thư tế bào ECL ở chuột cống cái ở tất cả liều dùng bao gồm liều thử nghiệm thấp nhất. Liều thấp nhất (5 mg/kg/ngày) cho phơi nhiễm toàn thân với rabeprazol (AUC) là khoảng 0,1  $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$  là khoảng gấp 0,1 lần phơi nhiễm ở người ở liều dùng khuyến cáo đối với GERD. Ở chuột cống đực, không có điều trị liên quan với khối u ở các liều dùng lên đến 60 mg/kg/ngày cho phơi nhiễm huyết tương (AUC) rabeprazol là khoảng 0,2  $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$  (0,2 lần phơi nhiễm ở người ở liều dùng khuyến cáo đối với GERD).

Thử nghiệm Ames dương tính, thử nghiệm đột biến gen tiến tới ở tế bào buồng trứng chuột hamster Trung Quốc (CHO/HGPRT) và thử nghiệm đột biến gen tiến tới tế bào lympho chuột nhất (L5178Y/TK+/-) đã được báo cáo với rabeprazol. Thử nghiệm Ames dương tính cũng đã được báo cáo với chất chuyển hóa demethylated của nó. Thử nghiệm quang sai nhiễm sắc thể tế bào phổi chuột hamster Trung Quốc trên *in vitro* âm tính, thử nghiệm vi nhân chuột nhất *in vivo*, và thử nghiệm tổng hợp DNA không định trước ở tế bào gan chuột cống *in vivo* và *ex vivo* (UDS) đã được báo cáo với rabeprazol.

Không có tác động trên sự thụ tinh và sinh sản của chuột cống đực và cái được báo cáo với rabeprazol dùng đường tiêm ở các liều lên đến 30 mg/kg/ngày (AUC huyết tương là 8,8  $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ , khoảng 10 lần phơi nhiễm ở người ở liều dùng khuyến cáo cho GERD).

• **Độc tính và/hoặc Dược lý học ở động vật**

Tác động của rabeprazol đã được báo cáo được đánh giá ở chuột cống chưa trưởng thành dùng 5, 25 hoặc 150 mg/kg/ngày trong thời gian lên đến 5 tuần và ở chó dùng 3, 10 hoặc 30 mg/kg/ngày trong thời gian lên đến 13 tuần (mỗi lần khởi đầu vào Ngày 7 sau sinh và tiếp theo đó là một khoảng hồi phục 13 tuần). Các kết quả tương tự cũng đã được báo cáo ở động vật chưa trưởng thành và động vật trưởng thành còn trẻ.

Các thay đổi dược lý học, bao gồm tăng nồng độ gastrin huyết thanh và thay đổi ở dạ dày, đã được báo cáo ở tất cả liều dùng ở cả chuột cống và chó trong đó các động vật này hồi phục trên khoảng thời gian 13 tuần. Mặc dù giảm tối thiểu về cân nặng cơ thể và/hoặc chiều dài đầu-mông (crown-rump lengths) đã được báo cáo trong thời gian dùng thuốc, không có tác động nào trên các thông số phát triển ở cả chuột cống và chó chưa trưởng thành.

**BẢO QUẢN:** Bảo quản dưới 30°C, tránh ẩm. **GIỮ THUỐC XA TẦM TAY TRẺ EM.**

**QUY CÁCH ĐÓNG GÓI:** Hộp chứa 2 vỉ x 7 viên trong vỉ ép lạnh.

**HẠN DÙNG:** 24 tháng kể từ ngày sản xuất.

**KHÔNG DÙNG THUỐC QUÁ HẠN DÙNG GHI TRÊN NHÃN.**

**SẢN XUẤT TẠI AN ĐỘ BỞI**

**SUN PHARMACEUTICAL INDUSTRIES LIMITED**

Village Ganguwala, Paonta Sahib-173025,

District Sirmour, Himachal Pradesh (Ấn Độ)

ACIPHEX<sup>®</sup> và Pariet là thương hiệu of Eisai và không phải là thương hiệu của Sun Pharmaceutical Industries Limited. Người tạo ra thương hiệu này không phải là hội viên và không đại diện cho Sun Pharmaceutical Industries Limited hay các sản phẩm của Sun Pharmaceutical Industries Limited.

Thông tin được biên soạn vào tháng 4/2017

TUQ.CỤC TRƯỞNG  
P.TRƯỞNG PHÒNG

Phạm Thị Vân Hạnh