

TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

SaVi RABEPRAZOLE 20

Rx Thuốc bán theo đơn

Để xa tầm tay của trẻ em

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

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

THÀNH PHẦN

Rabeprazol natri 20 mg
Tá dược vừa đủ 1 viên
(Magnesi oxyd nhẹ, manitol, low-substituted hydroxypropyl cellulose type 11, hydroxypropyl cellulose, crospovidon, magnesi stearat, silic dioxyd keo, hypromellose 6 cps, polyethylen glycol 6000, eudragit 1100, talc, titan dioxyd)

DẠNG BẢO CHẾ

Viên nén bao phim tan trong ruột.

DƯỢC LỰC HỌC

Rabeprazol natri thuộc nhóm thuốc kháng tiết acid, là dẫn chất benzimidazol, không có đặc tính kháng tiết cholin hay đối kháng histamin H₂ nhưng ức chế sự tiết acid ở dạ dày bằng cách ức chế chuyên biệt enzym H⁺/K⁺-ATPase (bơm acid hay bơm proton) ở tế bào thành của niêm mạc dạ dày. Hiệu quả tỷ lệ 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. Vì là một base yếu, rabeprazol nhanh chóng được hấp thu dù ở liều lượng nào và tập trung vào môi trường acid của tế bào thành. Rabeprazol được chuyển thành dạng sulfenamid có hoạt tính qua sự proton hóa và sau đó phản ứng với cystein có sẵn ở bơm proton.

Tác dụng kháng tiết acid:

Sau khi uống một liều 20 mg rabeprazol natri, khởi phát của hiệu quả kháng tiết acid xảy ra trong vòng 1 giờ, với hiệu quả tối đa ở giữa 2 và 4 giờ. 23 giờ sau liều rabeprazol natri 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 rabeprazol natri tăng nhẹ khi lặp lại liều mỗi ngày, đạt tình trạng ức chế ổn định sau 3 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 mg hay 20 mg rabeprazol natri 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 rabeprazol 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 (Enterochromaffine - like), độ viêm dạ dày, tỷ lệ viêm teo niêm mạc dạ dày, dị sản tế bào ruột hay tình trạng nhiễm *Helicobacter 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 rabeprazol natri lên hệ thần kinh trung ương, hệ tuần hoàn và hệ hô hấp. Với liều uống 20 mg trong 2 tuần, rabeprazol

natri không ảnh hưởng lên chức năng tuyến giáp, chuyển hóa carbohydrat, hay nồng độ hormon cận giáp trong máu, cortisol, oestrogen, testosterone, prolactin, cholecystokinin, secretin, glucagon, hormon kích thích nang trứng (FSH: Follicle stimulating hormone), hormon hướng hoàng thể (LH: Luteinising hormone), renin, aldosteron hay hormon tăng trưởng.

Những nghiên cứu trên người khỏe mạnh cho thấy rabeprazol natri không có tương tác về mặt lâm sàng đáng kể nào với amoxicillin. Rabeprazol 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.

DƯỢC ĐỘNG HỌC

Hấp thu

Chế phẩm SaVi Rabeprazole 20 là dạng viên nén bao phim tan trong ruột (không tan trong dạ dày). Dạng bào chế này là cần thiết vì rabeprazol không bền trong môi trường acid. Do đó, sự hấp thu rabeprazol chỉ xảy ra sau khi viên thuốc rời khỏi dạ dày. Hấp thu nhanh với nồng độ đỉnh rabeprazol trong huyết tương vào khoảng 3,5 giờ sau một liều 20 mg. Nồng độ đỉnh trong huyết tương (C_{max}) của rabeprazol và AUC (AUC: Area under the curve) 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 1 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 mặt lâm sàng với thức ăn. Thức ăn cũng như thời gian dùng thuốc trong ngày đều không ảnh hưởng sự hấp thu rabeprazol natri.

Phân bố

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

Chuyển hóa và thải trừ

Rabeprazol natri, cũng như các thuốc khác thuộc nhóm ức chế bơm proton (PPI: Proton pump inhibitor) được chuyển hóa qua hệ thống cytochrom P₄₅₀ (CYP₄₅₀) của gan. Trong những nghiên cứu *in vitro* với microsom gan người cho thấy rabeprazol được chuyển hóa bởi isoenzym CYP₄₅₀ (CYP2C19 và CYP3A4). Trong những nghiên cứu này với những nồng độ huyết tương người khác nhau, rabeprazol không cảm ứng cũng không ức chế CYP3A4; và mặc dù những nghiên cứu *in vitro* không phải luôn luôn cho một kết quả tương tự về mặt *in vivo* nhưng kết quả của những nghiên cứu này cho phép dự đoán không có tương tác giữa rabeprazol và cyclosporin. Ở người, các chất chuyển hóa chính trong huyết tương là thioeter (M1) và carboxylic acid (M6) và các chất chuyển hóa phụ với nồng độ thấp hơn là sulfon (M2), desmethyl-thioeter (M4) và dạng liên hợp với acid mercapturic (M5).



Handwritten signature or mark.

- Bệnh nhân cần được lưu ý không nên nhai hay nghiền nát viên SaVi Rabeprazole 20, mà nên nuốt cả viên.
- Rabeprazol được đề nghị không sử dụng cho trẻ em, vì chưa có kinh nghiệm sử dụng rabeprazol 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 bằng chứng có ý nghĩa về vấn đề an toàn liên quan đến dùng rabeprazol. Tuy nhiên, vì chưa có dữ kiện lâm sàng đối với việc dùng rabeprazol 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 rabeprazol ở nhóm đối tượng này.
- Điều trị với các thuốc ức chế bơm proton, kể cả rabeprazol, có thể tăng nguy cơ nhiễm khuẩn đường tiêu hóa với *Salmonella*, *Campylobacter* và *Clostridium difficile*.
- Đã có báo cáo về các trường hợp rối loạn tạo máu (giảm tiểu cầu và giảm bạch cầu) sau khi dùng thuốc. Trong đa số các trường hợp, khi không thể xác định rõ nguyên nhân gây rối loạn, nên xử lý bằng cách ngưng sử dụng rabeprazol.
- Các thuốc ức chế bơm proton, đặc biệt khi dùng liều cao và kéo dài (trên 1 năm), có thể làm tăng nhẹ nguy cơ gãy xương hông, xương cổ tay và cột sống, đặc biệt ở bệnh nhân cao tuổi hay có sự hiện diện của yếu tố nguy cơ khác. Các nghiên cứu quan sát thấy thuốc ức chế bơm proton có thể làm tăng nguy cơ chung của gãy xương từ 10% đến 40%. Bệnh nhân có nguy cơ loãng xương nên được chăm sóc theo các hướng dẫn lâm sàng hiện hành và nên được bổ sung vitamin D và calci một cách thích hợp.
- Đã có các báo cáo về giảm maggesi máu nặng ở những bệnh nhân điều trị bằng thuốc ức chế bơm proton như rabeprazol trong ít nhất 3 tháng, và hầu hết các trường hợp là 1 năm. Biểu hiện nặng của giảm maggesi máu như mệt mỏi, co cứng, mê sảng, co giật, choáng váng, loạn nhịp thất có thể xảy ra nhưng khởi phát âm thầm và dễ bị bỏ qua. Ở đa số các bệnh nhân, tình trạng giảm maggesi được cải thiện sau khi sử dụng liệu pháp maggesi thay thế và ngưng sử dụng PPI. Đối với các bệnh nhân cần được điều trị kéo dài hoặc những bệnh nhân dùng đồng thời PPI và digoxin hoặc các thuốc khác có thể gây hạ maggesi máu (ví dụ các thuốc lợi tiểu), nên định lượng nồng độ maggesi máu trước khi bắt đầu điều trị với PPI và định kỳ theo dõi trong quá trình điều trị.
- Dùng chung PPI với methotrexat (chủ yếu ở liều cao) có thể làm tăng nồng độ và/hoặc chất chuyển hóa của methotrexat, dẫn đến tăng độc tính methotrexat. Do đó, khi dùng liều cao methotrexat, nên cân nhắc ngưng tạm thời rabeprazol.
- Rabeprazol cũng như các thuốc ức chế tiết acid, có thể làm giảm hấp thu của vitamin B₁₂ (cyanocobalamin) do làm giảm acid dịch vị. Nên theo dõi các triệu chứng lâm sàng hoặc cân nhắc khi điều trị dài hạn ở những bệnh nhân có giảm dự trữ vitamin B₁₂ hoặc có yếu tố nguy cơ giảm hấp thu vitamin B₁₂.
- Lupus ban đỏ bán cấp (SCLE: *Subacute cutaneous lupus erythematosus*): Các thuốc ức chế bơm proton thường có liên quan đến các trường hợp SCLE. Nếu tổn thương xảy ra, đặc biệt ở vùng da tiếp xúc với ánh nắng, và kèm theo đau khớp, bệnh nhân cần được hỗ trợ y tế kịp thời và nên cân nhắc ngưng dùng rabeprazol. Người có tiền sử SCLE với một thuốc ức chế bơm proton trước đó có thể làm tăng nguy cơ gặp SCLE với các thuốc ức chế bơm proton khác.
- Ảnh hưởng trên xét nghiệm CgA (*Chromogranin A*): Nồng độ CgA tăng có thể ảnh hưởng đến xét nghiệm kiểm tra u thần kinh nội tiết. Để tránh ảnh hưởng này, nên ngưng sử dụng thuốc ít nhất 5 ngày trước khi đo nồng độ CgA. Nếu nồng độ

CgA và gastrin không trở về khoảng cho phép sau khi đo, nên đo lặp lại sau khi ngưng điều trị với PPI 14 ngày.

- Không được kết hợp rabeprazol với atazanavir.

TƯƠNG TÁC VỚI CÁC THUỐC KHÁC

Rabeprazol 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 rabeprazol với ketoconazol hay itraconazol có thể làm giảm đáng kể nồng độ thuốc kháng nấm trong huyết tương. Do đó cần theo dõi từng trường hợp riêng lẻ để xác định có cần chỉnh liều khi dùng đồng thời ketoconazol hay itraconazol với rabeprazol hay không.

Không sử dụng atazanavir với các thuốc ức chế bơm proton, kể cả rabeprazol vì có thể làm giảm mạnh nồng độ của atazanavir.

Rabeprazol cũng có thể làm giảm nồng độ/tác dụng của: clopidogrel, dabigatran, etexilat, dasatinib, indinavir, muối sắt, mesalamin, mycophenolat.

Tránh dùng đồng thời rabeprazol với: Erlotinib, nelfinavir, delavirdin, posaconazol.

Rabeprazol có thể làm tăng nồng độ/tác dụng của các thuốc là cơ chất của CYP2C19, CYP2C8, methotrexat, saquinavir, voriconazol.

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

TRƯỜNG HỢP CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ

Thời kỳ mang thai

Không sử dụng cho phụ nữ mang thai

Chưa có dữ liệu về sự an toàn của rabeprazol ở phụ nữ mang thai. Những nghiên cứu về khả năng sinh sản trên chuột và thỏ cho thấy rabeprazol natri 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.

Thời kỳ cho con bú

Hiện chưa được rõ rabeprazol có được bài tiết qua sữa hay không. Chưa có nghiên cứu trên phụ nữ cho con bú.

Tuy nhiên rabeprazol có bài tiết trong sữa chuột. Do đó không nên dùng SaVi Rabeprazole 20 trong thời kỳ đang cho con bú.

TÁC ĐỘNG CỦA THUỐC KHI LÁI XE VÀ VẬN HÀNH MÁY MÓC

Dựa vào những đặc tính dược lực học và những báo cáo về tác dụng phụ cho thấy rabeprazol 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.

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

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC (ADR)

Thường gặp, $1/100 < ADR < 1/10$

Toàn thân: Nhiễm trùng (do làm giảm độ acid của dạ dày), suy nhược, hội chứng giả cúm.

Tiêu hóa: Tiêu chảy, nôn, buồn nôn, đau bụng, táo bón, đầy hơi.

Rối loạn tâm thần: Mất ngủ.

Rối loạn hệ thần kinh: Nhức đầu, chóng mặt.

Rối loạn hô hấp, ngực và trung thất: Ho, viêm họng, viêm mũi.
Rối loạn cơ xương, mô liên kết và xương: Đau không rõ nguyên nhân, đau lưng.

Ít gặp, $1/1000 < ADR < 1/100$

Rối loạn tâm thần: Bồn chồn, rối loạn thần kinh, buồn ngủ.
Rối loạn tiêu hóa: Khó tiêu, khô miệng, ợ hơi.
Rối loạn hô hấp, ngực và trung thất: Viêm phế quản, viêm xoang, đau ngực.
Rối loạn da và tổ chức dưới da: Ngứa, ban đỏ da.
Rối loạn cơ xương, mô liên kết và xương: Đau cơ, chuột rút, đau khớp, gãy xương hông, cổ tay, cột sống.
Rối loạn thận và niệu: Nhiễm trùng đường niệu.
Xét nghiệm: Tăng enzym gan.
Toàn thân: Ôn lạnh, sốt.

Hiếm gặp, $1/10\ 000 < ADR < 1/1000$

Thần kinh trung ương: Trầm cảm. Rối loạn thị giác.
Huyết học: Giảm bạch cầu trung tính, giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu, tăng bạch cầu.
Miễn dịch: Phản ứng dị ứng toàn thân cấp tính (ví dụ sưng mặt, hạ huyết áp và khó thở).
Gan: Viêm gan, vàng da, bệnh não gan.
Tiêu hóa: Chán ăn, viêm dạ dày, viêm miệng, rối loạn vị giác.
Tiết niệu: Viêm thận kẽ.
Da: Ngứa, tăng tiết mồ hôi, nổi bóng nước.
Khác: Tăng cân.

Rất hiếm gặp, $ADR < 1/10\ 000$

Rối loạn da và tổ chức dưới da: Hồng ban đa dạng, hoại tử biểu bì do nhiễm độc (TEN: Toxic epidermal necrolysis), hội chứng Stevens-Johnson.

Chưa rõ tần suất

Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng: Giảm natri và magesi máu.
Rối loạn tâm thần: Lú lẫn.
Rối loạn mạch máu: Phù ngoại biên.
Rối loạn da và tổ chức dưới da: Lupus ban đỏ bán cấp.
Rối loạn sinh dục: Chứng vú to ở nam giới.

Hướng dẫn xử trí ADR

Các ADR thường nhẹ và hết khi ngưng dùng thuốc.

QUÁ LIỀU VÀ XỬ TRÍ

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. Rabeprazol gắn kết nhiều với protein và do đó không dễ dàng dễ thẩm tách.

Trong những trường hợp quá liều, nên điều trị triệu chứng và điều trị hỗ trợ.

ĐÓNG GÓI

Hộp 2 vỉ x 10 viên.

BẢO QUẢN

Nơi khô, nhiệt độ không quá 30°C. Tránh ánh sáng.

TIÊU CHUẨN ÁP DỤNG

Tiêu chuẩn cơ sở.

HẠN DÙNG

36 tháng kể từ ngày sản xuất



Sản xuất tại:

CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM SAVI
(SaviPharm J.S.C)

Lô Z.01-02-03a Khu Công nghiệp trong Khu Chế xuất Tân Thuận, Phường Tân Thuận Đông, Quận 7, Tp. Hồ Chí Minh.

ĐT: +84 8 37700 142-143-144

Fax: +84 8 37700 145

Tp. Hồ Chí Minh, ngày 36 tháng 5 năm 2017

KT. Tổng Giám Đốc
Phó Tổng Giám Đốc (KH-CN)



DS. Nguyễn Hữu Minh



TUQ.CỤC TRƯỞNG
P.TRƯỞNG PHÒNG
Lô Minh Hùng