

Rx Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

MACRIATE 10

Các dấu hiệu lưu ý và khuyến cáo khi dùng thuốc

Để xa tầm tay trẻ em

Đọc kỹ hướng dẫn trước khi sử dụng

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

1. Thành phần công thức

Mỗi viên nén bao tan trong ruột chứa:

Thành phần dược chất: Rabeprazol natri 10 mg.

Thành phần tá dược: Mannitol, magnesium oxide (magnesium oxide heavy) PHRA 50, low substituted hydroxypropyl cellulose (L-HPC LH 21), povidone (PVP K 29/32), sodium hydroxide, purified talc, magnesium stearate, ethyl cellulose (Aqualon N7 Pharma), ferric oxide red (Sicovit yellow 10E 172), titanium dioxide (Kronos 1171), methacrylic acid copolymer dispersion (Eudragit L 30 D 55), triethyl citrate.

2. Dạng bào chế: Viên nén bao tan trong ruột.

Mô tả đặc điểm thuốc: Viên nén bao phim màu hồng, hình tròn, hai mặt lõm và trơn.

3. Chỉ định

Rabeprazol được chỉ định 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).
- 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 các phác đồ điều trị kháng khuẩn thích hợp để loại trừ *Helicobacter pylori* ở

những bệnh nhân bị loét dạ dày tá tràng

4. Liều dùng – cách dùng

Liều dùng

Người trưởng thành/người cao tuổi

Loét tá tràng hoạt động, loét dạ dày lành tính hoạt động: Liều dùng uống được đề nghị là 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 mới lành hẳn. 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 mới lành hẳn.

Bệnh trào ngược dạ dày thực quản dạng loét hoặc bào mòn (GORD): Liều đề nghị là 20 mg uống một lần mỗi ngày trong bốn đến tám tuần.

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 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: 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 10 mg một lần mỗi ngày lúc cần thiết.

Hội chứng Zollinger-Ellison: Liều khởi đầu là 60 mg một lần mỗi ngày. Có thể tăng lên đến 120 mg/ngày dựa theo nhu cầu bệnh nhân. Có thể dùng liều lên đến 100 mg một lần mỗi ngày. Liều 120 mg có thể chia thành các liều nhỏ hơn, 60 mg hai lần mỗi ngày. Cần tiếp tục dùng thuốc đến khi nào lâm sàng còn cần thiết.

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

- Rabeprazol 20 mg hai lần mỗi ngày + clarithromycin 500 mg hai lần mỗi ngày và amoxicillin 1 g hai lần mỗi ngày.

Đối tượng đặc biệt

Suy thận và suy gan: Không cần điều chỉnh liều đối với bệnh nhân suy thận hay suy gan. Xin tham khảo mục *Cảnh báo và thận trọng* khi sử dụng trong điều trị bệnh nhân có suy gan nặng.

Trẻ em: Không khuyến cáo dùng cho trẻ em vì thiếu dữ liệu về tính an toàn và hiệu quả.

Cách dùng

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

Cần lưu ý bệnh nhân không được nhai hay nghiền nát viên thuốc, mà nên nuốt cả viên.

Thông tin quên liều

Nếu bạn quên một liều thuốc, hãy uống ngay liều đã quên khi nhớ ra, sau đó tiếp tục lịch trình uống thuốc thường lệ. Nếu gần đến liều tiếp theo, hãy bỏ qua liều đã quên và quay lại giờ uống thuốc thông thường.

5. Chống chỉ định

Quá mẫn cảm với hoạt chất, các benzimidazol hoặc các bất kỳ tá dược nào.

Phụ nữ có thai và cho con bú.

Chống chỉ định ở những bệnh nhân đang dùng các sản phẩm có chứa rilpivirin.

6. Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc

Việc cải thiện triệu chứng do rabeprazol 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 bằng rabeprazol.

Bệnh nhân điều trị dài hạn (đặc biệt điều trị hơn một năm) cần được theo dõi đều đặn.

Không thể loại trừ nguy cơ phản ứng quá mẫn chéo với các thuốc khác thuộc nhóm ức chế bơm proton hay dẫn chất benzimidazol.

Bệnh nhân cần lưu ý không nên nhai hay nghiền nát viên thuốc mà nên nuốt cả viên.

Trẻ em

Không khuyến cáo sử dụng cho trẻ em dưới 12 tuổi, vì chưa có kinh nghiệm sử dụng rabeprazol ở nhóm tuổi này.

Đã có báo cáo sau lưu hành về rối loạn tạo máu (giảm tiểu cầu và giảm bạch cầu trung tính). Trong phần lớn các trường hợp không thể xác định được nguyên nhân, các triệu chứng không phức tạp và sẽ hồi phục sau khi ngừng sử dụng rabeprazol.

Bất thường enzym gan đã được phát hiện trong các thử nghiệm lâm sàng và cũng đã được báo cáo sau khi đưa thuốc ra thị trường. Trong phần lớn các trường hợp không thể xác định được nguyên nhân, các triệu chứng không phức tạp và sẽ hồi phục sau khi ngừng sử dụng rabeprazol.

Trong một nghiên cứu trên những bệnh nhân suy giảm 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 rabeprazol. Tuy nhiên, vì chưa có dữ kiện lâm sàng đối với việc dùng trong điều trị những bệnh nhân bị suy gan nặng, cần thận trọng khi khởi đầu điều trị với rabeprazol ở nhóm đối tượng này.

Không khuyến cáo sử dụng đồng thời atazanavir và rabeprazol.

Điều trị bằng thuốc ức chế bơm proton, bao gồm rabeprazol, có thể làm tăng nguy cơ nhiễm khuẩn đường tiêu hóa như *Salmonella*, *Campylobacter* và *Clostridium difficile*.

Hạ magnesi máu

Hạ magnesi máu nghiêm trọng đã được báo cáo ở những bệnh nhân điều trị bằng PPI như rabeprazol trong ít nhất ba tháng, và hầu hết các trường hợp trong một năm. Các biểu hiện nghiêm trọng của hạ magnesi máu như mệt mỏi, co cứng, mê sảng, co giật, chóng mặt và loạn nhịp thất có thể xảy ra nhưng có thể bắt đầu âm thầm và bị bỏ sót. Ở hầu hết các bệnh nhân, điều trị hạ magnesi máu bằng cách bổ sung magnesi và ngưng sử dụng PPI.

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

Các PPI, đặc biệt khi dùng liều cao và kéo dài (trên 1 năm) có thể làm tăng nguy cơ gãy xương hông, cổ tay hay cột sống, đặc biệt ở người cao tuổi hay người có các yếu tố nguy cơ đã biết. Các nghiên cứu quan sát cho thấy rằng các thuốc ức chế bơm proton có thể làm tăng nguy cơ gãy xương lên đến 10-40%. Một số có thể do các yếu tố nguy cơ khác. Bệnh nhân có nguy cơ mắc bệnh loãng xương nên được chăm sóc theo các hướng dẫn lâm sàng hiện tại và bổ sung đầy đủ lượng vitamin D và calci.

Cảnh báo tá dược mannitol: Có thể có tác dụng nhuận tràng nhẹ (thuốc này chứa lượng mannitol < 10 mg)

7. Sử dụng cho phụ nữ có thai và cho con bú

Phụ nữ có thai

Không có dữ liệu an toàn của rabeprazol trên phụ nữ có 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.

Chống chỉ định dùng rabeprazol natri ở phụ nữ có thai.

Phụ nữ cho con bú

Hiện chưa rõ liệu rabeprazol natri có bài tiết qua sữa hay không và chưa có nghiên cứu trên phụ nữ cho con bú. Tuy nhiên rabeprazol natri có bài tiết trong sữa chuột. Do đó không nên dùng ở phụ nữ cho con bú.

Gây ung thư, gây đột biến, suy giảm khả năng sinh sản

Các ảnh hưởng không trên lâm sàng chỉ được quan sát thấy ở mức phơi nhiễm đủ vượt quá mức phơi nhiễm tối đa ở người khiến cho mối lo ngại về an toàn ở người không đáng kể đối với dữ liệu động vật.

Các nghiên cứu về gây đột biến đã cho kết quả không rõ ràng. Các xét nghiệm trong dòng tế bào lympho chuột là dương tính, nhưng các xét nghiệm sửa chữa vi hạt *in vivo* và sửa chữa ADN *in vivo* và *in vitro* là âm tính.

Các nghiên cứu về khả năng gây ung thư cho thấy không có mối nguy hiểm đặc biệt nào đối với con người.

8. Ảnh hưởng đến khả năng lái xe và vận hành máy móc

Dựa vào những đặc tính dược lực học và những báo cáo về tác dụng không mong muốn 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.

9. Tương tác, tương kỵ của thuốc

Tương tác

Rabeprazol natri gây ra sự ức chế tiết acid 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 natri 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.

Trong những thử nghiệm lâm sàng, các thuốc 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.

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

Chống chỉ định ở những bệnh nhân đang dùng các sản phẩm có chứa rilpivirin.

Tương kỵ

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

10. Tác dụng không mong muốn của thuốc

Những tác dụng không mong muốn thường gặp nhất trong các thử nghiệm lâm sàng có kiểm soát với rabeprazol gồm nhức đầu, tiêu chảy, đau bụng, suy nhược, đầy hơi, nổi ban và khô miệng. Những tác dụng không mong muốn thường thoáng qua và nhẹ hoặc trung bình.

Những tác dụng không mong muốn sau đã được ghi nhận từ 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 ($\geq 1/100$ đến $< 1/10$)
- Ít gặp ($\geq 1/1.000$ đến $< 1/100$)
- Hiếm gặp ($\geq 1/10.000$ đến $< 1/1.000$)
- Rất hiếm gặp ($< 1/10.000$)
- Không rõ (không thể ước đoán được từ dữ liệu hiện có).

Trong mỗi nhóm tần suất, tác dụng không mong muốn được sắp xếp theo thứ tự giảm dần mức độ nghiêm trọng.

Hệ cơ quan	Thường gặp	Ít gặp	Hiếm gặp	Rất hiếm gặp	Không rõ
Nhiễm khuẩn và ký sinh trùng	Nhiễm khuẩn				
Rối loạn máu và hệ bạch huyết			Giảm bạch cầu trung tính Giảm bạch cầu Giảm tiểu cầu Tăng bạch cầu		



Rối loạn hệ miễn dịch			Quá mẫn ^{1,2}		
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng			Chán ăn		Giảm natri máu Giảm maginesi máu
Rối loạn tâm thần	Mất ngủ	Hồi hộp	Trầm cảm		Lẫn lộn
Rối loạn hệ thần kinh	Đau đầu Chóng mặt	Mơ màng			
Rối loạn mắt			Rối loạn thị giác		
Rối loạn mạch					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	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 ³		
Rối loạn da và mô dưới da		Ban Đỏ da ²	Ngứa Tăng tiết mồ hôi Nổi bóng nước ²	Hồng ban đa dạng Hoại tử thượng bì nhiễm độc (TEN) Hội chứng Stevens Johnson (SJS)	Lupus ban đỏ cấp trên da
Rối loạn cơ xương và mô liên kết	Đau không đặc hiệu Đau lưng	Đau cơ Chuột rút Đau khớp Gãy xương hông, cổ tay, cột sống			



Rối loạn thận và tiết niệu		Nhiễm khuẩn đường niệu	Viêm thận kẽ		
Rối loạn hệ sinh sản và vú					Chứng vú to ở nam
Rối loạn toàn thân và tại chỗ	Suy nhược Hội chứng giả cúm	Đau ngực Ốn lạnh Sốt			
Xét nghiệm		Tăng enzym gan ³	Tăng cân		

¹ Bao gồm phù mắt, hạ huyết áp và khó thở

² Đỏ da, các bóng nước và các phản ứng quá mẫn thường hồi phục sau khi ngừng điều trị.

³ Đã có các báo cáo hiếm gặp về bệnh não gan ở những bệnh nhân bị xơ gan tiềm ẩn. Đối với bệnh nhân rối loạn chức năng gan nặng, nên thận trọng khi bắt đầu dùng rabeprazol ở những bệnh nhân này.

Báo cáo các tác dụng không mong muốn

Thông báo ngay cho bác sĩ hoặc dược sĩ khi gặp các tác dụng không mong muốn như trên khi sử dụng thuốc hoặc báo cáo các phản ứng có hại của thuốc về Trung tâm Thông tin thuốc và Theo dõi phản ứng có hại của thuốc (ADR) Quốc Gia. Địa chỉ: 13 - 15 Lê Thánh Tông - Hoàn Kiếm - Hà Nội. Điện thoại: 024.3.9335.618; Fax: 024.3.9335642; Email: di.pvcenter@gmail.com.

11. Quá liều và cách xử trí

Cho đến nay rất hiếm báo cáo về quá liều có chủ định hay vô ý. Liều tối đa không vượt quá 60 mg hai lần mỗi ngày, hay 160 mg một lần mỗi ngày. Những ảnh hưởng nhìn chung rất ít, thể hiện dưới dạng các tác dụng không mong muốn đã biết và có thể hồi phục mà không cần có sự can thiệp y khoa nào khác.

Chưa có thuốc giải độc đặc hiệu. Rabeprazol natri gắn kết nhiều với protein và do đó không dễ dàng dễ thẩm tách. Như trong những trường hợp quá liều khác, nên điều trị triệu chứng và áp dụng các biện pháp điều trị hỗ trợ toàn thân.

12. Đặc tính dược lực học

Nhóm dược lý: Thuốc điều trị rối loạn liên quan đến acid, thuốc ức chế bơm proton.

Mã ATC: A02BC04

Cơ chế tác dụng

Rabeprazol natri thuộc nhóm thuốc kháng tiết acid, dẫn xuất của 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). 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. Những nghiên cứu trên động vật cho thấy sau khi uống, rabeprazol natri nhanh chóng biến mất khỏi huyết tương và niêm mạc dạ dày. 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 sulphenamid có hoạt tính qua sự proton hóa và sau đó phản ứng với cystein có sẵn ở bơm proton.

Hiệu quả dược lý

Tác dụng kháng tiết acid: Sau khi uống một liều 20 mg rabeprazol natri, hiệu quả kháng tiết acid khởi phát trong vòng một giờ, với hiệu quả tối đa đạt được trong vòng 2 đến 4 giờ. Hai mươi ba 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 và đạt tình trạng ức chế ổn định sau ba ngày. Khi ngưng thuốc, hoạt động tiết acid trở lại bình thường sau 2 đến 3 ngày.

Sự giảm acid dịch vị bằng bất kì biện pháp nào, bao gồm các thuốc ức chế bơm proton như rabeprazol sẽ làm tăng số lượng vi khuẩn tại đường tiêu hóa. Điều trị bằng thuốc ức chế bơm proton, bao gồm rabeprazol, có thể làm tăng nguy cơ nhiễm khuẩn 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 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 đã phản ánh hiệu quả trên sự ức chế tiết acid và sau đó 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, mức 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 thay đổi có ý nghĩa các hình ảnh mô học so với lúc đầu.

Những ảnh hưởng khác: Cho đến nay chưa thấy có các ảnh hưởng toàn thân của rabeprazol natri lên hệ thần kinh trung ương, hệ tim mạch và hệ hô hấp. Với liều uống 20 mg trong 2 tuần, rabeprazol natri không có ảnh hưởng lên chức năng tuyến giáp, chuyển hóa carbohydrat hay nồng độ hormon cận giáp, cortisol, oestrogen, testosterone, prolactin, cholecystokinin, secretin, glucagon, hormon kích thích nang trứng (FSH), hormon hướng hoàng thể (LH), renin, aldosteron hay hormon tăng trưởng trong máu.

13. Đặc tính dược động học

Hấp thu

Đây là chế phẩm rabeprazol natri dạng viên nén bao 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. Sự hấp thu diễn ra nhanh với nồng độ đỉnh rabeprazol trong huyết tương vào khoảng 3,5 giờ sau liều 20 mg. Nồng độ đỉnh trong huyết tương (C_{max}) của rabeprazol 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 hệ thống tuần hoàn. Ngoài ra sinh khả dụng cũng không tăng nếu dùng 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 trên lâm sàng với thức ăn. Thức ăn cũng như thời gian dùng thuốc trong ngày đều không ảnh hưởng đến 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) được chuyển hóa qua hệ thống cytochrom P450 (CYP450) của gan. Những nghiên cứu *in vitro* trên microsom gan người cho thấy rabeprazol natri 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 tiên đoán kết quả tương tự về mặt *in vivo* nhưng kết quả của những nghiên cứu này cho



phép dự đoán rằng không có tương tác giữa rabeprazol và cyclosporin. Ở người các chất chuyển hóa chính trong huyết tương là thioether (M1) và carboxylic acid (M6) và các chất chuyển hóa phụ với nồng độ thấp hơn là sulphon (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 20 mg rabeprazol natri có đánh dấu bằng ^{14}C , không tìm thấy dạng thuốc nguyên vẹn trong nước tiểu. Khoảng 90% được đào thải 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 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 rabeprazol, không có sự khác biệt ý nghĩa về các thông số dược động học giữa nam và nữ.

Suy thận

Ở những bệnh nhân suy thận giai đoạn cuối, ổn định, được thẩm phân máu thường xuyên (độ thanh thải creatinin $\leq 5 \text{ mL/phút/1,73m}^2$), mức độ đào thải rabeprazol tương tự như ở người khỏe mạnh. AUC và Cmax ở những bệnh nhân này thấp hơn khoảng 35% so với người khỏe mạnh. Thời gian bán hủy trung bình của rabeprazol 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 rabeprazol khoảng gấp hai lần so với người khỏe mạnh.

Suy gan

Ở bệnh nhân suy gan nhẹ và trung bình, sau một liều duy nhất 20 mg rabeprazol, AUC tăng lên gấp đôi và thời gian bán hủy của rabeprazol 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 Cmax chỉ tăng 1,2 lần. Thời gian bán thải của rabeprazol 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 cao tuổi

Độ thanh thải rabeprazol giảm nhẹ ở người cao tuổi. Sau 7 ngày điều trị với 20 mg rabeprazol natri mỗi ngày, AUC tăng lên khoảng gấp đôi, Cmax tăng khoảng 60% và $t_{1/2}$ tăng khoảng 30% so với người trẻ khỏe mạnh. Tuy nhiên không có biểu hiện tích tụ rabeprazol.

Tính đa hình của CYP2C19

Sau 7 ngày dùng liều 20 mg rabeprazol mỗi ngày, AUC tăng gấp khoảng 1,9 lần và $t_{1/2}$ gấp khoảng 1,6 lần ở những người có dạng CYP2C19 chuyển hóa chậm so với ở người có dạng chuyển hóa nhanh, trong khi Cmax tăng chỉ 40%.

14. Quy cách đóng gói: Hộp 3 vỉ x 10 viên.

15. Điều kiện bảo quản, hạn dùng, tiêu chuẩn chất lượng của thuốc

Bảo quản: Dưới 30°C ở nơi khô. Tránh ánh sáng.

Hạn dùng: 24 tháng kể từ ngày sản xuất.

Tiêu chuẩn: TCCS

16. CƠ SỞ SẢN XUẤT

MACLEODS PHARMACEUTICALS LTD.

Block N – 2, Village Theda, Post Office Lodhimajra Tehsil Baddi, Distt. Solan, Himachal Pradesh – 174101, Ấn Độ.

