

11N28 020  
b51 12/5/18

124/104

BỘ Y TẾ  
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC  
ĐÃ PHÊ DUYỆT

Lần đầu: 23/10/19

10

10 mg

14 Viên nén bao tan trong ruột  
Pariet® 10mg  
natri rabeprazol

R PRESCRIPTION DRUG

14 Tablets

Pariet® 10mg  
rabeprazole sodium

10 mg

Hộp 1 vỉ x 14 viên

VĂN PHÒNG THUỐC BẠN THEO ĐƠN  
ĐẠI DIỆN  
T. P. HỒ CHÍ MINH  
Pariet® 10mg  
rabeprazol



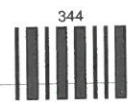
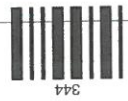
10 mg

14 Tablets  
Pariet® 10mg  
rabeprazole sodium

14 Tablets  
Pariet® 10mg  
rabeprazole sodium

Thành phần: Mỗi viên chứa 10 mg natri rabeprazol.  
Liều lượng, cách dùng, chống chỉ định, thận trọng: Xin đọc trong tờ hướng dẫn sử dụng.  
Bảo quản: Bảo quản ở nhiệt độ phòng không quá 30°C và tránh ẩm sau khi mở bao.  
Nhà nhập khẩu:  
Công ty TNHH Một thành viên Vimetimex Bình Dương,  
Số 18L 1-2 VSIP II, đường số 3, KCN Việt Nam - Singapore 2,  
phường Hòa Phú, thành phố Thủ Dầu 1, tỉnh Bình Dương  
Xuất xứ: Thái Lan  
Reg. No./SDK:  
Batch No./Số lô SX:  
Cont.No.:  
Mfg. Date/NSX:  
Exp. Date/HD:

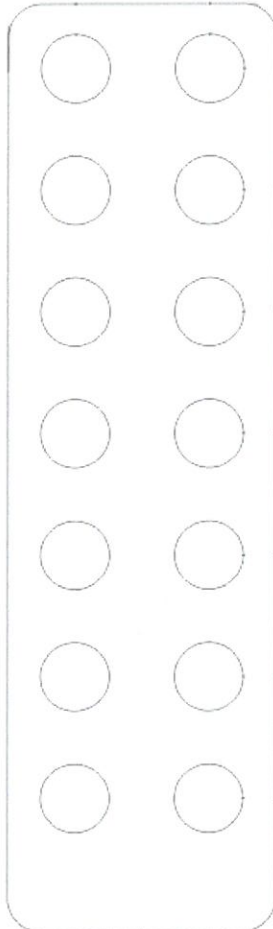
Composition: Each tablet contains 10mg rabeprazole sodium.  
Indications, dosage, administration, contraindications, precautions: Please read the package insert.  
Storage: Store at room temperature not exceeding 30°C and protect from moisture after unsealing.  
Manufactured by/Sản xuất bởi:  
Bunshu Pharmaceuticals Ltd, Misato factory  
950, Hiroki, Ohaza, Misato-machi, Kodama-gun, Saitama-ken, Nhật Bản  
Repacked by/Đóng gói bởi:  
Interthai Pharmaceutical manufacturing Ltd,  
1899 Phaholyothin Road, Ladyao, Chatuchak, Bangkok 10900, Thái Lan  
Chỉ sở hữu nhãn hiệu hàng hóa: Eisai R&D Management Co., Ltd  
No. 6-10, Koishikawa 4-chome, Bunkyo-ku, Tokyo, Nhật Bản  
Để xa tầm tay trẻ em.  
Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng



12/2



### Pariet 10 mg: Proposed blister



<b>Pariet 10 mg</b> Rabeprazole sodium 10 mg E240	<b>Pariet 10 mg</b> Rabeprazole sodium 10 mg E240
<b>Epsal</b>	
<b>Pariet 10 mg</b> Rabeprazole sodium 10 mg E240	<b>Pariet 10 mg</b> Rabeprazole sodium 10 mg E240
<b>Epsal</b>	
<b>Pariet 10 mg</b> Rabeprazole sodium 10 mg E240	<b>Pariet 10 mg</b> Rabeprazole sodium 10 mg E240
<b>Epsal</b>	
<b>Pariet 10 mg</b> Rabeprazole sodium 10 mg E240	<b>Pariet 10 mg</b> Rabeprazole sodium 10 mg E240
<b>Epsal</b>	
<b>Pariet 10 mg</b> Rabeprazole sodium 10 mg E240	<b>Pariet 10 mg</b> Rabeprazole sodium 10 mg E240
<b>Epsal</b>	
MFD BY BUSHU JAPAN REPACKED BY INTERTHAI THAILAND BATCH EXP	

*Handwritten signature*



## THUỐC ỨC CHẾ BƠM PROTON

Rx

Rx

# Pariet<sup>®</sup> 10mg/ Pariet<sup>®</sup> 20mg

<Chế phẩm Natri Rabeprazole>

Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc  
Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng  
Đề xa tầm tay trẻ em

### 1. Tên thuốc

PARIET<sup>®</sup> 10mg

PARIET<sup>®</sup> 20mg

### 2. Thành phần công thức

*Thành phần hoạt chất:*

Một viên chứa:

10 mg natri rabeprazole

20 mg natri rabeprazole

*Thành phần tá dược:*

D-Manitol, hydroxypropylcellulose, hydroxypropyl cellulose thể ít, calci carmellose (chỉ 10 mg), magnesi stearate, ethylcellulose, magnesi oxide, hypromellose phthalate, glycerol ester của các acid béo, bột talc, titan oxide, ferric oxide màu vàng, sáp carnauba.

### 3. Dạng bào chế

Viên nén bao tan trong ruột.

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

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

### 4. Đặc điểm lâm sàng

#### 4.1. Chỉ định

**Người lớn/người cao tuổi:**

PARIET<sup>®</sup> được chỉ định trong điều trị:

- Loét tá tràng hoạt động
- Loét dạ dày lành tính hoạt động
- Bệnh trào ngược dạ dày- thực quản dạng loét hoặc dạng bào mòn (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 kháng khuẩn thích hợp để diệt trừ *Helicobacter pylori* ở những bệnh nhân bị loét đường tiêu hóa. Tham khảo mục 4.2

**Thanh thiếu niên từ 12 tuổi trở lên**

PARIET® được chỉ định trong điều trị triệu chứng bệnh trào ngược dạ dày thực quản từ trung bình đến rất nặng.

#### 4.2. Cách dùng, liều dùng

##### Người lớn/ người cao tuổi

*Loét tá tràng hoạt động, loét dạ dày lành tính hoạt động:*

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 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 (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 dùng thuốc theo yêu cầu với liều PARIET® 10 mg một lần mỗi ngày lúc cần thiết để kiểm soát triệu chứng sau đó.

*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 natri rabeprazole 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. Nên tiếp tục dùng thuốc đến khi nào còn cần thiết về mặt lâm sàng. Một số bệnh nhân bị hội chứng Zollinger-Ellison đã được điều trị liên tục đến một năm.

*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 :

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

Đối với những chỉ định dùng thuốc một lần mỗi ngày, PARIET® nên được uống vào buổi sáng, trước khi ăn; mặc dù thời điểm dùng thuốc cũng như loại thức ăn đều không ảnh

hưởng đến hiệu quả của natri rabeprazole, việc dùng thuốc vào buổi sáng như vậy tạo thuận lợi cho sự tuân thủ điều trị.

Bệnh nhân cần được lưu ý không nên nhai hay nghiền nát PARIET<sup>®</sup> 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 cảnh báo và thận trọng đặc biệt đối khi sử dụng PARIET<sup>®</sup> cho bệnh nhân suy gan nặng.

### **Thanh thiếu niên từ 12 tuổi trở lên**

Liều khuyến dùng cho thanh thiếu niên từ 12 tuổi trở lên là 20 mg mỗi ngày một lần trong 8 tuần.

### **Trẻ em**

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

### **Quên liều**

Uống liều bị quên ngay khi có thể. Nếu gần đến thời điểm uống liều tiếp theo, bỏ qua liều đã quên và uống thuốc theo lịch bình thường. Không uống 2 liều vào cùng thời điểm.

### **4.3. Chống chỉ định**

Chống chỉ định sử dụng PARIET<sup>®</sup> cho những bệnh nhân quá mẫn cảm với natri rabeprazole, các dẫn xuất benzimidazole hay bất kỳ tá dược nào của thuốc.

Chống chỉ định sử dụng PARIET<sup>®</sup> cùng với các chế phẩm chứa rilpivirin

Chống chỉ định sử dụng PARIET<sup>®</sup> cho phụ nữ có thai và đang cho con bú

### **4.4. Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc**

Việc cải thiện triệu chứng do điều trị bằng natri rabeprazole 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<sup>®</sup>.

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

Không loại trừ nguy cơ phản ứng dị ứng chéo với các thuốc ức chế bơm proton khác hay các dẫn xuất benzimidazole.

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

Không khuyến cáo sử dụng PARIET<sup>®</sup> cho trẻ em dưới 12 tuổi vì chưa có kinh nghiệm sử dụng rabeprazole ở nhóm tuổi này.

Đã có báo cáo hậu mãi về rối loạn tạo máu (giảm tiểu cầu và giảm bạch cầu trung tính). Trong phần lớn trường hợp không xác định được nguyên nhân, biến cố đều không phức tạp và hồi phục sau khi dừng sử dụng rabeprazole.

Đã ghi nhận bất thường enzym gan trong một số thử nghiệm lâm sàng và báo cáo hậu mãi. Trong phần lớn các trường hợp không xác định được nguyên nhân, biến cố đều không phức tạp và hồi phục sau khi dừng sử dụng rabeprazole.

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

Không khuyến cáo phối hợp atazanavir với PARIET® (xem phần 4.5).

Điều trị với các thuốc ức chế bơm proton bao gồm cả PARIET® có thể làm tăng nguy cơ nhiễm trùng đường tiêu hóa như *Salmonella*, *Campylobacter* và *Clostridium difficile* (xem mục 5.1).

Các thuốc ức chế bơm proton, đặc biệt nếu sử dụng liều cao trong thời gian dài (>1 năm), có thể làm tăng nguy cơ gãy xương hông, xương cổ tay và cột sống, chủ yếu ở người già hoặc khi có các yếu tố nguy cơ khác. Các nghiên cứu quan sát cho thấy các thuốc ức chế bơm proton có thể làm tăng nguy cơ gãy xương từ 10 – 40%. Một số trường hợp tăng có thể do các yếu tố nguy cơ khác. Bệnh nhân có nguy cơ gãy xương nên được theo dõi theo các hướng dẫn lâm sàng và bổ sung đầy đủ vitamin D và calci.

Đã có báo cáo hạ magnesi huyết nghiêm trọng ở bệnh nhân điều trị với các thuốc ức chế bơm proton như PARIET® trong ít nhất 3 tháng và phần lớn các trường hợp là 1 năm. Hạ magnesi huyết ác tính nghiêm trọng như mệt mỏi, chuột rút, mê sảng, lẫn lộn, chóng mặt và nhịp nhanh thất có thể xảy ra nhưng có thể bắt đầu âm ỉ và bị bỏ qua. Ở hầu hết các bệnh nhân bị ảnh hưởng, tình trạng hạ magnesi huyết cải thiện sau khi bổ sung magnesi hoặc dừng thuốc ức chế bơm proton.

Đối với bệnh nhân dự định điều trị lâu dài hoặc bệnh nhân đang sử dụng thuốc ức chế bơm proton cùng với digoxin hoặc các thuốc có thể gây hạ magnesi huyết (chẳng hạn thuốc lợi tiểu), nhân viên y tế nên cân nhắc việc xét nghiệm nồng độ magnesi trước khi bắt đầu sử dụng thuốc ức chế bơm proton và định kỳ trong quá trình điều trị.

#### Sử dụng đồng thời rabeprazole với methotrexate

Các tài liệu cho thấy 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.

#### Ảnh hưởng đến hấp thu vitamin B12

Natri rabeprazole, cũng như tất cả các thuốc kháng acid, có thể làm giảm hấp thu vitamin B12 (cyanocobalamin) do làm giảm hoặc làm mất acid hydrochloric. Nên cân nhắc việc điều trị lâu dài ở những bệnh nhân giảm vitamin B12 trong cơ thể hoặc có yếu tố nguy cơ làm giảm hấp thu vitamin B12 khi ghi nhận các triệu chứng lâm sàng liên quan.

#### Viêm thận kẽ

Đã quan sát thấy viêm thận kẽ ở bệnh nhân sử dụng PPI bao gồm cả PARIET<sup>®</sup>. Viêm thận kẽ cấp tính có thể xảy ra bất kỳ lúc nào trong quá trình điều trị với PPI và thường góp phần vào phản ứng quá mẫn tự phát. Dừng sử dụng PARIET<sup>®</sup> nếu có viêm thận kẽ tiến triển.

#### Tương tác với warfarin

Chưa nghiên cứu đầy đủ về tương tác giữa rabeprazole với warfarin trên bệnh nhân. Đã có báo cáo về tăng INR và thời gian prothrombin ở bệnh nhân sử dụng đồng thời một thuốc ức chế bơm proton với warfarin. Tăng INR và thời gian prothrombin có thể dẫn đến chảy máu bất thường và thậm chí tử vong. Có thể cần theo dõi INR và thời gian prothrombin ở bệnh nhân điều trị đồng thời với PARIET<sup>®</sup> và warfarin.

#### Lupus ban đỏ bán cấp trên da (SCLE)

Các thuốc ức chế bơm proton liên quan đến các trường hợp SCLE. Nếu tổn thương da xuất hiện đặc biệt ở những vùng da tiếp xúc với ánh sáng mặt trời và đi kèm với đau khớp, Bệnh nhân cần nhanh chóng đi khám và nhân viên y tế nên cân nhắc việc dừng sử dụng PARIET<sup>®</sup>. Bệnh nhân bị SCLE khi điều trị trước đó với một thuốc ức chế bơm proton có thể tăng nguy cơ SCLE khi điều trị với các thuốc ức chế bơm proton khác.

#### Ảnh hưởng đến các xét nghiệm cận lâm sàng

Tăng nồng độ Chromogranin A (CgA) có thể ảnh hưởng đến việc chẩn đoán các khối u thần kinh nội tiết. Để tránh ảnh hưởng này, nên dừng sử dụng PARIET<sup>®</sup> ít nhất 5 ngày trước khi xét nghiệm CgA (xem phần 5.1). Nếu nồng độ CgA và gastrin không trở về khoảng tham chiếu sau xét nghiệm đầu tiên, nên xét nghiệm lại sau khi dừng điều trị với các thuốc ức chế bơm proton 14 ngày.

#### **4.5. Tương tác**

Natri rabeprazole 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 natri rabeprazole với ketoconazole hay itraconazole 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 ketoconazole hay itraconazole với PARIET<sup>®</sup> hay không. Trong những thử nghiệm lâm sàng, các chất kháng acid được dùng đồng thời với PARIET<sup>®</sup> 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.

Rabeprazole có thể làm giảm nồng độ rilpivirin vì vậy chống chỉ định phối hợp rabeprazole với các chế phẩm chứa rilpivirin.

Các báo cáo, nghiên cứu dược động học quần thể 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 chất chuyển hóa hydroxymethoxat. Tuy nhiên, chưa có nghiên cứu chính thức nào về tương tác thuốc của methotrexate với PPI được tiến hành.

#### 4.6. Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai và cho con bú

Có thai:

Chưa có dữ liệu về tính an toàn của rabeprazole trên phụ nữ có thai.

Những nghiên cứu về khả năng sinh sản trên chuột và thỏ cho thấy natri rabeprazole 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 sử dụng PARIET<sup>®</sup> ở phụ nữ có thai.

Cho con bú:

Hiện chưa được rõ natri rabeprazole có được bài tiết qua sữa người mẹ hay không và chưa có nghiên cứu trên phụ nữ cho con bú. Tuy nhiên natri rabeprazole có bài tiết trong sữa chuột. Do đó chống chỉ định sử dụng PARIET<sup>®</sup> ở phụ nữ cho con bú.

#### 4.7. Ảnh hưởng của thuốc lên khả năng lái xe, vận hành máy móc

Dựa vào những đặc tính dược lực học và những báo cáo về tác dụng phụ cho thấy PARIET<sup>®</sup> 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

Nói chung PARIET<sup>®</sup> được dung nạp tốt trong các thử nghiệm lâm sàng ở người lớn và thanh thiếu niên. Những tác dụng không mong muốn thường gặp nhất trong suốt các thử nghiệm lâm sàng có kiểm soát với rabeprazole là 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, và phù hợp giữa người lớn và thanh thiếu niên.

Những tác dụng không mong muốn 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 gặp	Không biết
Nhiễm trùng và nhiễm ký sinh trùng	Nhiễm trùng				



<b>Rối loạn hệ tạo máu và lymphô</b>			Giảm bạch cầu trung tính Giảm bạch cầu Giảm tiểu cầu Tăng bạch cầu		
<b>Rối loạn hệ miễn dịch</b>			Phản ứng quá mẫn <sup>1,2</sup>		
<b>Rối loạn dinh dưỡng và chuyển hóa</b>			Chán ăn		Giảm natri huyết Giảm magnesi huyết <sup>4</sup>
<b>Rối loạn tâm thần</b>	Mất ngủ	Tình trạng kích động	Trầm cảm		Lấn lộn
<b>Rối loạn hệ thần kinh</b>	Nhức đầu Chóng mặt	Tình trạng mơ màng			
<b>Rối loạn mắt</b>			Rối loạn thị giác		
<b>Rối loạn mạch máu</b>					Phù ngoại biên
<b>Rối loạn hô hấp, ngực và trung thất</b>	Ho Viêm họng Viêm mũi	Viêm phế quản Viêm xoang			
<b>Rối loạn tiêu hóa</b>	Tiêu chảy Nôn Buồn nôn Đau bụng Táo bón Đầy hơi Polyp tuyến đáy vị (nhẹ)	Khó tiêu Khô miệng Ợ hơi	Viêm dạ dày Viêm miệng Rối loạn vị giác		
<b>Rối loạn gan mật</b>			Viêm gan Vàng da Bệnh não gan <sup>3</sup>		
<b>Rối loạn da và mô dưới da</b>		Ban Đỏ da <sup>2</sup>	Ngứa Tăng tiết mồ hôi Nổi bóng nước <sup>2</sup>	Ban đỏ đa dạng Hoại tử biểu bì do nhiễm độc (TEN) Hội chứng Stevens-Johnson (SJS)	Lupus ban đỏ bán cấp trên da <sup>4</sup>

<b>Rối loạn cơ xương, mô liên kết và xương</b>	Đau không đặc hiệu/ đau lưng	Đau cơ Vọp bẻ chân Đau khớp Gãy xương hông, xương cổ tay, cột sống			
<b>Rối loạn thận và tiết niệu</b>		Nhiễm trùng đường niệu	Viêm thận kẽ		
<b>Rối loạn hệ sinh sản và vú</b>					Chứng vú to ở nam giới
<b>Rối loạn chung và tình trạng tại vị trí dùng thuốc</b>	Suy nhược Hội chứng giả cúm	Đau ngực Ốn lạnh Sốt			
<b>Xét nghiệm</b>		Tăng men gan <sup>3</sup>	Tăng cân		

<sup>1</sup> Bao gồm sung mặt, hạ huyết áp và khó thở

<sup>2</sup> Đổ da, nổi bóng nước và phản ứng dị ứng thường biến mất sau khi ngưng thuốc.

<sup>3</sup> Đã ghi nhận báo cáo hiếm gặp 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 thận trọng khi khởi đầu điều trị với PARIET<sup>®</sup> (Tham khảo mục 4.4).

<sup>4</sup> Xem mục Cảnh báo và thận trọng đặc biệt khi sử dụng (4.4)

**Thông báo ngay cho bác sĩ hoặc dược sĩ những phản ứng có hại gặp phải khi sử dụng thuốc**

#### 4.9. Quá liều và cách 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 ghi nhận được nhìn chung rất ít, đại diện cho tác dụng không mong muốn đã biết và có thể hồi phục mà không cần can thiệp y khoa. Chưa có thuốc giải độc đặc hiệu. Natri rabeprazole gắn kết nhiều với protein và do đó không thấm tách được. Như trong những trường hợp quá liều khác, nên điều trị triệu chứng và áp dụng các biện pháp nâng đỡ.

### 5. Các đặc tính dược lý

#### 5.1. Dược lực học

Nhóm dược điều trị: Thuốc ức chế bơm proton

Mã ATC: A02B C04

**Cơ chế tác dụng:** Natri rabeprazole thuộc nhóm thuốc kháng tiết acid, những dẫn xuất của benzimidazole thế, không có đặc tính kháng cholinergic hay đối kháng histamin H<sub>2</sub> nhưng ức chế sự tiết acid ở dạ dày bằng cách ức chế chuyên biệt enzym H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-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, natri rabeprazole 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 cysteine có sẵn ở bơm proton.

*Tác dụng kháng tiết acid:* Sau khi uống một liều 20 mg natri rabeprazole, hiệu quả kháng tiết acid khởi phát trong vòng một giờ, đạt mức tối đa trong khoảng hai đến bốn giờ. 23 giờ sau liều natri rabeprazole 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 natri rabeprazole tăng nhẹ khi lặp lại liều mỗi ngày, đạt tình trạng ức chế ổn định sau ba ngày. Khi ngưng thuốc, hoạt động tiết acid bình thường hóa sau 2 đến 3 ngày.

Giảm acid dạ dày làm tăng số lượng vi khuẩn hiện diện trong đường tiêu hóa. Điều trị với các thuốc ức chế bơm proton có thể làm tăng nguy cơ nhiễm trùng đường tiêu hóa như *Salmonella*, *Campylobacter* và *Clostridium difficile*

*Ảnh hưởng trên Gastrin huyết thanh:* Trong các nghiên cứu lâm sàng, bệnh nhân được điều trị với 10 hay 20 mg natri rabeprazole 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 toàn thân của natri rabeprazole lên hệ thần kinh trung ương, hệ tim mạch và hệ hô hấp. Với liều uống 20 mg trong 2 tuần, natri rabeprazole không có ảnh hưởng lên chức năng tuyến giáp, chuyển hóa carbohydrat, hay nồng độ hormon cận giáp, cortisol, estrogen, testosterone, prolactin, cholecystokinin, secretin, glucagon, hormon kích thích nang trứng (FSH), hormon hướng hoàng thể (LH), renin, aldosterone hay hormon tăng trưởng trong máu.

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

Trong suốt quá trình điều trị với các thuốc kháng tiết acid, gastrin huyết thanh tăng lên đáp ứng với tình trạng giảm tiết acid. CgA cũng tăng lên do giảm acid dạ dày. Nồng độ CgA tăng lên có thể ảnh hưởng đến chẩn đoán khối u thần kinh nội tiết.

Dựa trên các bằng chứng hiện có, nên dừng sử dụng các thuốc ức chế bơm proton khoảng 5 ngày đến 2 tuần trước khi xét nghiệm CgA. Dừng sử dụng thuốc giúp nồng độ CgA trở về khoảng tham chiếu.

## 5.2. Các Dược động học

*Hấp thu:* PARIET® là chế phẩm natri rabeprazole dạng viên nén bao tan trong ruột (kháng dịch vị). 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 phần là  $283 \pm 98$  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 natri rabeprazole.

*Phân bố:* Ở người, khoảng 97% rabeprazole gắn kết với protein huyết tương.

*Chuyển hóa và thải trừ:* Natri rabeprazole, cũng như các thuốc khác thuộc nhóm ức chế bơm proton (PPI) được chuyển hóa qua hệ thống cytochrom P450 (CYP450) của gan. Trong những nghiên cứu *in vitro* với microsom gan người cho thấy natri rabeprazole được chuyển hóa bởi isoenzym CYP450 (CYP2C19 và CYP3A4). Trong những nghiên cứu này với những nồng độ huyết tương người khác nhau, rabeprazole 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 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 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 natri rabeprazole có đánh dấu bằng  $^{14}C$ , không tìm thấy dạng thuốc nguyên vẹn trong nước tiểu. Khoảng 90% liều dùng được thải trừ 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 dược động học giữa hai giới tính.

*Rối loạn chức năng thận:* Ở những bệnh nhân suy thận giai đoạn cuối, ổn định, được thăm phân máu thường xuyên (độ thanh thải creatinine  $\leq 5$  ml/phút/ $1,73m^2$ ), mức độ thải trừ rabeprazole rất tương tự với khả năng 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 khoảng gấp hai lần của người khỏe mạnh.

**Rối loạn chức năng gan:** Ở bệnh nhân suy gan nhẹ và trung bình, sau một liều duy nhất 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 ở dạ dày) ở hai nhóm tương đương nhau về mặt lâm sàng.

**Người cao tuổi:** Sự thải trừ rabeprazole giảm nhẹ ở người cao tuổi. Sau 7 ngày điều trị với 20 mg natri rabeprazole mỗi ngày, AUC tăng lên khoảng gấp đôi,  $C_{max}$  tăng khoảng 60% và  $t_{1/2}$  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 1,9 lần và  $t_{1/2}$  gấp khoảng 1,6 lần so với ở người có dạng chuyển hóa nhanh, trong khi  $C_{max}$  tăng chỉ 40%.

### 5.3. Các dữ liệu 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 đủ lâu với liều lượng rất lớn, do vậy những lưu tâm 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 nhất cho kết quả dương tính, nhưng các thí nghiệm sửa chữa micronucleus *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. Hạn dùng

36 tháng kể từ ngày sản xuất

## 7. Tiêu chuẩn chất lượng: Tiêu chuẩn nhà sản xuất

## 8. Bảo quản

Bảo quản ở nhiệt độ phòng không quá 30°C và tránh ẩm sau khi mở bao.

## 9. Quy cách đóng gói

14 viên (Hộp 1 vỉ x 14 viên).

## Nhà sản xuất:

Bushu Pharmaceuticals Ltd. Misato Factory

950, Hiroki, Ohaza, Misato-machi, Kodama-gun, Saitama-ken, Nhật Bản

**Đóng gói tại:**

Interthai Pharmaceutical Manufacturing Ltd  
1899 Phaholyothin Road, Ladyao, Chatuchak, Bangkok 10900, Thái Lan

**Chủ sở hữu nhãn hiệu hàng hóa**

Eisai R&D Management Co., Ltd  
No. 6-10, Koishikawa 4-chome, Bunkyo-ku, Tokyo, Nhật Bản



*Handwritten signature in blue ink*

TU. CỤC TRƯỞNG  
P. TRƯỞNG PHÒNG  
*Phạm Thị Vân Hằng*

*Handwritten signature in blue ink*