核准日期：2023年04月17日
修改日期：2023年05月18日
2023年10月10日
2023年12月15日
2024年07月22日
2024年08月05日

雷贝拉唑钠肠溶片说明书

请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

【药品名称】

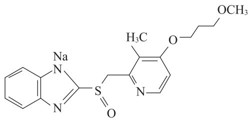
通用名称：雷贝拉唑钠肠溶片
英文名称：Rabeprazole Sodium Enteric-coated Tablets
汉语拼音：Leibeilazuona Changrongpian

【成份】

本品主要成份为雷贝拉唑钠。

化学名称：2-[[4-(3-甲氧基丙氧基)-3-甲基-2-吡啶基]甲基亚硫酰基]-1*H*-苯并咪唑钠盐。

化学结构式：



分子式：$C_{18}H_{20}N_3NaO_3S$

分子量：381.43

辅料：甘露醇、轻质氧化镁、低取代羟丙纤维素、邻苯二甲酸羟丙甲纤维素酯、羟丙纤维素、交联羧甲基纤维素钠、硬脂酸镁、乙基纤维素、枸橼酸三乙酯、二氧化钛、黄氧化铁、滑石粉。

【性状】

本品为肠溶衣片，除去包衣后显白色至淡黄色。

【适应症】

10mg：胃溃疡、十二指肠溃疡、吻合口溃疡、反流性食管炎、卓-艾氏（Zollinger-Ellison）综合征。辅助用于胃溃疡或十二指肠溃疡患者根除幽门螺旋杆菌。

20mg：胃溃疡、十二指肠溃疡、吻合口溃疡、反流性食管炎、卓-艾氏（Zollinger-Ellison）综合征。

【规格】

（1）10mg；（2）20mg。

【用法用量】

胃溃疡、十二指肠溃疡、吻合口溃疡、卓-艾氏（Zollinger-Ellison）综合征

通常，成人每次口服本品10mg，每日1次；根据病情也可每次口服20mg，每日1次。在一般情况下，胃溃疡和吻合口溃疡的疗程不超过8周，十二指肠溃疡的疗程不超过6周。

反流性食管炎

通常，成人每次口服本品10mg，每日1次；根据病情也可每次口服20mg，每日1次。在一般情况下，反流性食管炎的疗程不超过8周。对于持续发作和复发性反流性食管炎的维持治疗，每次口服本品10mg，每日1次。

注意：对于病情严重及复发性、顽固性病例，建议每次口服本品20mg，每日1次（复发性反流性食管炎的维持治疗除外）。

辅助用于胃溃疡或十二指肠溃疡患者根除幽门螺旋杆菌

通常，成人每次同时口服本品10mg、阿莫西林750mg、克拉霉素200mg，每日2次，连续服用7日。克拉霉素剂量可按需要适当增加，最高剂量为每次400mg，每日2次。

【不良反应】

可能出现以下不良反应，应密切观察，如发现异常，应停止用药，并采取适当的措施。

1. 严重的不良反应

（1）休克（发生率未知）、速发过敏反应（发生率未知）

（2）全血细胞减少（发生率未知）、粒细胞缺乏症（发生率未知）、血小板减少（＜0.1%）、溶血性贫血（发生率未知）

（3）暴发型肝炎（发生率未知）、肝功能障碍（0.1%～＜5%）、黄疸（发生率未知）

（4）间质性肺炎（＜0.1%）：出现发热、咳嗽、呼吸困难、肺部呼吸音异常（捻发音）等时，应立即停药，进行胸部X线等检查，给予肾上腺皮质激素等适当处置。

（5）皮肤损害（发生率未知）：可能出现中毒性表皮坏死松解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）、皮肤粘膜眼综合症（Stevens-Johnson综合征）、多形性红斑等。

（6）急性肾功能障碍（发生率未知）、间质性肾炎（发生率未知）：应注意进行肾功能检查（血尿素氮、肌酐等增加）。

（7）低钠血症（发生率未知）

（8）横纹肌溶解症（发生率未知）：可能出现横纹肌溶解症，表现为肌痛、无力、肌酸磷酸激酶（CK）升高、血液或尿液中肌红蛋白升高。

（9）视觉损害（发生频率未知）

（10）意识错乱（发生频率未知）：可能出现谵妄、行为异常、定向力障碍、幻觉、焦虑、易激惹、攻击性等。

2. 其他不良反应

（1）胃溃疡、十二指肠溃疡、吻合口溃疡、反流性食管炎、卓-艾氏（Zollinger-Ellison）综合征

	0.1%～＜5%	＜0.1%	发生频率未知
过敏症	皮疹、瘙痒	荨麻疹	
血液	白细胞减少、白细胞增多、嗜酸性粒细胞增多、贫血	红细胞减少、中性粒细胞增多、淋巴细胞减少	
肝脏	天冬氨酸氨基转移酶（AST）、丙氨酸氨基转移酶（ALT）、碱性磷酸酶（ALP）、γ-谷氨酰转移酶、乳酸脱氢酶（LDH）升高	总胆红素升高	
循环系统	血压升高	心悸	
消化系统	便秘、腹泻、腹胀、恶心、口腔黏膜炎	腹痛、口苦、念珠菌病、胃部不适、口渴、食欲不振、胃肠胀气	舌炎、呕吐、显微镜下结肠炎（胶原性结肠炎、淋巴细胞性结肠炎）
精神神经系统	头痛	头晕、眩晕、嗜睡、四肢乏力、感觉减退、握力低下、口齿不清、定向力障碍	谵妄、昏迷
其它	总胆固醇、甘油三酯、血尿素氮升高，蛋白尿，血 TSH 升高	视觉模糊、浮肿，不适、发热、脱发、麻木、CK 升高	闪视、关节痛、肌痛、高氨血症、低镁血症、男性乳腺发育

注：上表中的发生率包括上市后调查的结果。

（2）辅助用于胃溃疡或十二指肠溃疡患者根除幽门螺旋杆菌

	0.1%~＜5%	＜0.1%
过敏症	皮疹、荨麻疹	瘙痒
血液	白细胞减少	嗜酸性粒细胞增多、中性粒细胞减少、淋巴细胞减少、淋巴细胞增多、血小板减少、白细胞增多
肝脏	AST、ALT、γ-谷氨酰转移酶升高	ALP、LDH 升高
循环系统		心悸、血压升高
消化系统	腹泻、软便、味觉异常、腹痛、腹胀、恶心、便秘、舌炎、胃部不适、胃肠胀气	口渴、口腔黏膜炎、胃灼热、唇炎、痔疮、食管炎、食欲不振、肠炎
精神神经系统	头痛	头晕
其它	甘油三酯升高	面部水肿、不适、舌麻木、发热、蛋白尿、眼内压增高、四肢麻木、尿酸升高、尿糖异常、勃起增强

注：上表中的不良反应发生率是根据胃溃疡和十二指肠溃疡患者采用雷贝拉唑钠、阿莫西林和克拉霉素的三联方案进行的上市前临床试验和上市后调查的结果。

上市后监测到骨折、低镁血症、艰难梭菌相关性腹泻风险，但发生率不详。

【禁忌】

1. 对本品任何成份有药物过敏史的患者。
2. 正在服用硫酸阿扎那韦、盐酸利匹韦林的患者。

【注意事项】

1. 本品为肠溶衣片，患者注意在服用时不能咀嚼或压碎，应整片吞服。

2. 服用本品时有可能掩盖由胃癌引起的症状，故应在确诊为非恶性肿瘤的前提下开始服用本品。

3. 对有药物过敏病史、肝功能障碍的患者（有肝硬化患者服药后出现肝性脑病的报告）及老年患者应慎重使用本品。

4. 使用本品治疗时应密切观察患者病情，并将用药量控制在治疗所需的最低剂量。

5. 由于本品尚无充分的长期使用经验，故不宜用于胃溃疡、十二指肠溃疡、吻合口溃疡的维持治疗。

6. 对于反流性食管炎的维持治疗，只适用于复发性和顽固性病例，对无需进行维持治疗的患者应避免使用。当患者饮食和饮酒的生活方式得到改善并在相当长的一段时间没有复发时，应停止用药。在维持治疗期间，建议进行密切监测（例如定期的内窥镜检查）。

7. 当本品辅助用于胃溃疡或十二指肠溃疡患者根除幽门螺旋杆菌，请同时阅读根除治疗方案中其它药物的药品说明书。

8. 幽门螺旋杆菌根除率判定的注意事项：服用质子泵抑制剂（如雷贝拉唑钠）以及抗生素（如阿莫西林和克拉霉素）期间或停用后的短时间内，^{13}C尿素呼气试验可能显示假阴性结果。因此，应在停止服用上述药物4周以后，再进行^{13}C尿素呼气试验检测幽门螺旋杆菌的根除效果。

9. 据报道，长期使用本品可导致良性胃息肉。

10. 服用本品时，建议仔细观察患者血象和肝功能，并定期进行血液检查和生化检查。如发现异常，应采取中止用药等适当的措施。

11. 低镁血症：在治疗少于3个月的患者中，有症状和无症状的低镁血症都鲜有报道，多数低镁血症病例出现在质子泵抑制剂治疗长达1年的患者中。低镁血症严重时表现为手足搐搦、惊厥、心律失常等症状。因此对于需要长期治疗的患者，尤其是同时使用地高辛或其他可致低镁血症的药物时，应考虑在治疗前监测血镁水平，并在治疗过程中定期监测。

12. 骨折：一些国外的观察性研究表明质子泵抑制剂治疗可能与骨质疏松症相关的髋关节、腕关节或脊柱骨折风险增加有关。接受了高剂量及长期（一年或更长时间）药物治疗的患者骨折风险会增加。

13. 艰难梭菌相关性腹泻：在国外的主要以住院患者为对象的多个观察研究中，有报告称接受质子泵抑制剂治疗的患者因艰难梭菌导致出现胃肠感染的风险增加。

14. 大鼠口服给药25mg/kg/日或更大剂量，可观察到甲状腺重量增加及血液中甲状腺素水平升高。临床使用本品期间应注意监测甲状腺功能。

15. 据报道，在对大鼠连续2年口服给药5mg/kg/日或更大剂量的毒性试验中，雌性大鼠的胃部可观察到良性肿瘤。

16. 在对大鼠联合给药兰索拉唑（类似化合物）（50mg/kg/日）、阿莫西林水合物（500 mg/kg/日）和克拉霉素（160 mg/kg/日）的研究中，观察到对胚胎生长的抑制作用增强且妊娠大鼠毒性增加。

17. 雷贝拉唑与氯吡格雷联用：在一项健康受试者（n=36）中开展的研究表明,雷贝拉唑和氯吡格雷联用可使氯吡格雷活性代谢产物的平均AUC 降低约 12%（平均 AUC 比率为 88%，90%CI 为 81.7%-95.5%）。同时，有研究表明雷贝拉唑与氯吡格雷联用时对氯吡格雷的活性代谢产物暴露量或氯吡格雷诱导的血小板抑制无明显临床影响，当使用允许剂量的雷贝拉唑合用时，也不必调整氯吡格雷剂量。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

1. 孕妇或可能怀孕的妇女使用本品时，应在判断其治疗的益处明显大于风险的前提下方可用药。

2. 哺乳期妇女应避免使用本品。必须用药时，应停止哺乳。

【儿童用药】

本品尚缺乏儿童临床用药经验和安全性研究资料，不推荐使用。

【老年用药】

老年人应慎重使用本品。本品主要在肝脏代谢，而一般情况下老年人的肝功能有所降低，更可能引起不良反应。因此，一旦出现不良反应，应采取暂时停药并进行监测等措施。

【药物相互作用】

雷贝拉唑钠通过肝细胞色素P4502C19(CYP2C19)及P4503A4(CYP3A4)代谢。

由于雷贝拉唑钠产生抑制胃酸分泌作用，合并用药时可能会影响药物的吸收。

1.合并用药时的禁忌（不应与以下药物合并用药）

药物名称	临床症状及治疗	机理及危险因素
硫酸阿扎那韦	可能使硫酸阿扎那韦的疗效降低。	雷贝拉唑钠产生的抑制胃酸分泌作用可以引起胃内 pH 升高，降低硫酸阿扎那韦的溶解度，导致硫酸阿扎那韦的血药浓度降低。
盐酸利匹韦林	有可能减弱盐酸利匹韦林的药效。	雷贝拉唑钠产生的抑制胃酸分泌作用可以引起胃内 pH 升高，降低盐酸利匹韦林的吸收，使利匹韦林的血药浓度下降。

2.合并用药的注意事项（与以下药物合并用药时应予以注意）

药物名称	临床症状及治疗	机理及危险因素
地高辛 甲基地高辛	可能引起地高辛及甲基地高辛的血药浓度升高。	雷贝拉唑钠产生的抑制胃酸分泌作用可以引起胃内 pH 升高，而促进地高辛及甲基地高辛的吸收。
依曲康唑 吉非替尼	可能引起依曲康唑及吉非替尼的血药浓度降低。	雷贝拉唑钠产生的抑制胃酸分泌作用可以引起胃内 pH 升高，而抑制依曲康唑及吉非替尼的吸收。
含氢氧化铝凝胶/氢氧化镁的制酸剂	据报道，与本品单独用药相比，当与制酸剂联合用药时，以及在服用制酸剂 1 小时后再服用本品时，本品的血浆中药物浓度一时间曲线下面积平均值分别下降 8%和 6%。	作用机制不明
甲氨蝶呤	甲氨蝶呤的血药浓度升高，服用高剂量的甲氨喋呤时，应考虑暂停服用本品。	作用机制不明

【药物过量】

未进行该项试验且无可靠参考文献。

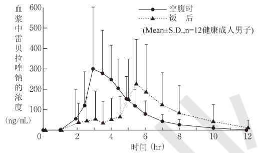
【临床毒理】

药代动力学

1. 血药浓度

（1）单次口服给药

健康成年男子空腹或饭后口服本品20mg，平均血浆药物浓度的动态变化如下图所示，各受试者的药代动力学参数的平均值见下表。与空腹时服药相比，饭后服药的达峰时间(T_{max})推迟了1.7小时，而且吸收存在着个体差异。



空腹或饭后服用雷贝拉唑钠片20mg后的血浆药物浓度

进食对药代动力学参数的影响

(Mean±S.D.,n=12)

给药方式	最大血药浓度 C_{max} (ng/mL)	达峰时间 t_{max} (hr)	药一时曲线下面积 AUC (ng·hr/mL)	半衰期 $t_{1/2}$ (hr)
空腹	437±237	3.6±0.9	937±617	1.49±0.68
饭后	453±138	5.3±1.4	901±544	1.07±0.47

下表所示健康成年男子空腹单次口服雷贝拉唑钠片10mg及20mg时的药代动力学参数。

健康成年男子单次口服雷贝拉唑钠片的药代动力学参数

(Mean±S.E.,n=6)

给药剂量	最大血药浓度 C_{max} (ng/ml)	达峰时间 t_{max} (hr)	药一时曲线下面积 AUC (ng·hr/ml)	半衰期 $t_{1/2}$ (hr)
10mg	247±24	3.8±0.5	440±24	0.85±0.04
20mg	406±64	3.1±0.2	809±186	1.02±0.16

（2）同时服用三种药物

健康成年男子口服雷贝拉唑钠20mg$^{注)}$、阿莫西林750mg及克拉霉素400mg，一日2次，连续服用7日，重复给药的药代动力学参数如下表所示（共计12次）。

健康成年男子重复给药同时口服三种药物的药代动力学参数

(Mean±S.D.)

	最大血药浓度 C_{max} (ng/ml)	达峰时间 t_{max} (hr)	药一时曲线下面积 AUC (ng·hr/ml)	半衰期 $t_{1/2}$ (hr)
EM*（n＝15）	578±293	3.0±0.7	934±438	0.72±0.19
PM*（n＝4）	948±138	2.8±0.5	2600±474	1.80±0.32

*肝代谢酶细胞色素P4502C19基因型；EM：快代谢型，PM：慢代谢型

注）批准的用法用量见【用法用量】。

2. 代谢

健康成年男子空腹单次口服雷贝拉唑钠片10mg和20mg，血浆中主要代谢产物是其通过非酶化还原反应产生的硫醚结合体。其他代谢产物包括由细胞色素P4502C19(CYP2C19)介导产生的去甲基化产物，以及由细胞色素P4503A4(CYP3A4)介导产生的砜基化产物。

3. 尿排泄

健康成年男子口服本品20mg，在给药后24小时之内尿中未检出原型药物，经尿排泄的羧酸化产物及葡萄糖醛酸结合体约占给药量的29－40%，而硫醚结合体约占13－19%。

【药理毒理】

药理作用

作用机理

本品在胃壁细胞中酸性条件下转化成为活性形式（亚磺酰基形式），通过修饰质泵（H+，K+-ATP酶）的巯基，抑制H+，K+-ATP酶的活性并抑制胃酸分泌。H+，K+-ATP酶的活性的恢复主要是由于药物从作用部位消除，谷光甘肽可能也参与了酶活性的恢复。

人体药理学

（1）抑制胃酸分泌

健康成年男子每日口服1次雷贝拉唑钠片10mg及20mg，与服药第一天相比较，胃泌素刺激引起的胃酸分泌量明显减少。每日口服1次10mg，服药第1天和第7天与服药前相比较，平均胃酸分泌量分别减少73%和80%；每日口服1次20mg，平均胃酸分泌量分别减少88%-89%和99%。

（2）提高胃内pH值

健康成年男子每日口服1次雷贝拉唑钠片10mg及20mg，胃内pH值显著升高。在给药剂量为10mg时，服药第4天24小时内，pH值大于4和3的比例分别是73%和80%；在给药剂量为20mg时分别是78%和83%。

动物药理学

（1）对H+，K+-ATP酶的体外抑制作用

雷贝拉唑钠抑制从猪胃粘膜制备的H+，K+-ATP酶。

（2）对胃酸分泌的抑制作用

雷贝拉唑钠在体外可抑制二丁基环磷腺苷引起的家兔胃腺胃酸分泌。

在留置胃瘘管的犬中，雷贝拉唑钠抑制组胺、五肽胃泌素引起的胃酸分泌；在大鼠中抑制基础胃酸和由组胺引起的胃酸分泌。

（3）抗溃疡作用

对于大鼠的各种实验性溃疡以及实验性胃粘膜病变（由寒冷刺激应激性反应、水浸泡应激性反应、幽门结扎、半胱胺或乙醇-盐酸诱发），雷贝拉唑钠显示出明显的治疗作用。

（4）辅助用于根除幽门螺旋杆菌

在幽门螺旋杆菌感染的沙鼠动物模型中，通过胃液活菌计数，雷贝拉唑钠可增强阿莫西林及克拉霉素的协同作用。在雷贝拉唑钠、阿莫西林及克拉霉素三联用药过程中，雷贝拉唑钠引起胃内pH值升高，从而使阿莫西林及克拉霉素的抗菌活性增强。

毒理研究

生殖毒性：动物试验中（大鼠口服给药400mg/kg，家兔静注给药30mg/kg）发现雷贝拉唑钠具有胚胎毒性（大鼠表现为骨化延迟，家兔表现为体重下降和骨化延迟）。本品可分泌至大鼠乳汁中。

致癌性：大鼠口服给予雷贝拉唑钠5mg/kg/日或更大剂量，连续给药2年，雌性大鼠胃部产生良性肿瘤。

【贮藏】 密封保存。

【包装】

瓶装：口服固体药用高密度聚乙烯瓶及聚丙烯瓶盖系统和固体药用纸袋装硅胶干燥剂，28片/瓶。

铝塑包装：聚氯乙烯固体药用硬片，药用铝箔，固体药用纸袋装硅胶干燥剂，聚酯/铝/聚乙烯药用复合膜袋，6片/板，2板/袋/盒和6片/板，1板/袋/盒。

【有效期】 18个月

【执行标准】 YBH03042023

【批准文号】

10mg：国药准字H20233483
20mg：国药准字H20233484

【上市许可持有人】

名　　称：上海安必生制药技术有限公司
注册地址：上海市徐汇区曲靖路18号
邮政编码：200232
联系电话：4000075658
传真号码：021-54973497
网　　址：http://www.anbison.com

【生产企业】

企业名称：江苏安必生制药有限公司
生产地址：泰州市医药高新技术产业开发区医药高新技术产业园第五期标准厂房G110 栋
邮政编码：225300
联系电话：0523-86860606
网　　址：http://www.anbison.com