℞ THUỐC BÁN THEO ĐƠN

EU GMP

TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

Viên nén bao phim

AYITE

Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc
Để xa tầm tay trẻ em
Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng
Thông báo ngay cho bác sỹ hoặc dược sỹ những tác dụng không mong muốn khi sử dụng thuốc

1. THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC

Mỗi viên nén bao phim chứa:

Thành phần dược chất:

Rebamipid ..... 100 mg

Thành phần tá dược:

Lactose monohydrat, tinh bột ngô, cellulose vi tinh thể M101, polysorbat 80, HPMC E15, croscarmellose natri, silicon dioxyd, magnesi stearat, PEG 6000, talc, titan dioxyd.

2. DẠNG BÀO CHẾ

Viên nén tròn bao phim màu trắng, một mặt có dập logo, mặt kia có dập gạch ngang.

3. CHỈ ĐỊNH

Loét dạ dày.

Điều trị các thương tổn niêm mạc dạ dày (ăn mòn, chảy máu, đỏ và phù nề) trong các tình trạng sau đây: Viêm dạ dày cấp tính và đợt cấp của viêm dạ dày mạn tính.

4. CÁCH DÙNG, LIỀU DÙNG

Loét dạ dày

Liều rebamipid thường dùng cho người lớn là 100 mg x 3 lần/ ngày bằng đường uống vào buổi sáng, buổi tối và trước khi đi ngủ.

Điều trị các thương tổn niêm mạc dạ dày (ăn mòn, chảy máu, đỏ và phù nề) trong các tình trạng sau đây: Viêm dạ dày cấp tính và đợt cấp của viêm dạ dày mạn tính

Liều rebamipid thường dùng cho người lớn là 100 mg x 3 lần/ ngày bằng đường uống.

5. CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Mẫn cảm với rebamipid hoặc với bất cứ thành phần nào của thuốc.

6. CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Sử dụng cho người cao tuổi

Cần chú ý đặc biệt đối với những bệnh nhân cao tuổi để giảm thiểu nguy cơ rối loạn dạ dày - ruột, vì về mặt sinh lý học, bệnh nhân cao tuổi thường nhạy cảm với rebamipid hơn so với bệnh nhân trẻ tuổi.

Sử dụng cho trẻ em

Chưa xác định được độ an toàn của rebamipid ở trẻ em nhẹ cân, trẻ sơ sinh, trẻ còn bú và trẻ em (chưa đủ kinh nghiệm lâm sàng).

Cảnh báo liên quan đến tá dược

Thuốc có chứa lactose, bệnh nhân bị bệnh di truyền hiếm gặp kém dung nạp galactose, thiếu hụt Lapp lactase hoặc rối loạn hấp thu glucose-galactose không nên sử dụng.

Thuốc có chứa polysorbat 80 có thể gây dị ứng.

7. SỬ DỤNG THUỐC CHO PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ

Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai

Chỉ nên dùng rebamipid cho phụ nữ có thai hoặc có khả năng sẽ có thai nếu lợi ích của việc điều trị dự tính được cho là cao hơn bất kỳ nguy cơ nào có thể có (chưa xác định được độ an toàn của rebamipid ở phụ nữ có thai.

Sử dụng thuốc cho phụ nữ cho con bú

Phụ nữ cho con bú cần ngừng cho bú trước khi dùng rebamipid (những nghiên cứu trên chuột cho thấy rebamipid có thể tiết vào sữa).

8. ẢNH HƯỞNG CỦA THUỐC LÊN KHẢ NĂNG LÁI XE, VẬN HÀNH MÁY MÓC

Chưa có nghiên cứu về ảnh hưởng của rebamipid lên khả năng lái xe và vận hành máy móc. Đã có báo cáo một số bệnh nhân bị chóng mặt hoặc buồn ngủ khi đang dùng rebamipid, nên thận trọng khi lái xe hoặc vận hành máy móc trong những trường hợp này.

9. TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỴ CỦA THUỐC

Chưa có tương tác thuốc nào được ghi nhận.

Tương kỵ: Không áp dụng.

10. TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC

Các tác dụng không mong muốn, kể cả các dấu hiệu bất thường qua xét nghiệm, đã được ghi nhận ở 54 bệnh nhân (0,54%) trong số 10047 bệnh nhân được điều trị. Trong số 3035 bệnh nhân trên 65 tuổi, các tác dụng không mong muốn đã được ghi nhận ở 18 bệnh nhân (0,59%). Bản chất và tỷ lệ xảy ra các tác dụng không mong muốn không có sự khác biệt giữa bệnh nhân cao tuổi và bệnh nhân trẻ tuổi. Tóm tắt các dữ liệu sau đây bao gồm cả các tác dụng không mong muốn được báo cáo sau khi đưa thuốc ra thị trường

Tần suất < 0,1%

Quá mẫn cảm (Lưu ý 1): Ban, ngứa, eczema giống phát ban do thuốc, các triệu chứng quá mẫn cảm khác.

Dạ dày - Ruột: Táo bón, cảm giác chướng bụng, tiêu chảy, buồn nôn, nôn, ợ nóng, đau bụng, ợ hơi, bất thường vị giác

Gan (Lưu ý 2): Tăng nồng độ AST (GOT), ALT (GPT), γ-GTP, phosphatase kiềm.

Huyết học: Giảm bạch cầu, giảm bạch cầu hạt.

Tác dụng không mong muốn khác khác: Rối loạn kinh nguyệt, tăng mức nitơ urê máu (BUN), phù, cảm giác có vật lạ ở họng.

Chưa rõ tần suất

Quá mẫn cảm: Nổi mày đay.

Thần kinh - Tâm thần: Tê, chóng mặt, buồn ngủ, loạn vị giác.

Dạ dày - Ruột: Khô miệng, chướng bụng.

Gan: Rối loạn chức năng gan.

Huyết học: Giảm tiểu cầu.

Phản ứng phụ khác: Vú sưng và đau, cảm ứng tiết sữa do chứng vú to ở nam giới, đánh trống ngực, sốt, đỏ bừng mặt, tê lưỡi, ho, suy hô hấp cấp, rụng lông tóc, khát, phù mặt, ban đỏ ngứa.

Các tác dụng không mong muốn có ý nghĩa lâm sàng

Sốc và phản ứng phản vệ (chưa rõ tần suất): Sốc và phản ứng phản vệ có thể xảy ra. Cần theo dõi chặt chẽ bệnh nhân, nếu có dấu hiệu bất thường phải ngừng dùng thuốc và tiến hành các biện pháp điều trị thích hợp.

Giảm bạch cầu (tần suất < 0,1%): và giảm tiểu cầu (chưa rõ tần suất): Giảm bạch cầu và giảm tiểu cầu có thể xảy ra. Cần theo dõi bệnh nhân chặt chẽ. Nếu có dấu hiệu bất thường, phải ngừng dùng thuốc và tiến hành các biện pháp điều trị thích hợp.

Rối loạn chức năng gan (tần suất < 0,1%) và vàng da (chưa rõ tần suất): Rối loạn chức năng gan và vàng da đã được biểu thị bằng tăng mức AST (GOT), ALT (GPT), γ-GTP và phosphatase kiềm đã được ghi nhận ở những bệnh nhân đang dùng rebamipid. Cần theo dõi chặt chẽ bệnh nhân, nếu có các dấu hiệu bất thường qua xét nghiệm, phải ngừng dùng thuốc và tiến hành các biện pháp điều trị thích hợp.

Những bệnh nhân dùng rebamipid dài hạn nên được theo dõi định kỳ bất cứ dấu hiệu hay triệu chứng tăng enzym gan, giảm lượng bạch cầu và/ hoặc tiểu cầu.

Các tác dụng không mong muốn khác

Lưu ý 1: Nếu có các triệu chứng quá mẫn cảm, phải ngừng dùng thuốc.

Lưu ý 2: Nếu mức transaminase tăng rõ rệt hoặc có sốt và nổi ban, phải ngừng dùng thuốc và tiến hành các biện pháp điều trị thích hợp.

Thuốc có thể gây ra các tác dụng không mong muốn khác, khuyến bệnh nhân thông báo các tác dụng không mong muốn gặp phải khi dùng thuốc.

11. QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Chưa có thông tin nào khi sử dụng quá liều. Nên điều trị triệu chứng khi quá liều.

12. ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

Nhóm dược lý: Các thuốc điều trị loét dạ dày và bệnh trào ngược dạ dày thực quản khác.

Mã ATC: A02BX14.

Tác dụng phòng ngừa hoặc chữa lành trong mô hình loét dạ dày

Rebamipid ngăn chặn sự tổn thương niêm mạc dạ dày trong các mô hình loét thực nghiệm khác nhau ở chuột, kể cả loét được tạo ra do stress khi bị ngâm trong nước, do aspirin, indomethacin, histamin, serotonin và thắt môn vị. Thuốc còn bảo vệ niêm mạc khỏi bị tổn thương gây ra do các điều kiện gây loét khác mà có lẽ làm phát sinh phản ứng của các gốc

oxy, bao gồm sự tái cung cấp máu cho niêm mạc bị thiếu máu cục bộ, sử dụng yếu tố hoạt hóa tiểu cầu (PAF) hoặc diethyldithiocarbamat (DDC) và sử dụng indomethacin trong các tình trạng bị stress.

Trong mô hình loét được tạo ra do acid acetic ở chuột, thuốc thúc đẩy làm lành các vết loét dạ dày và ngăn chặn sự tái phát loét sau khi gây loét 120 - 140 ngày.

Tác dụng phòng ngừa hoặc chữa lành trong mô hình viêm dạ dày

Rebamipid ngăn chặn sự phát triển của acid taurocholic (một trong những thành phần chính của acid mật) - gây ra viêm niêm mạc và thúc đẩy làm lành viêm niêm mạc kết hợp với dạ dày ở chuột thực nghiệm.

Tác dụng làm tăng prostaglandin

Rebamipid làm tăng hình thành prostaglandin E_2 (PGE_2) trong niêm mạc dạ dày ở chuột. Thuốc còn làm tăng hàm lượng PGE_2, 15-keto-13,14-dihydro-PGE_2 (là một chất chuyển hóa của PGE_2) và prostaglandin I_2 (PGI_2) trong dịch dạ dày.

Ở những nam giới khỏe mạnh, thuốc cũng cho thấy tác dụng làm tăng hàm lượng PGE_2 ở niêm mạc dạ dày và bảo vệ niêm mạc dạ dày khỏi bị tổn thương gây ra do dùng ethanol.

Tác dụng bảo vệ tế bào

Rebamipid cho thấy tác dụng bảo vệ tế bào dạ dày, ức chế sự tổn thương niêm mạc gây ra bởi ethanol, acid mạnh hoặc base mạnh ở chuột. Trong các nghiên cứu *in vitro*, thuốc còn bảo vệ các tế bào biểu mô dạ dày lấy từ bào thai thỏ nuôi cấy chống lại tổn thương được gây ra do aspirin hoặc acid taurocholic (một trong những thành phần chính của acid mật).

Ở những nam giới khỏe mạnh, thuốc ngăn chặn sự tổn thương niêm mạc dạ dày được tạo ra do dùng aspirin, ethanol hoặc HCl-ethanol.

Tác dụng làm tăng dịch nhầy

Rebamipid thúc đẩy hoạt động của enzym dạ dày để tổng hợp các glycoprotein có trọng lượng phân tử cao, làm dày lớp dịch nhầy trên bề mặt của niêm mạc dạ dày và làm tăng lượng dịch nhầy hòa tan trong dạ dày ở chuột. Prostaglandin (PG) nội sinh không liên quan gì trong sự tăng dịch nhầy hòa tan.

Tác dụng làm tăng lưu lượng máu vào niêm mạc

Rebamipid làm tăng lưu lượng máu vào niêm mạc dạ dày và cải thiện huyết động học bị suy giảm sau khi chuột bị mất máu.

Tác dụng trên hàng rào niêm mạc

Rebamipid thường không ảnh hưởng lên sự khác biệt có thể có về việc truyền qua niêm mạc dạ dày ở chuột nhưng nó ngăn cản việc giảm khác biệt có thể có do ethanol.

Tác dụng lên sự tiết kiềm ở dạ dày

Rebamipid thúc đẩy sự tiết kiềm ở dạ dày chuột.

Tác dụng lên số lượng tế bào niêm mạc

Rebamipid hoạt hóa sự tăng sinh tế bào niêm mạc dạ dày và làm tăng số tế bào biểu mô phủ niêm mạc ở chuột.

Tác dụng lên sự phục hồi niêm mạc dạ dày

Rebamipid phục hồi sự chậm lành vết thương nhân tạo gây ra do acid mật hoặc hydrogen peroxyd ở tế bào biểu mô dạ dày thỏ được nuôi cấy.

Tác dụng lên sự tiết của dạ dày

Rebamipid không làm thay đổi sự tiết base của dịch dạ dày hoặc sự tiết acid được kích thích bởi chất lợi tiết.

Tác dụng lên các gốc oxy

Rebamipid loại các gốc hydroxyl một cách trực tiết và ngăn chặn sự sản xuất superoxyd do các bạch cầu hạt. Thuốc ngăn chặn sự tổn thương tế bào niêm mạc dạ dày gây ra do phản ứng các gốc oxy được phóng thích từ các bạch cầu trung tính được kích thích bởi *Helicobacter pylori in vitro*. Thuốc làm giảm hàm lượng peroxyd trong lipid ở niêm mạc dạ dày chuột được cho uống indomethacin trong tình trạng bị stress và ngăn chặn sự tổn thương niêm mạc dạ dày.

Tác dụng lên sự thâm nhiễm tế bào viêm ở niêm mạc dạ dày

Rebamipid ngăn chặn sự thâm nhiễm tế bào viêm trong mô hình viêm dạ dày ở chuột được tạo ra do acid taurocholic (một trong những thành phần chính của acid mật) và tổn thương niêm mạc dạ dày được tạo ra do các thuốc kháng viêm không steroid (NSAID) hoặc do sự tái cung cấp máu trong thiếu máu cục bộ.

Tác dụng lên sự phóng thích cytokine (interleukin-8) gây viêm ở niêm mạc dạ dày

Rebamipid, dùng đường uống, ngăn chặn sự tăng sản xuất interleukin-8 ở niêm mạc dạ dày của các bệnh nhân bị nhiễm Helicobacter pylori. Thuốc còn ức chế sự hoạt hóa yếu tố kappa-B (NF-κB) của nhân, sự biểu hiện của interleukin-8 mRNA và sự sản xuất interleukin-8 ở tế bào biểu mô được nuôi cấy cùng với *Helicobacter pylori.*

13. ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

Nồng độ trong huyết tương

Các thông số dược động học của rebamipid sau khi uống liều đơn rebamipid 100 mg ở 27 bệnh nhân nam khỏe mạnh nhịn ăn:

- T_{max}: 2,4 ± 1,2 giờ.
- C_{max}: 216 ± 79 µg/ L.
- $T_{1/2}$: 1,9 ± 0,7 giờ.
- AUC_{24h}: 874 ± 209 µg/ L. giờ.

Giá trị trung bình ± SD, n = 27, $T_{1/2}$ được tính tới 12 giờ.

Tốc độ hấp thu rebamipid có xu hướng chậm khi thuốc được dùng đường uống ở liều 150 mg cho 6 người khỏe mạnh sau bữa ăn so với tốc độ hấp thu nếu uống trước khi ăn. Tuy nhiên, thức ăn không ảnh hưởng đến sinh khả dụng của thuốc ở người.

Các thông số dược động học ghi được từ các bệnh nhân bị suy thận sau khi uống một liều đơn 100 mg rebamipid cho thấy nồng độ trong huyết tương cao hơn và thời gian bán thải dài hơn so với ở những người khỏe mạnh. Ở trạng thái ổn định, nồng độ rebamipid trong huyết tương quan sát được ở các bệnh nhân thẩm phân thận sau khi dùng liều lặp lại rất giống với các trị số khi dùng liều đơn. Vì vậy, thuốc được xem là không tích lũy.

Chuyển hóa

Sau khi cho những nam giới người lớn khỏe mạnh dùng liều đơn 600 mg, rebamipid chủ yếu được bài tiết trong nước tiểu dưới dạng thuốc không đổi. Một chất chuyển hóa có 1 nhóm hydroxyl ở vị trí thứ 8 đã được tìm thấy trong nước tiểu. Tuy nhiên, sự bài tiết chất chuyển hóa này chỉ là 0,03% của liều đã dùng. Enzym liên quan đến sự hình thành chất chuyển hóa này là cytochrom P450 3A4 (CYP3A4).

Lưu ý: Liều thường dùng ở người lớn là 100 mg x 3 lần/ ngày.

Thải trừ

Khi cho những người nam khỏe mạnh dùng một liều đơn rebamipid 100 mg, khoảng 10% liều đã dùng được thải trừ qua nước tiểu.

Liên kết với protein

Rebamipid ở liều 0,05 - 5 µg/ mL được đưa vào huyết tương người *in vitro*, và 98,4 - 98,6% thuốc này đã liên kết với protein huyết tương.

14. QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

Hộp 6 vỉ x 10 viên.

15. ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN, HẠN DÙNG, TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG CỦA THUỐC

Điều kiện bảo quản:

Giữ thuốc trong bao bì gốc của nhà sản xuất, đậy kín.

Để thuốc nơi khô ráo, tránh ánh sáng, nhiệt độ không quá 30oC và ngoài tầm với của trẻ em.

Hạn dùng: 36 tháng kể từ ngày sản xuất.

Tiêu chuẩn chất lượng: TCCS.

16. NGÀY XEM XÉT SỬA ĐỔI, CẬP NHẬT LẠI NỘI DUNG HƯỚNG DẪN S DỤNG THUỐC

17. TÊN, ĐỊA CHỈ VÀ BIỂU TƯỢNG CỦA CƠ SỞ SẢN XUẤT

0318.73

DAVIPHARM

Sản xuất tại: **CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM ĐẠT VI PHÚ (DAVIPHARM)**

Lô M7A, Đường D17, Khu Công nghiệp Mỹ Phước 1, Phường Thới Hòa, Thị xã Bến Cát, Tỉnh Bình Dương, Việt Nam

Tel: 0274.3567.687 Fax: 0274.3567.688