

TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

R_x

Rebamipide 100mg Nippon Chemiphar

THUỐC NÀY CHỈ DÙNG THEO ĐƠN THUỐC

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

Để xa tầm tay của trẻ em

Không dùng thuốc quá thời hạn sử dụng

THÀNH PHẦN

Mỗi viên nén bao phim chứa:

- Thành phần hoạt chất

Rebamipide 100 mg

- Thành phần tá dược

Lactose monohydrate, Microcrystalline Cellulose, Croscarmellose Sodium, Hydroxypropyl Cellulose, Magnesium Stearate, Hypromellose, Polyethylene Glycol 6000 SP, Titanium Oxide, Carnauba Wax.

MÔ TẢ

Rebamipide 100mg Nippon Chemiphar là viên nén tròn, bao phim màu trắng, hai mặt trơn.

Kích thước	Mặt mặt	Mặt còn lại	Mặt bên
Đường kính 8,2 mm			
Độ dày 3,5 mm			
Khối lượng khoảng 175 mg			

DẠNG BẢO CHẾ: Viên nén bao phim

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI: Vì 10 viên bao phim. Hộp 10 vi.

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: viêm dạ dày cấp và đợt cấp của viêm dạ dày mạn.

CÁCH DÙNG, LIỀU DÙNG

- Loét dạ dày: Liều Rebamipide thường dùng cho người lớn là 100 mg (1 viên Rebamipide 100mg Nippon Chemiphar) 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: viêm dạ dày cấp và đợt cấp của viêm dạ dày mạn: Liều Rebamipide thường dùng cho người lớn là 100 mg (1 viên Rebamipide 100mg Nippon Chemiphar) 3 lần/ngày bằng đường uống.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Chống chỉ định dùng Rebamipide 100mg Nippon Chemiphar cho những bệnh nhân có tiền sử mẫn cảm với bất kỳ thành phần nào của thuốc.

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 hơn với thuốc này so với bệnh nhân trẻ tuổi.
- **Sử dụng cho trẻ em:** Chưa xác định được độ an toàn của thuốc này ở trẻ sinh nhẹ cân, trẻ sơ sinh, trẻ còn bú và trẻ em (Chưa đủ kinh nghiệm lâm sàng).
- **Chỉ dẫn sử dụng cho bệnh nhân:** Cần chỉ dẫn bệnh nhân không được nuốt bất kỳ phần nào của vi nén (PTP). (Đã có báo cáo là những gờ sắc của vi thuốc có thể cắt hoặc xuyên qua niêm mạc thực quản nếu vô ý nuốt phải, dẫn đến viêm trung thất hoặc những biến chứng nghiêm trọng khác).

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

- Rebamipide chỉ nên được dùng 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 thuốc này ở phụ nữ có thai).
- Những phụ nữ đang cho con bú phải ngưng cho bú trước khi dùng Rebamipide (Những nghiên cứu trên chuột cho thấy Rebamipide có thể qua sữa).

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

Chưa có nghiên cứu được kiểm soát về tác dụng của Rebamipide khi lái xe. Đã ghi nhận một số bệnh nhân bị chóng mặt hoặc buồn ngủ khi đang dùng Rebamipide, những bệnh nhân như thế cần thận trọng khi lái xe hoặc vận hành máy móc.

TƯƠNG TÁC, TƯƠNG Kỵ CỦA THUỐC

Chưa có tương tác thuốc nào được ghi nhận. Do không có các nghiên cứu về tính tương kỵ của thuốc, không trộn lẫn thuốc này với các thuốc khác.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC

Các phản ứng phụ, kể cả các dấu hiệu bất thường qua xét nghiệm, đã được ghi nhận ở 54 bệnh nhân (0,54%) trong số 10.047 bệnh nhân được điều trị. Trong số 3.035 bệnh nhân trên 65 tuổi, các phản ứng phụ đã được ghi nhận ở 18 bệnh nhân (0,59%). Bản chất và tỷ lệ xảy ra các phản ứng phụ 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 phản ứng phụ được báo cáo như sau:

- (1) Các phản ứng phụ có ý nghĩa lâm sàng
 - Sốc và phản ứng phản vệ (chưa rõ tỷ lệ*): Sốc và phản ứng phản vệ có thể xảy ra. Cần theo dõi bệnh nhân chặt chẽ. Nếu có dấu hiệu bất thường, phải ngưng dùng thuốc và tiến hành các biện pháp điều trị thích hợp.
 - Giảm bạch cầu (tỷ lệ < 0,1%) và giảm tiểu cầu (chưa rõ tỷ lệ*): 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 ngưng dùng thuốc và tiến hành các biện pháp điều trị thích hợp.
 - Rối loạn chức năng gan (tỷ lệ < 0,1%) và vàng da (chưa rõ tỷ lệ*): Rối loạn chức năng gan và vàng da, 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 Rebamipide. Cần theo dõi bệnh nhân chặt chẽ. Nếu có các dấu hiệu bất thường qua xét nghiệm, phải ngưng dùng thuốc và tiến hành các biện pháp điều trị thích hợp.
 - Những bệnh nhân sử dụng Rebamipide lâu dài nên được giám sát một cách định kỳ bất kỳ dấu hiệu hay triệu chứng men gan cao, giảm lượng bạch cầu và/hoặc lượng tiểu cầu.

(2) Các phản ứng phụ khác

Hệ thống trong cơ thể/ Tần suất	< 0,1%	Chưa rõ tần suất*
Quá mẫn cảm (lưu ý 1)	Ban, ngứa, eczema giống phát ban do thuốc, các triệu chứng quá mẫn cảm khác	Nổi mề đay
Thần kinh - tâm thần	-	Tê, chóng mặt, buồn ngủ, loạn vị giác
Dạ dày - ruột	Táo bón, cảm giác chướng bụng, tiêu chảy, buồn nôn, nôn, ợ nóng, đau bụng, ợ hơi, bất thường vị giác, v.v...	Khô miệng, chướng bụng
Gan (lưu ý 2)	Tăng mức AST (GOT), ALT (GPT), γ-GTP, phosphatase kiềm	Rối loạn chức năng gan
Huyết học	Giảm bạch cầu, giảm bạch cầu hạt, v.v...	Giảm tiểu cầu
Phản ứng phụ khác	Rối loạn kinh nguyệt, tăng mức nitơ urê máu (BUN), phù, cảm giác có vật lạ ở họng	Vú sưng và đau, cảm ứng tiết sữa do chứng vú to ở đàn ông, đánh trống ngực, sốt, đỏ bừng mặt, tê lưỡi, ho, suy hô hấp cấp, rụng lông tóc, khát, phù mắt, ban đỏ ngứa

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

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

* Chưa rõ tỷ lệ xảy ra của các phản ứng phụ đã được báo cáo tự ý. Thông báo cho bác sĩ bất kỳ tác dụng phụ nào trở nên trầm trọng hoặc các tác dụng phụ không nằm trong mục liệt kê ở tờ hướng dẫn này.



ĐẶC TÍNH ĐƯỢC LỰC HỌC

Nhóm Dược lý: Thuốc trị loét dạ dày và trào ngược dạ dày thực quản
Mã ATC của thuốc: A02BX14

(1) Tác dụng phòng ngừa hoặc chữa lành trong mô hình loét dạ dày
Rebamipide 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 thất 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 diethylthiocarbamate (DDC) và sử dụng indomethacin trong các tình trạng bị stress.

Trong một 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.

(2) Tác dụng phòng ngừa hoặc chữa lành trong mô hình viêm dạ dày
Rebamipide 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.

(3) Tác dụng làm tăng prostaglandin
Rebamipide làm tăng hình thành prostaglandin E₂ (PGE₂) trong niêm mạc dạ dày chuột. Thuốc còn làm tăng hàm lượng PGE₂, 15-keto-13, 14-dihydro-PGE₂ (là một chất chuyển hóa của PGE₂) và prostaglandin I₂ (PGI₂) trong dịch dạ dày.

Ở những nam giới khỏe mạnh, thuốc cũng cho thấy tác dụng làm tăng hàm lượng PGE₂ ở niêm mạc dạ dày và bảo vệ niêm mạc dạ dày khỏi bị tổn thương gây ra do dùng ethanol.

(4) Tác dụng bảo vệ tế bào
Rebamipide 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.

(5) Tác dụng làm tăng dịch nhầy
Rebamipide thúc đẩy hoạt động của enzyme 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.

(6) Tác dụng làm tăng lưu lượng máu vào niêm mạc.
Rebamipide 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.

(7) Tác dụng trên hàng rào niêm mạc
Rebamipide 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.

(8) Tác dụng lên sự tiết kiềm ở dạ dày
Rebamipide thúc đẩy sự tiết kiềm ở dạ dày chuột.

(9) Tác dụng lên số lượng tế bào niêm mạc
Rebamipide hoạt hóa sự tăng sinh tế bào niêm mạc dạ dày và làm tăng số tế bào biểu mô phủ niêm mạc ở chuột.

(10) Tác dụng lên sự phục hồi niêm mạc dạ dày
Rebamipide phục hồi sự chậm lành vết thương nhân tạo gây ra do acid mật hoặc hydrogen peroxide ở tế bào biểu mô dạ dày thỏ được nuôi cấy.

(11) Tác dụng lên sự tiết của dạ dày
Rebamipide không làm thay đổi sự tiết base của dịch dạ dày hoặc sự tiết acid được kích thích bởi chất lợi tiết.

(12) Tác dụng lên các gốc oxy
Rebamipide loại các gốc hydroxyl một cách trực tiếp và ngăn chặn sự sản xuất superoxide 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 peroxide 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.

(13) Tác dụng lên sự thâm nhiễm tế bào viêm ở niêm mạc dạ dày.
Rebamipide 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.

(14) Tác dụng lên sự phóng thích cytokine (interleukin-8) gây viêm ở niêm mạc dạ dày.
Rebamipide dùng đường uống, ngăn chặn sự tăng sản xuất interleukin-8 ở niêm mạc dạ dày của 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*.

ĐẶC TÍNH ĐƯỢC ĐỘNG HỌC

(1) Nồng độ trong huyết tương
Bảng sau chỉ ra các thông số dược động học của Rebamipide sau khi uống một liều đơn Rebamipide ở 27 bệnh nhân nam khỏe mạnh nhịn ăn.

Các thông số dược động học của Rebamipide

Mục	T _{max} (giờ)	C _{max} (µg/L)	t _{1/2} (giờ)	AUC _{24h} (µg/L.giờ)
Rebamipide	2,4 ± 1,2	216 ± 79	1,9 ± 0,7	874 ± 209

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

Tốc độ hấp thu Rebamipide 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 Rebamipide cho thấy nồng độ trong huyết tương cao hơn và thời gian bán hủy lâu hơn so với ở những người khỏe mạnh. Ở trạng thái ổn định, nồng độ Rebamipide trong huyết tương quan sát được ở các bệnh nhân thận phân thân 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.

(2) Chuyển hóa: Sau khi cho những nam giới người lớn khỏe mạnh dùng liều đơn 600 mg, Rebamipide 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. Enzyme liên quan đến sự hình thành chất chuyển hóa này là cytochrom P450 3A4 (CYP 3A4).

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

(3) Thái trư: Khi cho những người nam khỏe mạnh dùng một liều đơn Rebamipide 100 mg, khoảng 10% liều dùng đã được thải trừ qua nước tiểu.

(4) Liên kết với protein: Rebamipide 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.

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Không có dữ liệu về sử dụng thuốc quá liều, không dùng quá liều chỉ định của thuốc.

Nên điều trị triệu chứng khi quá liều, tích cực theo dõi để có biện pháp xử trí kịp thời.

ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN

Trong bao bì kín, nơi khô, không quá 30°C.

HẠN DÙNG

24 tháng kể từ ngày sản xuất.

TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG CỦA THUỐC

Dược điển Nhật, ấn bản hiện hành.

SẢN XUẤT TẠI

CÔNG TY TNHH NIPPON CHEMIPHAR VIỆT NAM

Số 76 Đại lộ Độc Lập, Khu Công Nghiệp Việt Nam -Singapore, Phường An Phú, Thành phố Thuận An, Tỉnh Bình Dương, Việt Nam.

Đại diện hợp pháp của Cơ sở đăng ký/
Legal representative of the registration applicant



Hiroshi Kambara
Tổng Giám Đốc

PT20220406



PACKAGE INSERT

R_x

Rebamipide 100mg Nippon Chemiphar

THIS MEDICINE IS TAKEN WITH PRESCRIPTION ONLY

Read the package insert carefully before use

Keep medicines out of reach of children

Do not use after the expiry date

COMPOSITION

Each film-coated tablet contains:

Active pharmaceutical ingredient

Rebamipide..... 100 mg

Excipients

Lactose monohydrate, Microcrystalline Cellulose, Croscarmellose Sodium, Hydroxypropyl Cellulose, Magnesium Stearate, Hypromellose, Polyethylene Glycol 6000, Titanium Oxide, Carnauba Wax.

DESCRIPTION

Rebamipide 100mg Nippon Chemiphar is a white, round shaped, film-coated tablet, plain on both sides.

Dimension	One side	The other side	Side
Diameter 8.2 mm			
Thickness 3.5 mm			
Weight approx. 175 mg			

DOSAGE FORM: Film-coated tablet

PACKAGING SIZE: Blister of 10 film-coated tablets.
Box of 10 blisters.

INDICATIONS

- Gastric ulcers.
- Treatment of gastric mucosal lesions (erosion, bleeding, redness and edema) in the following conditions; acute gastritis and acute exacerbation of chronic gastritis.

DOSAGE AND ADMINISTRATION

- Gastric ulcers: The usual adult dosage of Rebamipide is 100 mg (1 tablet of Rebamipide 100mg Nippon Chemiphar) taken by the oral route three times daily, in the morning, in the evening and before at bedtime.
- Treatment of gastric mucosal lesions (erosion, bleeding, redness and edema) in the following conditions; acute gastritis and acute exacerbation of chronic gastritis: The usual adult dosage of Rebamipide is 100 mg (1 tablet of Rebamipide 100mg Nippon Chemiphar) three times daily taken by the oral route.

CONTRAINDICATION

Rebamipide 100mg Nippon Chemiphar is contraindication for patients with a history of hypersensitivity to any ingredient of this drug.

SPECIAL WARNINGS AND PRECAUTIONS FOR USE

- **Use in the elderly:** Special care is required in elderly patients to minimize the risk of gastrointestinal disorders, because these patients may be physiologically more sensitive to this drug than younger patients.
- **Pediatric Use:** The safety of this drug in low birth weight infants, newborns, suckling infants, infants and children have not been established (Clinical experience is insufficient).
- **Patient's Instructions for Use:** Patients should be instructed not to ingest any portion of the press-through package (PTP) (There have been reports that the sharp edges of the sheet can cut or penetrate the esophageal mucosa if accidentally ingested, resulting in mediastinitis or other serious complications).

PREGNANCY AND LACTATION

- This drug should be administered to pregnant or possibly pregnant woman only if the anticipated therapeutic benefit is thought to outweigh any potential risk (The safety of this drug in pregnant women have not been established).
- Nursing should be interrupted when this drug is administered to (Rat studies have shown that Rebamipide is excreted in the breast milk).

EFFECTS ON ABILITY TO DRIVE AND USE MACHINES

No controlled studies on the effects of Rebamipide on driving. It has been noted that some patients experience dizziness or drowsiness while taking Rebamipide, such patients should be cautious when driving or operating machinery.

INTERACTION, INCOMPATIBILITY

No drug interactions have been reported.

Because there are no studies of drug incompatibility, do not mix this drug with other drugs

UNDESIRABLE EFFECTS

Of 10,047 patients treated, adverse reactions, including abnormal laboratory findings, were reported in 54 patients (0.54%). Of 3,035 patients aged over 65 years, adverse reactions were noted in 18 patients (0.59%). The nature and incidence of adverse reactions showed no differences between elderly and younger patients.

The following summary of data includes adverse reactions are reported as follow:

(1) Clinically significant adverse reactions

- Shock, anaphylactoid reactions (incidence unknown*): Shock or anaphylactoid reactions may occur. Patients should therefore been closed monitored. If abnormal findings are observed, the drug should be discontinued and appropriate measures taken.
- Leukopenia (incidence < 0,1%) and thrombocytopenia (incidence unknown*): Leukopenia and thrombocytopenia may occur. Patients should therefore be closely monitored. If abnormal findings are observed, the drug should be discontinued and appropriate measures taken.
- Hepatic dysfunction (incidence < 0.1%) and jaundice (incidence unknown*): Hepatic dysfunction and jaundice, as indicated by increases in AST (GOT), ALT (GPT), γ-GTP and alkaline phosphatase levels, have been reported in patients receiving rebamipide drugs. Patients should therefore be closely monitored. If abnormal laboratory findings are observed, the drug should be discontinued and appropriate measures taken.
- Patients using Rebamipide in long-term should be monitored periodically for any signs or symptoms of elevated liver enzymes, decreased white blood cell count and/or the amount of platelets.

(2) Other adverse reactions

Body system / Frequency	< 0.1%	Incidence unknown*
Hyper-sensitivity (note 1)	Rash, pruritus, drug-eruption-like eczema, other symptoms of hypersensitivity.	Urticaria
Neuro - psychiatric	-	Numbness, dizziness, sleepiness.
Gastro-intestinal	Constipation, feeling of abdomen enlarged, diarrhea, nausea, vomiting, heartburn, abdominal pain, belching, taste abnormality, etc.	Dry mouth, abdominal distention
Hepatic (note 2)	Increased AST (GOT), ALT (GPT), γ-GTP, alkaline phosphatase levels	Liver dysfunction
Hematologic	Leukopenia, granulocytopenia, etc.	Thrombocytopenia
Other	Menstrual disorders, increased BUN levels, edema, feeling of a foreign body in the pharynx.	Breast swelling and pain, gynecomastia induction of lactation, palpitations, fever, facial flushing, numbness of tongue, cough, respiratory distress, alopecia, thirst, facial edema, rash

Note 1) If such symptoms of hypersensitivity occur, the drug should be discontinued.

Note 2) If transaminase levels are markedly increased or fever and rash develop, the drug should be discontinued and appropriate measures should be taken.

* The incidence rates of voluntarily reported adverse reactions are not known.

If you notice any side effect not listed in this leaflet or of any of the side effects get serious, please tell your doctor.



PHARMACOLOGY

Pharmacotherapeutic group: Drug for peptic ulcer and gastro-oesophageal reflux disease.

ATC code: A02BX14

(1) Preventive or healing effects in gastric ulcer models

Rebamipide inhibited gastric mucosal injury in various experimental rat models of ulcers, including ulcers induced by water-immersion restraint stress, aspirin, indomethacin, histamine, serotonin, and pyloric ligation. The drug also protected the mucosa from injury caused by other ulcerogenic conditions that presumably yield reactive oxygen species, including mucosal ischemia-reperfusion, administration of platelet activating factor (PAF) or diethylthiocarbamate (DOC), and administration of indomethacin under stressed conditions.

In a rat acetic acid-induced ulcer model, the drug promoted healing of gastric ulcers and was seen to suppress the recurrence and relapse of ulcers 120 – 140 days after ulcer induction.

(2) Preventive or healing effects in gastritis models

Rebamipide inhibited the development of taurocholic acid (one of the main ingredients of bile acid) - induced gastritis and promoted healing of the mucosal inflammation associated with gastritis in rat experiments.

(3) Prostaglandin-increasing effect

Rebamipide increased the generation of prostaglandin E₂ (PGE₂) in the gastric mucosa in rats. The drug also increased the contents of PGE₂, 15-keto-13, 14-dihydro-PGE₂ (a metabolite of PGE₂) and PGI₂ in the gastric juice. In healthy male subjects, the drug again revealed the increasing effect on the PGE₂ content in the gastric mucosa and protected the gastric mucosa from injury caused by ethanol loading.

(4) Cytoprotective effect

Rebamipide exhibited a gastric cytoprotective effect to inhibit the mucosal injury induced by ethanol, strong acid, or strong base in rats. In *in vitro* studies, the drug also protected cultured gastric epithelial cells obtained from rabbit fetuses against aspirin - or taurocholic acid (one of the main ingredients of bile acid)-induced injury.

In healthy male subjects, the drug inhibited gastric mucosal injury induced by aspirin, ethanol, or HCl-ethanol loading.

(5) Mucus-increasing effect

Rebamipide promoted gastric enzyme activity to synthesize high molecular weight glycoproteins, thickened the superficial mucous layer of gastric mucosa, and increased the amount of gastric soluble mucus in rats. Endogenous PGs were not involved in the increase in soluble mucus.

(6) Mucosal blood flow-increasing effect

Rebamipide increased gastric mucosal blood flow and improved impaired hemodynamics after blood loss in rats.

(7) Effect on mucosal barrier

Rebamipide did not ordinarily affect the gastric transmucosal potential difference in rats, but did inhibit lowering of the potential difference by ethanol.

(8) Effect on gastric alkaline secretion

Rebamipide promoted gastric alkaline secretion in rats.

(9) Effect on mucosal cell turnover

Rebamipide activated gastric mucosal cell proliferation and increased the number of covering epithelial cells in rats.

(10) Effect on gastric mucosal repair

Rebamipide restored the bile acid or hydrogen peroxide-induced retardation or artificial wound-repair in cultured rabbit gastric epithelial cells.

(11) Effect on gastric secretion

Rebamipide did not alter either basal secretion of gastric juice or secretagogue -stimulated acid secretion.

(12) Effects on reactive oxygen species

Rebamipide scavenged hydroxyl radicals directly and suppressed superoxide production by polymorphonuclear leukocytes. The drug inhibited the gastric mucosal cell injury caused by reactive oxygen species released from neutrophils stimulated by *Helicobacter pylori in vitro*. The drug reduced the content of lipid peroxide in the gastric mucosa of rats treated with indomethacin under stressed conditions and inhibited the mucosal injury.

(13) Effect on inflammatory cell infiltration in the gastric mucosa.

Rebamipide prevented inflammatory cell infiltration in rat models of taurocholic acid (one of the main ingredients of bile acid)-induced gastritis and NSAID-induced or ischemia-reperfusion-induced gastric mucosal damage.

(14) Effect on inflammatory cytokine release (interleukin-8) in the gastric mucosa.

(15) Rebamipide, taken by the oral route, suppressed the increased production of interleukin-8 in the mucosa of patients with *Helicobacter pylori*. The drug also inhibited the activation of NF-κB, the expression of interleukin-8 mRNA, and the production of interleukin-8 in epithelial cells cocultured with *Helicobacter pylori*.

PHARMACOKINETICS

(1) Plasma Concentrations

The table below shows the pharmacokinetic parameters of Rebamipide following single oral administration of Rebamipide 100mg at a dose of 100 mg to 27 healthy male subjects in a fasted state.

Pharmacokinetic Parameters of Rebamipide

Items	T _{max} (hr)	C _{max} (µg/L)	t _{1/2} (hr)	AUC _{24h} (µg/L•hr)
Rebamipide drugs	2.4 ± 1.2	216 ± 79	1.9 ± 0.7	874 ± 209

Mean value ±SD, n = 27, t_{1/2} calculated from values up to 12 hour.

The absorption rate of Rebamipide following single oral administration at a dose of 150 mg to 6 healthy male subjects in a fed state tended to be slower than that in a fasted state. However, food did not affect bioavailability of the drug in humans.

Pharmacokinetic parameters obtained from patients with renal impairment after single oral administration of Rebamipide at 100 mg revealed higher plasma concentrations and a longer elimination half-life compared with those in healthy subjects. At steady-state, Rebamipide plasma concentrations observed in dialyzed renal patients following repeated administration corresponded to Rebamipide plasma concentrations estimated from that observed following single administration. Therefore, the drug was not considered to accumulate.

(2) Metabolism: Rebamipide was primarily excreted as the unchanged compound in the urine after single oral administration to healthy adult males at a dose of 600 mg. A metabolite with a hydroxyl group at the 8th position was identified in the urine. However, the excretion of this metabolite was only 0.03% of the administered dose. The enzyme involved in the formation of the metabolite was CYP3A4.

Note: The usual dosage in adults is 100 mg three times daily.

(3) Excretion: Approximately 10% of the administered dose was excreted in the urine when Rebamipide was administered as a single oral dose to healthy adult males as 100 mg.

(4) Protein binding: Rebamipide at 0.05 – 5 µg/mL was added to human plasma *in vitro*, and 98.4 – 98.6% of the drug was bound to plasma proteins.

OVERDOSAGE

There are no data on the use of overdose, do not exceed the prescribed dose of the drug.

Symptoms should be treated when overdose, actively monitor for timely treatment method.

STORAGE CONDITION

Store in a well-closed container, in a dry place, not more than 30°C.

SHELF-LIFE

24 months from manufacturing date.

SPECIFICATION:

Japanese Pharmacopoeia, current edition.

MANUFACTURED BY



NIPPON CHEMIPHAR VIETNAM CO., LTD.

No. 76 Doc Lap Avenue, Vietnam – Singapore Industrial Park, An Phu Ward, Thuan An City, Binh Duong Province, Vietnam.

PT202204/05

