

	PHẦN I:	TÀI LIỆU HÀNH CHÍNH	Trang: 1/7
	4.	TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG	
RIPAMUC 100			

Ngày 30. tháng 07. năm 2024
Cơ sở đăng ký và sản xuất thuốc
Tổng giám đốc



Dr. Phạm Bảo Anh



Hướng dẫn sử dụng thuốc

Rx Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc **RIPAMUC 100**

“Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng”

“ĐỂ xa tầm tay trẻ em”

THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC

Mỗi viên chứa:

- Thành phần dược chất:
Rebamipide..... 100 mg
- Thành phần tá dược:
Microcrystalline cellulose 101, low-substituted hydroxypropyl cellulose, hydroxypropyl cellulose, sodium laurilsulfate, magnesium stearate, hypromellose 2910 (hydroxypropyl methylcellulose), polyethylene glycol 6000, talc, titanium dioxide.

DẠNG BẢO CHẾ

- Viên nén bao phim.
- Viên nén tròn bao phim, màu trắng đến trắng ngà, cạnh và thành viên lảnh lặn.

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 và đợt cấp của viêm dạ dày mạn.

CÁCH DÙNG, LIỀU DÙNG

Cách dùng:

- Thuốc dùng bằng đường uống.

Liều dùng:

- Loét dạ dày: Liều rebamipide thường dùng cho người lớn là 100 mg (1 viên) x 3 lần/ ngày, 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 và đợt cấp của viêm dạ dày mạn: Liều rebamipide thường dùng cho người lớn là 100 mg (1 viên) x 3 lần/ ngày.

Nếu quên uống một liều thuốc, người bệnh uống ngay khi nhớ. Tuy nhiên, nếu gần thời gian uống liều tiếp theo thì bỏ qua liều đã quên. Không uống gấp đôi liều để bù liều đã quên.

Tham khảo ý kiến bác sĩ trước khi dùng thuốc.

Không có yêu cầu đặc biệt về xử lý thuốc sau khi sử dụng.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

- Bệnh nhân có tiền sử quá mẫn với bất kỳ thành phần nào của thuốc.

315
CÔ
CỒ
D
AP
7-7

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).

Cảnh báo tá dược:

Thuốc này có chứa dưới 1 mmol (23 mg) natri trong mỗi viên, về cơ bản được xem như “không chứa natri”.

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

Phụ nữ có thai và có khả năng mang thai:

Không có dữ liệu về sử dụng thuốc trên phụ nữ có thai, chỉ nên dùng thuốc nếu lợi ích vượt trội so với nguy cơ.

Phụ nữ cho con bú:

Những phụ nữ đang cho con bú phải ngừng cho bú trước khi dùng thuốc. (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 KỶ CỦA THUỐC

❖ Tương tác thuốc:

- Chưa có tương tác thuốc nào được ghi nhận.

- ❖ **Tương kỵ thuốc:** 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 tự ý sau khi thuốc được đưa vào thị trường.

(1) Các phản ứng phụ có ý nghĩa lâm sàng

1) 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 ngừng dùng thuốc và tiến hành các biện pháp điều trị thích hợp.

2) 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 ngừng dùng thuốc và tiến hành các biện pháp điều trị thích hợp.

3) 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 hiện 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 ngừng dùng thuốc và tiến hành biện pháp điều trị thích hợp.

4) Những bệnh nhân sử dụng rebamipide lâu dài nên được giám sát một cách định kỳ bất cứ 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 mào 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 giác tiết sữa do chứng vú to ở đàn ông, đánh trống ngực, sốt, đỏ bừng mặt, tê lưỡi, ho, suy giảm hô hấp cấp, rụng lông tóc, khát, phù mắt, ban đỏ ngứa

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.

* Chưa rõ tỷ lệ xảy ra của các phản ứng phụ đã được báo cáo tự ý.

Báo cáo các phản ứng có hại: Hãy báo ngay cho bác sĩ hoặc dược sĩ những phản ứng có hại khi sử dụng thuốc, kể cả các tác dụng chưa được liệt kê, 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 (xem chi tiết hướng dẫn tại: <http://canhgiacduoc.org.vn/CanhGiacDuoc/ADROnline.aspx>).

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

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

ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

- **Nhóm tác dụng dược lý:** Thuốc điều trị loét dạ dày và trào ngược dạ dày- thực quản.
- **Mã ATC:** 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 diethyldithiocarbamate (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, 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 ở chuột. pThuốc 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 người nam 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 sự tổn thương được gây ra do aspirin – hoặc acid taurocholic (một trong những thành phần chính của acid mật).

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

(5) Tác dụng làm tăng dịch nhầy

Rebamipide 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.

(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 chặn 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 phù 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 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 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*.

ĐẶC TÍNH DƯỢC 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 100 mg) ở 27 bệnh nhân nam khỏe mạnh nhịn ăn.

Các thông số dược động học của rebamipide

	t_{max} (giờ)	C_{max} (µg/L)	$t_{1/2}$ (giờ)	AUC _{24h} (µg/L.giờ)
Rebamipide 100 mg	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 nam 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 100mg rebamipide cho thấy nồng độ trong huyết tương cao hơn và thời gian bán thải 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 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.

(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. 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, 3 lần/ ngày.

(3) Thải trừ : Khi cho những người nam khỏe mạnh dùng một liều đơn rebamipide 100 mg, khoảng 10% liều đã dùng 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.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

- Hộp 3 vỉ x 10 viên, vỉ nhôm - PVC.
- Hộp 10 vỉ x 10 viên, vỉ nhôm - PVC.
- Hộp 1 chai x 100 viên, chai HDPE.
- Hộp 1 chai x 200 viên, chai HDPE.

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

- **Điều kiện bảo quản:** Để nơi khô ráo, tránh ánh sáng, nhiệt độ không quá 30⁰C.
- **Hạn dùng:** 36 tháng kể từ ngày sản xuất.
- **Tiêu chuẩn chất lượng:** Tiêu chuẩn cơ sở (TCCS).

CƠ SỞ SẢN XUẤT

Công ty Cổ phần Dược APIMED

- Địa chỉ trụ sở: 263/9 Lý Thường Kiệt, Phường 15, Quận 11, Thành phố Hồ Chí Minh, Việt Nam.
- Địa chỉ nhà máy: Đường N1, cụm công nghiệp Phú Thạnh - Vĩnh Thanh, xã Vĩnh Thanh, huyện Nhơn Trạch, tỉnh Đồng Nai, Việt Nam.

