



CÔNG TY CP DƯỢC PHẨM SAVI (SaviPharm J.S.C)
Lô Z.01-02-03a KCN trong KCX Tân Thuận, Q.7, Tp.Hồ Chí Minh
ĐT: (08) 37700142 - 143 - 144 Fax: (08) 37700145

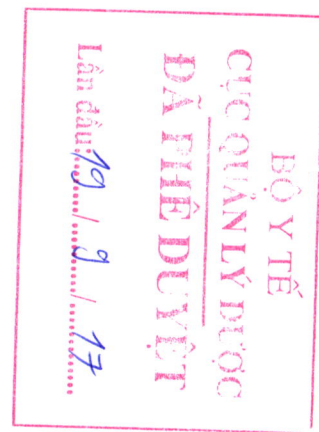
MẪU NHÃN ĐĂNG KÝ

REBAMIPIDE INVAGEN SACHETS

Mẫu hộp



Mẫu gói



22017

TP. Hồ Chí Minh, ngày 18 tháng 2 năm 2016
KT. Tổng Giám Đốc
Phó Tổng Giám Đốc (KH-CN)



ĐS. NGUYỄN HỮU MINH

372/159

TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC
REBAMIPIDE INVAGEN SACHETS

Rx Thuốc bán theo đơn

THÀNH PHẦN

Rebamipid 100 mg
Tá dược vừa đủ..... 1 gói
(Manitol, aspartam, low-substituted hydroxypropyl cellulose, hydroxypropylcellulose, Polysorbat 80, tinh dầu bạc hà, menthol, magnesi stearat, silic dioxyd keo).

DẠNG BẢO CHẾ

Thuốc cốm.

DƯỢC LỰC HỌC

Cơ chế tác dụng

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 nghiên cứu 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 thể làm phát sinh phản ứng của các gốc tự do, bao gồm sự tái cung cấp máu cho niêm mạc bị thiếu máu cục bộ, sử dụng yếu tố hoạt hóa tiểu cầu hoặc diethylthiocarbamat 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.

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) là acid gây ra viêm niêm mạc. Do đó, rebamipid thúc đẩy làm lành viêm niêm mạc dạ dày ở chuột.

Tác dụng làm tăng prostaglandin (PG):

Rebamipid làm tăng hình thành prostaglandin E₂ (PGE₂) trong niêm mạc dạ dày ở 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 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 rượu.

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. Ở những nam giới khỏe mạnh, thuốc ngăn chặn sự tổn thương niêm mạc dạ dày gây 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. 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 rượu.

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 làm lành vết thương nhân tạo gây ra do acid mật hoặc hydrogen peroxyl 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 kiềm của dịch dạ dày hoặc sự tiết acid được kích thích bởi chất lợi tiết.

Tác dụng lên các gốc tự do:

Rebamipid loại các gốc hydroxyl một cách trực tiếp và ngăn chặn sự sản xuất superoxyl 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 peroxyl 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 và tổn thương niêm mạc dạ dày được tạo ra do các thuốc kháng viêm không steroid hoặc do sự tái cung cấp máu trong thiếu máu cục bộ.

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

Rebamipid 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, 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*.

DƯỢC ĐỘNG HỌC

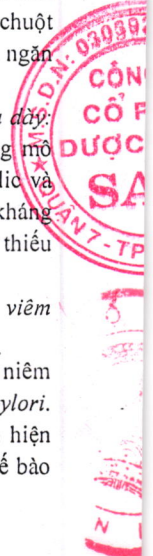
Nồng độ trong huyết tương

Bảng sau chỉ ra các thông số dược động học của rebamipid sau khi uống liều đơn rebamipid 100 mg ở 27 bệnh nhân nam khỏe mạnh khi đói

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

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

Ở 6 người khỏe mạnh, khi dùng liều 150 mg đường uống sau bữa ăn, tốc độ hấp thu rebamipid có xu hướng chậm hơn 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.



[Handwritten signature]

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

Liên kết với protein

Rebamipid nồng độ 0,05 - 5 µg/ml được đưa vào huyết tương *in vitro*, và khoảng 98,4% - 98,6% liên kết với protein huyết tương.

Chuyển hóa

Ở những người nam giới khỏe mạnh sau khi dùng liều đơn 600 mg, rebamipid chủ yếu được bài tiết vào nước tiểu dưới dạng không đổi. 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 chiếm 0,03% liều đã dùng. Enzym liên quan đến sự hình thành chất chuyển hóa này là cytochrom P₄₅₀ 3A4.

Thải trừ

Nam giới khỏe mạnh dùng liều đơn rebamipid 100 mg, khoảng 10% liều dùng được thải trừ qua nước tiểu.

CHỈ ĐỊNH ĐIỀU TRỊ

- 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 tính.

LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG

Thuốc này chỉ dùng theo sự kê đơn của bác sĩ

Cách dùng:

Dùng đường uống. Uống thuốc vào buổi sáng, buổi tối và trước khi ngủ, có thể uống thuốc trong hoặc ngoài bữa ăn (do thức ăn không ảnh hưởng đến sinh khả dụng của thuốc).

Liều lượng:

Loét dạ dày: Liều thường dùng cho người lớn là 100 mg (1 gói) x 3 lần/ngày

Các thương tổn niêm mạc dạ dày do viêm dạ dày cấp và đợt cấp của viêm dạ dày mạn tính: Liều thường dùng cho người lớn là 100 mg (1 gói) x 3 lần/ngày.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Chống chỉ định ở bệnh nhân có tiền sử quá mẫn với bất kỳ thành phần nào của thuốc.

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI SỬ DỤNG

Giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu, rối loạn chức năng gan, vàng da được biểu thị bằng tăng mức alanine transaminase (ALT) hay còn gọi là serum glutamic-pyruvic transaminase (SGPT) và aspartate transaminase (AST) hay còn gọi là serum glutamic-oxaloacetic transaminase (SGOT), gamma-glutamyltransferase (γ-GTP) và phosphatase kiềm đã được ghi nhận. Cần theo dõi bệnh nhân chặt chẽ. Nếu có các dấu hiệu bất thường qua xét nghiệm, phải ngừng dùng thuốc và tiến hành các biện pháp hỗ trợ thích hợp.

Bệnh nhân sử dụng rebamipid lâu dài nên được giám sát một cách định kỳ bất cứ dấu hiệu hay triệu chứng enzym gan cao, giảm lượng bạch cầu và/hoặc lượng tiểu cầu.

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 bệnh nhân cao tuổi thường nhạy cảm hơn so với bệnh nhân trẻ tuổi.

Sử dụng cho trẻ em: Chưa xác định được mức 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 về tá dược aspartam: Do thuốc có chứa aspartam nên phải dùng thận trọng ở người bị phenylceton niệu (người bị rối loạn chuyển hóa phenylalanyl thành tyrosin do thiếu hụt enzym phenylalanin hydroxylase) và người phải hạn chế lượng phenylalanin đưa vào cơ thể.

TƯƠNG TÁC THUỐC

Không có dữ liệu

TRƯỜNG HỢP CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ

Trường hợp có thai

Chưa xác định được độ an toàn của thuốc này ở phụ nữ có thai. Rebamipid chỉ nên được dùng cho phụ nữ có thai hoặc dự kiến mang thai nếu lợi ích của việc điều trị dự tính được cho là cao hơn bất kỳ nguy cơ nào có thể có.

Trường hợp cho con bú

Những nghiên cứu trên chuột cho thấy rebamipid có thể qua sữa. Những phụ nữ đang cho con bú phải ngừng cho bú trước khi dùng rebamipid.

TÁC ĐỘNG CỦA THUỐC KHI LÁI XE VÀ VẬN HÀNH MÁY MÓC

Chưa có nghiên cứu kiểm soát về tác dụng của thuốc khi lái xe. Đã ghi nhận một số bệnh nhân bị chóng mặt hoặc buồn ngủ khi đang dùng rebamipid 100 mg. Vì vậy, cần thận trọng khi lái xe hoặc vận hành máy móc.

Thông báo cho Bác sĩ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN (ADR)

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 bằng rebamipid. 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.

Các tác dụng không mong muốn 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 ngừng 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 ngừng 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 AST hoặc SGOT, tăng ALT hoặc SGPT, tăng γ-GTP và phosphatase kiềm. Cần theo dõi bệnh nhân chặt chẽ. Nếu có các dấu hiệu bất thường qua xét nghiệm, phải ngừng dùng thuốc và tiến hành các biện pháp điều trị thích hợp.

352
3 TV
HÃ
PH
V
HỒ



[Handwritten signature]

Tác dụng không mong muốn khác

Hệ cơ quan	Tần suất <0,1%	Chưa rõ tần suất*
Quá mẫn cảm (lưu ý 1)	Ban, ngứa, eczema giống ban do thuốc, các triệu chứng quá mẫn cảm khác	Mày dầy
Thần kinh-tâm thần		Tê cứng, chóng mặt, buồn ngủ
Dạ dày-ruột	Táo bón, đầy bụng, tiêu chảy, nôn, buồn nôn, ợ nóng, ợ hơi, đau bụng, rối loạn vị giác	Khô miệng
Gan (lưu ý 2)	Tăng AST hoặc SGOT, tăng ALT hoặc SGPT, tăng γ -GTP và phosphatase kiềm	
Máu	Giảm bạch cầu, giảm bạch cầu hạt...	Giảm tiểu cầu
Khác	Rối loạn kinh huyết, tăng mức nitro ure máu, phù, cảm giác có vật lạ ở họng.	Vú sưng và đau, nữ hóa tuyến vú ở nam giới, đánh trống ngực, sốt, đỏ bừng mặt, tê lưỡi, ho, suy hô hấp, rụng tóc

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 nôn ban, phải ngừng dùng thuốc và tiến hành các biện pháp điều trị thích hợp.

* Chưa rõ tỷ lệ xảy ra của các tác dụng không mong muốn

QUÁ LIỀU VÀ XỬ TRÍ

Trong trường hợp quá liều cần thực hiện các biện pháp hỗ trợ.

ĐÓNG GÓI

Hộp 14 gói x 650 mg cốm, kèm theo tờ hướng dẫn sử dụng.

BẢO QUẢN

Nơi khô, nhiệt độ không quá 30 °C. Tránh ánh sáng

TIÊU CHUẨN ÁP DỤNG: Tiêu chuẩn cơ sở.

HẠN DÙNG

36 tháng kể từ ngày sản xuất.

SẢN XUẤT TẠI:



TRÁCH NHIỆM TRẦN VĂN

CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM SAVI

(SaviPharm J.S.C)

Lô Z.01-02-03a khu Công nghiệp trong khu Chế xuất Tân Thuận, phường Tân Thuận Đông, quận 7, thành phố Hồ Chí Minh.

Điện thoại: (84.8) 37700142-143-144

Fax: (84.8) 37700145

Tp. Hồ Chí Minh, ngày tháng năm 20

KT. Tổng Giám Đốc

Phó Tổng Giám Đốc (KH-CN)



ĐS. Nguyễn Hữu Minh



TUQ.CỤC TRƯỞNG
P.TRƯỞNG PHÒNG
Lê Minh Hùng