

Revised: March 2016 (2nd version )

- ANTI-GASTRITIS AND ANTI-GASTRIC ULCER DRUG –

## MUCOSTA<sup>®</sup> Tablets 100 mg


### DESCRIPTION

#### 1. Composition

Brand name	Active Ingredient	Inactive Ingredients
<b>MUCOSTA Tablets 100 mg</b>	Each tablet contains 100 mg of rebamipide	Microcrystalline cellulose, Low substituted Hydroxypropyl cellulose, Hydroxypropyl cellulose, Magnesium stearate, Hydroxypropyl methyl cellulose 2910, macrogol 6000, and Titanium oxide

#### 2. Product Description

Mucosta tablets 100 mg are round white film coated tablets

Appearance	Diameter (mm)	Thickness (mm)	Weight (mg)	Code
	8.1	3.4	Approx 175	OG33

### 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 **MUCOSTA Tablets 100 mg**) taken by the oral route three times daily, in the morning, in the evening, and before 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 **MUCOSTA Tablets 100 mg**) three times daily taken by the oral route.

### PRECAUTIONS

#### 1. Adverse Reactions

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 voluntarily reported after marketing (Figures are total cases reported at the time of approval and at the completion of reexamination of **MUCOSTA Tablets 100**).

#### (1) Clinically significant adverse reactions

**1) Shock, anaphylactoid reactions** (incidence unknown\*): Shock or anaphylactoid reactions may occur. Patients should therefore be closely monitored. If abnormal findings are observed, the drug should be discontinued and appropriate measures taken.

**2) Leukopenia** (incidence <0.1%) and **thrombocytopenia** (incidence unknown\*): Leukopenia and thrombocytopenia may occur. Patient should therefore be closely monitored. If abnormal findings are observed, the drug should be discontinued and appropriate measures taken.

**3) Hepatic dysfunction** (incidence <0.1%) and **jaundice** (incidence unknown\*): Hepatic dysfunction and jaundice, as indicated by increases in AST (GOT), ALT (GPT),  $\gamma$ -GTP, and alkaline phosphatase levels, have been reported in patients receiving **MUCOSTA Tablets** Patient should therefore be closely monitored. If abnormal laboratory findings are observed, the drug should be discontinued and appropriate measures taken.

#### (2) Other adverse reactions

Body system/ frequency	< 0.1%	*Incidence unknown
<b>Hyper-sensitivity</b> (note 1)	Rash, pruritus, drug-eruption-like eczema, other symptoms of hypersensitivity	Urticaria
<b>Neuro-psychiatric</b>		Numbness, dizziness, sleepiness
<b>Gastro-intestinal</b>	Constipation, feeling of abdomen enlarged, diarrhea, nausea, vomiting, heartburn, abdominal pain, belching, taste abnormality, etc.	Thirst

<b>Hepatic</b> <sup>(note 2)</sup>	Increased AST (GOT), ALT (GPT), $\gamma$ -GTP, alkaline phosphatase levels	
<b>Hematologic</b>	Leukopenia, granulocytopenia, etc.	Thrombocytopenia
<b>Other</b>	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

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.

## 2. 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.

## 3. Use during Pregnancy, Delivery, or Lactation

(1) This drug should be administered to pregnant or possibly pregnant women only if the anticipated therapeutic benefit is thought to outweigh any potential risk. (The safety of this drug in pregnant women has not been established.)

(2) Nursing should be interrupted when this drug is administered to. (Rat studies have shown that rebamipide is excreted in the breast milk.)

## 4. Pediatric Use

The safety of this drug in low birth weight infants, newborns, suckling infants, infants and children has not been established. (Clinical experience is insufficient.)

## 5. Precautions for Use

### 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.)

## PHARMACOKINETICS

### 1. Plasma Concentrations<sup>1-4)</sup>

The table below shows the pharmacokinetic parameters of rebamipide following single oral administration of **MUCOSTA Tablets 100 mg** at a dose of 100 mg to 27

healthy male subjects in a fasted state.

### Pharmacokinetic Parameters of Rebamipide

	$t_{max}$ (hr)	$C_{max}$ ( $\mu$ g/L)	$t_{1/2}$ (hr)	AUC <sub>24h</sub> ( $\mu$ g/L·hr)
MUCOSTA Tablets 100 mg	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 hr

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 were very close to the values simulated from 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.<sup>5)</sup>

(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 at 100 mg.

### 4. Protein Binding<sup>6)</sup>

Rebamipide at 0.05 – 5  $\mu$ g/mL was added to human plasma *in vitro*, and 98.4% – 98.6% of the drug was bound to plasma proteins.

## CLINICAL STUDIES

### 1. Clinical Efficacy in Gastric Ulcer<sup>7-10)</sup>

**MUCOSTA Tablets** were studied in patients with gastric ulcer, using endoscopy for objective drug evaluation. In the final endoscopic assessment, the drug achieved complete healing in 60% (200/335) of the patients studied and near-complete healing in 67% (224/335). The clinical usefulness of this drug, based on efficacy and safety was demonstrated in a double-blind study. Six-month follow-up of 67 patients who showed healing at a daily dose of 300 mg revealed that recurrence occurred in only 4 patients (approx. 6%).

### 2. Clinical Efficacy in Acute Gastritis and Acute Exacerbation of Chronic Gastritis<sup>11,12)</sup>

**MUCOSTA Tablets** were studied in patients with acute gastritis or acute exacerbation of chronic gastritis. The drug achieved an 80% (370/461) global efficacy rate in the patients evaluated, with 76% (351/461) showing moderate or marked improvement. The drug's clinical usefulness was found to be reproducible in a double-blind study.

## PHARMACOLOGY

### 1. Preventive or healing effects in gastric ulcer models<sup>13-15)</sup>

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 diethyldithiocarbamate (DDC), 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<sup>16,17)</sup>

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<sup>18,19)</sup>

Rebamipide increased the generation of prostaglandin E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) in the gastric mucosa in rats. The drug also increased the contents of PGE<sub>2</sub>, 15-keto-13,14-dihydro-PGE<sub>2</sub> (a metabolite of PGE<sub>2</sub>) and PGI<sub>2</sub> in the gastric juice.

In healthy male subjects, the drug again revealed the increasing effect on the PGE<sub>2</sub> content in the gastric mucosa and protected the gastric mucosa from injury caused by ethanol loading.

### 4. Cytoprotective effect<sup>18,20-22)</sup>

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<sup>23-25)</sup>

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<sup>22)</sup>

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

### 7. Effect on mucosal barrier<sup>26)</sup>

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<sup>27)</sup>

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<sup>28,29)</sup>

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

### 11. Effect on gastric secretion<sup>30)</sup>

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

### 12. Effects on reactive oxygen species<sup>31-35)</sup>

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<sup>16,36,37)</sup>

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<sup>38,39)</sup>

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*.

## CONTRAINDICATIONS

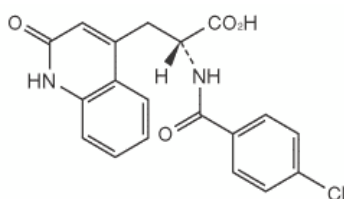
(MUCOSTA Tablets are contraindicated in the following patients)  
Patients with a history of hypersensitivity to any ingredient of this drug.

**PHYSICOCHEMISTRY****Nonproprietary name:**

Rebamipide (JAN)

**Chemical name:**(2*RS*)-2-(4-Chlorobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl) propanoic acid**Molecular formula:**C<sub>19</sub>H<sub>15</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>**Molecular weight:**

370.79

**Structural formula:**

and enantiomer

**Description:**

Rebamipide occurs as a white crystalline powder. It has a bitter taste. It is soluble in *N,N*-dimethylformamide, very slightly soluble in methanol and ethanol (99.5), and practically insoluble in water. Its *N,N*-dimethylformamide solution (1→20) shows no optical rotation.

Melting point: About 291°C (decomposition)

**PACKAGING****MUCOSTA Tablets 100 mg:**

Box of 20 tablets in 2 Al/PVC blisters each of 10 tablets

Box of 40 tablets in 4 Al/PVC blisters each of 10 tablets

**REFERENCES**

- Hasegawa, S. et al.: Clin. Drug Invest. **23** (12), 771-779, 2003.
- Kishi, S. et al.: Rinsho Seijinbyo (J. Adult Dis.) **19** (3), 355-363, 1989.
- Kikuchi, H. et al.: Shinyaku to Rinsho (J. New Remedies Clinics) **44** (7), 1179-1182, 1995.
- Fukazawa, K. et al.: Shinyaku to Rinsho (J. New Remedies Clinics) **44** (10), 1667-1671, 1995.
- Koyama, N. et al.: XENOBIOTICA, **32**(7), 573-586, 2002.
- Shioya, Y. et al.: Iyakuin Kenkyu (D. Res.) **20** (2), 522-533, 1989.
- Takemoto, T. et al.: Rinsho Seijinbyo (J. Adult Dis.) **19** (4), 539-551, 1989.
- Takemoto, T. et al.: Rinsho Seijinbyo (J. Adult Dis.) **19** (5), 739-751, 1989.
- Takemoto, T. et al.: Rinsho Seijinbyo (J. Adult Dis.) **19** (5), 753-775, 1989.
- Asaka, M. et al.: Rinsho Seijinbyo (J. Adult Dis.) **19** (8), 1407-1416, 1989.
- Takemoto, T. et al.: Rinsho Seijinbyo (J. Adult Dis.) **23** (8), 1163-1190, 1993.
- Kobayashi, J. et al.: Rinsho Seijinbyo (J. Adult Dis.) **23** (7), 1003-1028, 1993.
- Yamasaki, K. et al.: Yakuri to Chiryō (Jpn. Pharmacol. Ther.) **16** (5), 1997-2005, 1988.
- Yamasaki, K. et al.: Jpn. J. Pharmacol. **49** (4), 441-448, 1989.
- Shiraki, M. et al.: Nihon Yakurigaku Zasshi (Folia Pharmacologica Japonica) **92** (6), 389-395, 1988.
- Okabe, S. et al.: Ther. Res. **12** (10), 3253-3263, 1991.
- Kishimoto, S. et al.: Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol. **78** (3), 259-277, 1992.
- Yamasaki, K. et al.: Eur. J. Pharmacol. **142** (1), 23-29, 1987.
- Kleine, A. et al.: Dig. Dis. Sci., **38** (8), 1441-1449, 1993.
- Nakamura, H. et al.: Rinsho Seijinbyo (J. Adult Dis.) **19** (6), 1109-1114, 1989.
- Dammann, H.G.: Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. **6** (10), 911-915, 1994.
- Kawano, S. et al.: Folia Pharmacologica Japonica (Jpn. J. Pharmacol.) **97** (6), 371-380, 1991.
- Ishiyama, H. et al.: Yakuri to Chiryō (Jpn. Pharmacol. Ther.) **16** (10), 4103-4109, 1988.
- Ishiyama, H. et al.: Yakuri to Chiryō (Jpn. Pharmacol. Ther.) **16** (10), 4111-4118, 1988.
- Ishihara, K. et al.: Arzneimittel-Forsch./Drug Res. **42** (II), 1462-1466, 1992.
- Yamasaki, K. et al.: Yakuri to Chiryō (Jpn. Pharmacol. Ther.) **18** (9), 3395-3400, 1990.
- Yamasaki, K. et al.: Yakuri to Chiryō (Jpn. Pharmacol. Ther.) **18** (10), 3765-3772, 1990.
- Watanabe, S. et al.: Aliment. Pharmacol. Ther. **10** (6), 927-932, 1996.
- Watanabe, S. et al.: Dig. Dis. Sci. **43** (9), 107S-112S, 1998.
- Yamasaki, K. et al.: Yakuri to Chiryō (Jpn. Pharmacol. Ther.) **16** (6), 2487-2495, 1988.
- Yoshikawa, T. et al.: Arzneimittel-Forsch./Drug Res. **43** (I), 363-366, 1993.
- Naito, Y. et al.: Free Radic. Biol. Med. **18** (1), 117-123, 1995.
- Ogino, K. et al.: Eur. J. Pharmacol. **212** (1), 9-13, 1992.
- Suzuki, M. et al.: Gut **35** (10), 1375-1378, 1994.
- Yamasaki, K. et al.: Pathophysiology **1** (4), 251-257, 1994.
- Murakami, K. et al.: Dig. Dis. Sci. **42** (2), 319-325, 1997.
- Kim, C.D. et al.: J. Pharmacol. Exp. Ther. **275** (1), 340-344, 1995.
- Mihara, M. et al.: Shokakika (Dept. Gastroenterol.) **24** (6), 681-688, 1997.
- Aihara, M. et al.: Dig. Dis. Sci. **43** (9), 174S-180S, 1998.

**STORAGE**

Store at room temperature not exceeding 30°C in dry place.

**EXPIRATION DATE**

Three years after the date of manufacturing

(The expiration date is indicated on the package.)

**Manufactured and Distributed by:**

Egypt Otsuka Pharmaceutical Co.,S.A.E. 10<sup>th</sup> of Ramadan city

**Under License from:**

OTSUKA PHARMACEUTICAL CO ., , LTD.,

2-9 Kanda-Tsukasamachi, Chiyoda-ku, Tokyo 101-8535,

Japan

**Reporting of side effects should be sent**

**to :[safety.reporting@egyptotsuka.com](mailto:safety.reporting@egyptotsuka.com)**

تمت المراجعة: مارس 2016 (الإصدار رقم 2)

عقار مضاد لالتهاب المعدة ومضاد للقرحة المعدية

عقار ميوكوستا® أقراص 100 مجم

## الوصف

### 1. التركيب

الاسم التجاري	المادة الفعالة	المكونات غير الفعالة
ميوكوستا أقراص 100 مجم	يحتوي كل قرص على 100 مجم من ريبامبيد	سيليلوز دقيق التبلور، هيدروكسي بروبيل السليلوز، ستيرات الماغنسيوم، هيبروميلوز، ماكروجول 6000 وأكسيد التيتانيوم.

### 2. وصف المنتج

عقار ميوكوستا أقراص 100 مجم عبارة عن أقراص مغلّفة دائرية الشكل ذات لون أبيض

الرمز	الوزن (مجم)	السُمك (مم)	القطر (مم)	المظهر
OG33	تقريباً 175	3.4	8.1	

### دواعي الاستعمال

- القرحة المعدية
- علاج إصابات الغشاء المخاطي بالمعدة (التآكل، النزيف، الاحمرار، والوذمة) في الحالات الثألية، التهاب المعدة الحاد وتفاقم التهاب المعدة المزمن الحاد.

### الجرعة والاستعمال

- القرحة المعدية: تبلغ الجرعة المعتادة للبالغين من ريبامبيد 100 مجم (قرص واحد من عقار ميوكوستا أقراص 100 مجم) يتم تناولها عن طريق الفم ثلاث مرات يومياً، صباحاً، مساءً وقبل وقت النوم.
- علاج إصابات الغشاء المخاطي بالمعدة (التآكل، النزيف، الاحمرار، والوذمة) في الحالات الثألية؛ التهاب المعدة الحاد وتفاقم التهاب المعدة المزمن الحاد: تبلغ الجرعة المعتادة للبالغين من ريبامبيد 100 مجم (قرصاً واحداً من عقار ميوكوستا أقراص 100 مجم) يتم تناولها ثلاث مرات يومياً عن طريق الفم.

### الاحتياطات

#### 1. التفاعلات العكسية

من بين 10,047 مريضاً تم علاجهم، تم الإبلاغ عن التّعرض لتفاعلات عكسية، بما في ذلك نتائج مختبرية غير طبيعية، في 54 مريضاً (0.54%). من بين 3,035 مريضاً بلغت أعمارهم أكثر من 65 عاماً، لوحظت الإصابات بتفاعلات عكسية في 18 مريضاً (0.59%). أظهرت طبيعة التفاعلات العكسية ونسبة حدوثها عدم وجود اختلافات بين المرضى من كبار السن والمرضى الأصغر سناً. يشمل ملخص البيانات التالي التفاعلات العكسية التي تم الإبلاغ عنها بشكل طوعي بعد التسويق (الأرقام هي إجمالي الحالات التي تم الإبلاغ عنها في وقت الموافقة وعند الانتهاء من إعادة فحص عقار

ميوكوستا أقراص 100 مجم).

(1) التفاعلات العكسية المعتدة من الناحية السريرية

1) صدمة، تفاعلات حساسية (نسبة حدوثها غير معروفة\*): قد تحدث صدمة أو تفاعلات حساسية صدمية. لذلك، ينبغي مراقبة المرضى عن كثب. إذا لوحظت نتائج غير طبيعية، يجب إيقاف الدواء واتخاذ تدابير مناسبة.

2) قلة كريات الدم البيضاء (نسبة الحدوث >0.1%) ونقص الصفائح الدموية (نسبة الحدوث غير معروفة\*): قد تحدث إصابة بقلة كريات الدم البيضاء ونقص الصفائح الدموية. لذلك، ينبغي مراقبة المرضى عن كثب. إذا لوحظت نتائج غير طبيعية، يجب إيقاف الدواء واتخاذ تدابير مناسبة.

3) اختلال وظائف الكبد (نسبة الحدوث >0.1%) ويرقان (نسبة الحدوث غير معروفة\*): تم الإبلاغ عن اختلال وظائف الكبد واليرقان، والذي تبين من الزيادات في مستويات ناقلة الأمين الأسبارتية (ناقلة أمين الجلوتاميل)، ومستويات ناقلة الأمين الألانينية (ناقلة البيبتيد جلوتاميل)، ناقلة البيبتيد جاما جلوتاميل، الفوسفاتيز القلوي، في المرضى الذين يتلقون عقار ميوكوستا أقراص، وبالتالي يجب مراقبة المرضى عن كثب. إذا لوحظت نتائج مخبرية غير طبيعية، يجب إيقاف الدواء واتخاذ تدابير مناسبة.

(2) التفاعلات العكسية الأخرى

أجهزة الجسم/ معدل التكرار	>0.1%	* نسبة الحدوث غير معروفة
فرط الحساسية (ملاحظة 1)	طفح جلدي، حكة، أكزيما شبيهة بالطفح الدوائي، أعراض أخرى لفرط الحساسية	أرتكربيا
نفسية وعصبية		تتميل، دوخة، نعاس
خاصة بالجهاز الهضمي	إمساك، شعور بتضخم بالبطن، إسهال، غثيان، قيء، الحموضة (خزقة الفؤاد)، ألم بالبطن، التجشؤ، مذاق غير طبيعي، وما إلى ذلك.	العطش
خاصة بالكبد (ملحوظة 2)	زيادة مستويات ناقلة الأمين الأسبارتية (ناقلة أمين الجلوتاميل)، ومستويات ناقلة الأمين الألانينية (ناقلة البيبتيد جلوتاميل)، ناقلة البيبتيد جاما جلوتاميل، الفوسفاتيز القلوي	
خاصة بصورة الدم	قلة كريات الدم البيضاء، قلة المحببات، وما إلى ذلك.	قلة الصفائح الدموية
أخرى	اضطرابات الدورة الشهرية، زيادة مستويات نيتروجين يوريا الدم، وذمة، الشعور بجسم غريب في البلعوم.	تورم وألم بالثدي، التثدي (لدى الرجال)، الاسترخاض، خفقان، حمى، احمرار الوجه، خدر باللسان، سعال، ضيق التنفس، التعلبة.

في حالة حدوث أعراض فرط الحساسية هذه، يجب إيقاف الدواء.

(ملحوظة 1)

(ملحوظة 2) في حالة ارتفاع مستويات الناقلات الأمينية بشكل ملحوظ أو الإصابة بالحمى والطفح الجلدي، يجب إيقاف الدواء واتخاذ تدابير مناسبة. \*معدلات نسبة حدوث التفاعلات العكسية التي تم الإبلاغ عنها بشكل طوعي غير معروفة.

## 2. الاستخدام في كبار السن

يجب إعطاء رعاية خاصة في حالات المرضى من كبار السن للحد من خطر الإصابة باضطرابات الجهاز الهضمي؛ نظراً لأن هؤلاء المرضى قد يكونون أكثر حساسية من الناحية الفسيولوجية لهذا الدواء عن المرضى الأصغر سناً.

## 3. الاستخدام أثناء الحمل والولادة والرضاعة الطبيعيّة

(1) لا يجب إعطاء هذا الدواء للسيدات الحوامل أو السيدات اللاتي يحتمل أن يكن حوامل إلا إذا كان يُعتقد أن الفوائد العلاجية المتوقعة تفوق أي مخاطر محتملة. (لم يتم التّحقق من أمان هذا الدواء في السيدات الحوامل).  
(2) يجب إيقاف الرضاعة الطبيعيّة عند تناول هذا الدواء. (أظهرت الدراسات على الجرذان أن ريبامبيد يتم إفرازه في لبن الأم).

## 4. الاستخدام في الأطفال

لم يتم التّأكد من أمان هذا الدواء في الأطفال ذوي الوزن المنخفض عند الولادة وحديثي الولادة والرضع والأطفال. (الخبرة السريرية غير كافية).

## 5. احتياطات الاستخدام

### تعليمات الاستخدام للمريض:

يجب توجيه المريض بعدم ابتلاع أي جزء من العبوة القابلة للضغط. (وردت تقارير تفيد بأن الحواف الحادة للشريط من الممكن أن تقطع أو تخترق الغشاء المخاطي للمريء إذا تم ابتلاعها بطريق الخطأ، مما يؤدي إلى التهاب المنصف أو غيره من المضاعفات الخطيرة).

### الحركيات الدوائية

#### 1. تركيزات البلازما (4-1)

يبين الجدول التالي مُعاملات الحركيات الدوائية لريبامبيد بعد إعطاء عقار ميوكوستا أقراص 100 مجم عن طريق الفم بجرعة واحدة تبلغ 100 مجم إلى 27 مشاركاً من الذكور الأصحاء في حالة الصيام.

#### معايير الحركة الدوائية لريبامبيد

المساحة أسفل المنحنى في 24 ساعة (ميكروجرام/لتر ساعة)	العمر النصف للدواء (ساعة)	تركيز الذروة (ميكروجرام/لتر)	زمن الوصول إلى أقصى تركيز (ساعة)	
209±874	0.7±1.9	79±216	1.2±2.4	عقار ميوكوستا أقراص 100 مجم

متوسط القيمة ± الانحراف المعياري، العدد = 27، تم حساب نصف عمر الدواء من القيم المدونة حتى 12 ساعة.

كان معدل الامتصاص بعد إعطاء ريبامبيد عن طريق الفم مرة واحدة بجرعة تبلغ 150 مجم لستة مشاركين من الذكور الأصحاء في حالة التغذية، أبطأ من معدل الامتصاص في حالة الصيام. مع ذلك، لم يؤثر الطعام على الإتاحة الحيوية للدواء في البشر.



كشفت معايير الحركة الدوائية التي تم الحصول عليها من المرضى المصابين بقصور وظائف الكلى بعد إعطاء ريبامبيد مرة واحدة عن طريق الفم بجرعة تبلغ 100 مجم؛ عن وجود تركيزات أعلى بالبلازما وعمر نصفي أطول للإزالة مقارنة بالتركيزات والأعمار النصفية للإزالة في المشاركين الأصحاء. في حالة الاستقرار، كانت تركيزات ريبامبيد بالبلازما التي لوحظت في مرضى القصور الكلوي ممن يخضعون للغسيل الكلوي بعد الإعطاء المتكرر، قريبة جداً من القيم التي تم الحصول عليها من الإعطاء مرة واحدة. لذلك، يُعتقد أن الدواء لا يتراكم.

## 2. الأيض (عملية التمثيل الغذائي)

تم إفراز ريبامبيد بشكل أساسي في هيئة نفس المركب في البول (أي دون تغيير) بعد إعطاء جرعة مفردة عن طريق الفم للذكور البالغين الأصحاء بجرعة تبلغ 600 مجم. تم التعرف على مستقلب في البول في هيئة مركب ريبامبيد مزود بمجموعة هيدروكسيل في الموضع الثامن في المركب. مع ذلك، بلغت نسبة إفراز هذا المستقلب 0.03% فقط من الجرعة المعطاة. كان الإنزيم المشارك في تكوين المستقلب هو السيتوكروم P3A4<sup>5</sup> (ملحوظة) تبلغ الجرعة المعتادة في البالغين 100 مجم ثلاث مرات يومياً.

## 3. التخلّص/ الإزالة:

عند إعطاء ريبامبيد في هيئة جرعة مفردة عن طريق الفم، تم التخلّص عن طريق البول من 10% تقريباً من الجرعة التي تم إعطاؤها للذكور البالغين الأصحاء والتي تبلغ 100 مجم.

## 4. الارتباط بالبروتين<sup>6</sup>

تم إضافة ريبامبيد بتركيز 0.05 - 5 ميكروجرام/ملي لتر إلى البلازما في البشر داخل المُخْتَبَر، وكان 98.4%-98.6% من الدواء مرتبطاً ببروتينات البلازما.

## الدراسات السريرية

### 1. الفعالية السريرية في القرحة المعدية<sup>7-10</sup>

تمت دراسة عقار ميوكوستا أقراص في المرضى الذين يعانون من القرحة المعدية، باستخدام التنظير الداخلي لتقييم الدواء المستهدف. في التقييم النهائي بالتنظير الداخلي، حقق الدواء الشفاء الكامل في 60% (335/200) من المرضى الذين أُجريت الدراسة عليهم والشفاء شبه الكامل في 67% (335/224) منهم. تم إثبات الفائدة السريرية لهذا الدواء، استناداً إلى الفعالية والأمان في دراسة مزدوجة التعمية. كشفت متابعة 67 مريضاً ممن تم شفاؤهم بجرعة يومية بلغت 300 مجم لمدة ستة أشهر أن تكرار الإصابة لم يحدث إلا في 4 من المرضى فقط (تقريباً 6%).

### 2. الفعالية السريرية في التهاب المعدة الحاد وتفاقم التهاب المعدة المزمن الحاد<sup>11-12</sup>

تمت دراسة عقار ميوكوستا أقراص في المرضى الذين يعانون من التهاب المعدة الحاد أو التفاقم الحاد لالتهاب المعدة المزمن. حقق الدواء معدل فعالية عالمية بنسبة 80% (461/370) من المرضى الذين تم تقييمهم، وإظهار تحسن معتدل أو ملحوظ بنسبة 76% (461/351). وُجد في دراسة مزدوجة التعمية أن فائدة الدواء السريرية قابلة للتكرار.

## خصائص الدواء

### 1. التأثيرات الوقائية أو الشافية في نماذج مصابة بقرحة المعدة<sup>13-15</sup>

يثبط ريبامبيد من إصابة الغشاء المخاطي في المعدة في نماذج تجريبية مختلفة من الجرذان المصابة بالقرح، بما في ذلك القرحة الناجمة عن إجهاد احتباس الغمر تحت الماء، الأسبرين، إندوميثاسين، هيستامين، سيزوثونين وربط الوبائية. كما قام الدواء أيضاً بحماية الغشاء المخاطي من الإصابة الناجمة عن الحالات الأخرى المسببة للقرح والتي من المفترض أن تؤدي إلى إنتاج أنواع الأكسجين التفاعلية، بما في ذلك نقص التروية الإقفاري للغشاء المخاطي، أو إعطاء عامل منشط للصفائح (PAF) أو ثنائي إيثيل ثنائي ثيوكاربامات (DDC)، وإعطاء إندوميثاسين في ظل الظروف الصعبة. في نموذج من الجرذان المصابة بالقرحة المحفزة عن طريق حمض الخليك، عزز الدواء شفاء القرحة المعدية ولوحظ أنه يكبت عودة حدوث الإصابة بالقرح ويمنع الانتكاس بعد 120-140 يوماً من تحفيز القرحة.

### 2. التأثيرات الوقائية أو الشافية في نماذج مصابة بالتهاب المعدة<sup>16,17</sup>

أدى ريبامبيد إلى تثبيط الإصابة بالتهاب المعدة الناجم عن حمض التاوروكوليك (أحد المكونات الرئيسية للحمض الصفراوي)، وتعزيز الشفاء من التهاب الغشاء المخاطي المصحوب بالتهاب المعدة في تجارب أُجريت على الجرذان.

### 3. تأثير زيادة البروستاجلاندين<sup>18,19</sup>

أدى ريبامبيد إلى زيادة جيل بروستاغلاندين "E2" (PGE2) في الغشاء المخاطي في المعدة في الجرذان. زاد الدواء أيضًا من محتويات بروستاغلاندين E2 "15-كيتو-14، 13 ثنائي هيدرو بروستاغلاندين E2" (مستقلب من بروستاغلاندين E2) و بروستاغلاندين I2 (PGI2) في العصارة المعدية.

في المشاركين من الذكور الأصحاء، كشف الدواء مرة أخرى عن تأثير زيادة محتوى البروستاجلاندين إي 2 في الغشاء المخاطي في المعدة وعمل على حماية الغشاء المخاطي للمعدة من الإصابة الناجمة عن تحميل الإيثانول. (22-18,20)

**4. التأثير الوقائي الخلوي (22-18,20)**  
أظهر ريبامبيد تأثيرًا وقائيًا خلويًا بالمعدة لتنشيط إصابة الغشاء المخاطي الناجمة عن الإيثانول، حمض قوي، أو قاعدة قوية في الجرذان. في الدراسات داخل المختبر، قام الدواء أيضًا بحماية الخلايا الظهارية المعدية المستنبتة التي تم الحصول عليها من أجنة الأرانب؛ من الإصابة الناجمة عن الأسبرين - أو حمض التاوروكوليك (أحد المكونات الرئيسية للحمض الصفراوي).

في المشاركين من الذكور الأصحاء، قام الدواء بتنشيط إصابة الغشاء المخاطي بالمعدة الناجمة عن تحميل الأسبرين، أو الإيثانول أو إيثانول هيدروكلوريد.

#### 5. تأثير زيادة المخاط (25-23)

أدى ريبامبيد إلى تعزيز نشاط إنزيم المعدة لتصنيع البروتينات السكرية مرتفعة الوزن الجزيئي، وزيادة سماكة الطبقة المخاطية السطحية للغشاء المخاطي في المعدة، وزيادة كمية مخاط المعدة القابل للذوبان في الجرذان. لم تُشارك البروستاجلاندينات الطبيعية بالجسم في زيادة المخاط القابل للذوبان.

#### 6. تأثير زيادة تدفق الدم بالغشاء المخاطي (22)

زاد ريبامبيد من تدفق الدم بالغشاء المخاطي في المعدة وقام بتحسين ديناميكيات الدم بعد فقدان الدم في الجرذان.

#### 7. التأثير على الحائل المخاطي (26)

لم يؤثر ريبامبيد عادة على فرق الجهد عبر الغشاء المخاطي للمعدة في الجرذان، لكنه لم يمنع خفض فرق الجهد عن طريق الإيثانول.

#### 8. التأثير على الإفرازات القلوية المعدية (27)

عزز ريبامبيد الإفرازات القلوية المعدية في الجرذان.

#### 9. التأثير على معدل تغيير/ تجديد الخلايا المخاطية

نشط ريبامبيد من تكاثر خلايا الغشاء المخاطي في المعدة وزاد من عدد الخلايا المبطنة الظهارية في الجرذان.

#### 10. التأثير على إصلاح الغشاء المخاطي بالمعدة (28,29)

قام ريبامبيد باستعادة سرعة إصلاح الجروح المصطنعة في خلايا الأرناب الظهارية المعدية المستنبتة والتي تأخر إصلاحها بسبب الحمض الصفراوي أو بيروكسيد الهيدروجين.

#### 11. التأثير على إفراز المعدة (30)

لم يُغير ريبامبيد أيًا من الإفراز الأساسي للعصارة المعدية أو إفراز الحمض المحفز عن طريق مُدِر الإفراز.

#### 12. التأثيرات على أنواع الأكسجين التفاعلية (35-31)

قام ريبامبيد بإزالة جذور الهيدروكسيل مباشرة وكبت إفراز فوق الأكسيد عن طريق خلايا الدم البيضاء مُتَعَدِّدَة النوى. قام الدواء بتنشيط إصابة الخلايا المخاطية في المعدة الناجمة عن أنواع الأكسجين التفاعلية التي يتم إطلاقها من خلايا العدلات بعد تحفيزها ببكتيريا الملوئية البوابية داخل المختبر.

خَفَضَ الدواء من محتوى بيروكسيد الدهون في الغشاء المخاطي في المعدة لدى الجرذان التي تم علاجها بإندوميثاسين في ظل ظروف صعبة وثبط من إصابة الغشاء المخاطي.

#### 13. التأثير على ارتشاح الخلايا الالتهابية في الغشاء المخاطي بالمعدة (36,37، 16)

أدى ريبامبيد إلى منع ارتشاح الخلايا الالتهابية في نماذج من الجرذان المصابة بالتهاب المعدة الناجم عن حمض التاوروكوليك (أحد المكونات الرئيسية للحمض الصفراوي) والمصابة بتلف الغشاء المخاطي بالمعدة الناجم عن مضادات الالتهاب غير الستيرويدية أو الناجم عن نقص التروية الإقفاري.

#### 14. التأثير على إطلاق السيتوكين المحرض على الالتهاب (إنترلوكين-8) في الغشاء المخاطي في المعدة (38-39)

أدى ريبامبيد، الذي يتم تناوله عن طريق الفم، إلى كبت زيادة إفراز إنترلوكين-8 في الغشاء المخاطي لدى المرضى الذين لديهم إصابة ببكتيريا الملوئية البوابية. قام الدواء أيضًا بتنشيط نشاط العامل النووي المعزز لسلسلة كابا الخفيفة في الخلايا البائية النشطة (NF- $\kappa$ B)، وكبت الحمض النووي الريبي المرسل إنترلوكين-8 وكبت إفراز إنترلوكين-8 في الخلايا الظهارية المستنبتة بشكل مشترك مع بكتيريا الملوئية البوابية

### موانع الاستعمال

(يحظر استعمال عقار ميوكوستا أقراص في المرضى الآتين)  
المرضى الذين لديهم تاريخ سابق من الإصابة بفرط الحساسية تجاه أي من مكونات هذا الدواء.

### الكيمياء الفيزيائية

الاسم غير مسجل الملكية:  
ريبامبييد (الاسم المقبول في اليابان)

### الاسم الكيميائي:

(2RS)-2-(4-Chlorobenzoylamino)-3-(2-oxo-1, 2- dihydroquinolin-4-yl) propanoic acid

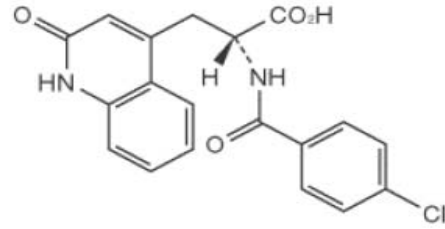
### التركيبية الجزيئية:

C<sub>19</sub>H<sub>15</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>

### الوزن الجزيئي:

370.79

### التركيبية البنائية :



### والمصاوغ المرآتِي

### الوصف:

يتواجد ريبامبييد في شكل مسحوق بلوري لونه أبيض. له مذاق مُر. وهو قابل للذوبان في إن، إن-ديميثيلفورماميد، قابل للذوبان بدرجة طفيفة في الميثانول والإيثانول (99.5)، وغير قابل للذوبان عملياً في الماء. لا يُظهر محلول N,N-ديميثيلفورماميد الخاص به (1-20) أي دوران ضوئي. درجة الانصهار: حوالي 291 درجة مئوية (التحلل)

### التغليف

عقار ميوكوستا أقراص 100 مجم:

عبوة بها 20 قرصاً في شريطين من الألومنيوم/ بولي فينيل الكلوريد بكل شريط 10 أقراص  
عبوة بها 40 قرصاً في 4 شرائط من الألومنيوم/ بولي فينيل الكلوريد بكل شريط 10 أقراص

## REFERENCES

- 1) Hasegawa, S. et al. : Clin. Drug Invest. 23 (12), 771-779, 2003.
- 2) Kishi, S. et al.: Rinsho Seijinbyo (J. Adult Dis.) 19 (3), 355-363, 1989.
- 3) Kikuchi, H. et al.: Shinyaku to Rinsho (J. New Remedies Clinics) 44 (7), 1179-1182, 1995.
- 4) Fukazawa, K. et al.: Shinyaku to Rinsho (J. New Remedies Clinics) 44 (10), 1667-1671, 1995.
- 5) Koyama, N. et al.: XENOBIOTICA, 32(7), 573-586, 2002.
- 6) Shioya, Y. et al.: Iyakuin Kenkyu (D. Res.) 20 (2), 522-533, 1989.
- 7) Takemoto, T. et al.: Rinsho Seijinbyo (J. Adult Dis.) 19, 539-551, 1989.

- 8) Takemoto, T. et al.: Rinsho Seijinbyo (J. Adult Dis.) 19, 739-751, 1989.
- 9) Takemoto, T. et al.: Rinsho Seijinbyo (J. Adult Dis.) 19, 753-775, 1989.
- 10) Asaka, M. et al.: Rinsho Seijinbyo (J. Adult Dis.) 19 (8), 1407-1416, 1989.
- 11) Takemoto, T. et al.: Rinsho Seijinbyo (J. Adult Dis.) 23 (8), 1163-1190, 1993.
- 12) Kobayashi, J. et al.: Rinsho Seijinbyo (J. Adult Dis.) 23 (7), 1003-1028, 1993.
- 13) Yamasaki, K. et al.: Yakuri to Chiryō (Jpn. Pharmacol. Ther.) 16 (5), 1997-2005, 1988.
- 14) Yamasaki, K. et al.: Jpn. J. Pharmacol. 49 (4), 441-448, 1989.
- 15) Shiraki, M. et al.: Nihon Yakurigaku Zasshi (Folia Pharmacologica Japonica) 92 (6), 389-395, 1988.
- 16) Okabe, S. et al.: Ther. Res. 12 (10), 3253-3263, 1991.
- 17) Kishimoto, S. et al.: Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol. 78 (3), 259-277, 1992.
- 18) Yamasaki, K. et al.: Eur. J. Pharmacol. 142 (1), 23-29, 1987.
- 19) Kleine, A. et al.: Dig. Dis. Sci., 38 (8), 1441-1449, 1993.
- 20) Nakamura, H. et al.: Rinsho Seijinbyo (J. Adult Dis.) 19, 1109-1114, 1989.
- 21) Dammann, H.G.: Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. 6 (10), 911-915, 1994.
- 22) Kawano, S. et al.: Folia Pharmacologica Japonica (Jpn. J. Pharmacol.) 97 (6), 371-380, 1991.
- 23) Ishiyama, H. et al.: Yakuri to Chiryō (Jpn. Pharmacol. Ther.) 16 (10), 4103-4109, 1988.
- 24) Ishiyama, H. et al.: Yakuri to Chiryō (Jpn. Pharmacol. Ther.) 16 (10), 4111-4118, 1988.
- 25) Ishihara, K. et al.: Arzneimittel-Forsch./Drug Res. 42 (II), 1462-1466, 1992.
- 26) Yamasaki, K. et al.: Yakuri to Chiryō (Jpn. Pharmacol. Ther.) 18 (9), 3395-3400, 1990.
- 27) Yamasaki, K. et al.: Yakuri to Chiryō (Jpn. Pharmacol. Ther.) 18 (10), 3765-3772, 1990.
- 28) Watanabe, S. et al.: Aliment. Pharmacol. Ther. 10 (6), 927-932, 1996.
- 29) Watanabe, S. et al.: Dig. Dis. Sci. 43 (9), 107S-112S, 1998.
- 30) Yamasaki, K. et al.: Yakuri to Chiryō (Jpn. Pharmacol. Ther.) 16 (6), 2487-2495, 1988.
- 31) Yoshikawa, T. et al.: Arzneimittel-Forsch./Drug Res. 43 (I), 363-366, 1993.
- 32) Naito, Y. et al.: Free Radic. Biol. Med. 18 (1), 117-123, 1995.
- 33) Ogino, K. et al.: Eur. J. Pharmacol. 212 (1), 9-13, 1992.
- 34) Suzuki, M. et al.: Gut 35 (10), 1375-1378, 1994.
- 35) Yamasaki, K. et al.: Pathophysiology 1 (4), 251-257, 1994.
- 36) Murakami, K. et al.: Dig. Dis. Sci. 42 (2), 319-325, 1997.
- 37) Kim, C.D. et al.: J. Pharmacol. Exp. Ther. 275 (1), 340-344, 1995.
- 38) Mihara, M. et al.: Shokakika (Dept. Gastroenterol.) 24 (6), 681-688, 1997.
- 39) Aihara, M. et al.: Dig. Dis. Sci. 43 (9), 174S-180S, 1998.

#### التخزين

يُحفظ في درجة حرارة الغرفة التي لا تتعدى 30 درجة مئوية في مكان جاف.

#### تاريخ انتهاء الصلاحية

ثلاث سنوات بعد تاريخ التصنيع  
(تاريخ انتهاء الصلاحية مُدون على العبوة).

#### تم التصنيع والتوزيع بمعرفة:

شركة مصر أوتسوكا للصناعات الدوائية، ش.م.م مدينة العاشر من رمضان

#### تم الترخيص من قبل:

شركة أوتسوكا للصناعات الدوائية، شركة محدودة

2.9 كندا تسوكاساماشي، تشيودا-كو، طوكيو 101-8535، اليابان

يجب إرسال البلاغات عن الآثار الجانبية على : [safety.reporting@egyptotsuka.com](mailto:safety.reporting@egyptotsuka.com)