

Rx MEXIVAL 1mg/ml

Để xa tầm tay trẻ em

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

Thông báo cho bác sỹ, dược sỹ tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc

Thành phần công thức

Thành phần dược chất: Rupatadin 1mg/ml (dạng rupatadin fumarat)

Thành phần tá dược: Sucrose, glycerin, acid citric khan, dinatri phosphat khan, natri saccharin, hương cam, methyl paraben, quinolin yellow, nước tinh khiết.

Dạng bào chế

Dung dịch uống.

Mô tả dạng bào chế: Dung dịch trong, màu vàng, mùi thơm, vị ngọt.

Chỉ định

Điều trị triệu chứng:

- Viêm mũi dị ứng (bao gồm viêm mũi dị ứng kéo dài) ở trẻ em từ 2 đến 11 tuổi.
- Nổi mề đay ở trẻ em từ 2 đến 11 tuổi.

Liều dùng, cách dùng

Liều dùng

Trẻ em từ 2 đến 11 tuổi:

- Trẻ nặng ≥ 25 kg: 5 ml dung dịch (tương đương 5 mg rupatadin)/lần/ngày.
- Trẻ nặng từ 10 kg đến < 25 kg: 2,5 ml dung dịch (tương đương 2,5 mg rupatadin)/lần/ngày.

Không dùng thuốc cho trẻ dưới 2 tuổi do chưa có đủ dữ liệu trên đối tượng này.

Người lớn và thanh thiếu niên (từ 12 tuổi trở lên), khuyến cáo sử dụng viên nén rupatadin 10 mg.

Bệnh nhân suy gan hoặc suy thận: Chưa có kinh nghiệm lâm sàng ở những bệnh nhân này, do đó không nên dùng rupatadin trong trường hợp này.

Cách dùng

Thuốc dùng đường uống.

Lấy thuốc vào cốc đựng chia vạch theo liều sử dụng. Rửa sạch cốc sau khi dùng. Có thể uống cùng hoặc xa bữa ăn.

Chống chỉ định

Quá mẫn với rupatadin hoặc bất kỳ thành phần nào của thuốc.

Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc

Độ an toàn khi dùng dung dịch uống rupatadin ở trẻ em dưới 2 tuổi là chưa được biết đến.

Không nên dùng đồng thời với các thuốc ức chế CYP3A4 mạnh (như itraconazol, ketoconazol, voriconazol, posaconazol, thuốc ức chế protease HIV, clarithromycin, nefazodon) và thận trọng khi dùng cùng các thuốc ức chế CYP3A4 trung bình như (erythromycin, fluconazole, diltiazem).

Có thể cần chỉnh liều các cơ chất nhạy cảm với CYP3A4 (như simvastatin, lovastatin) và các cơ chất của CYP3A4 có khoảng điều trị hẹp (như ciclosporin, tacrolimus, sirolimus, everolimus, cisaprid) do rupatadin có thể làm tăng nồng độ trong huyết tương của các thuốc này.

Không nên dùng rupatadin với nước ép bưởi chùm.

Độ an toàn trên tim khi sử dụng viên nén rupatadin 10 mg được đánh giá chi tiết trong nghiên cứu QT/QTc ở người lớn. Khi dùng rupatadin ở mức liều lên tới 10 lần liều điều trị không gây ra bất kỳ thay đổi nào trên điện tâm đồ (ECG) và do đó không gây ảnh hưởng lên sự an toàn của tim. Tuy nhiên, nên thận trọng khi dùng rupatadin ở những bệnh nhân đã được xác định có khoảng QT kéo dài, bệnh nhân hạ kali máu không điều chỉnh được, bệnh nhân loạn nhịp tim tiến triển như nhịp tim chậm có biểu hiện lâm sàng rõ rệt, bệnh nhân nhồi máu cơ tim cấp.

Tăng creatin phosphokinase, alanin aminotransferase và aspartat aminotransferase trong máu cũng như các bất thường trong xét nghiệm chức năng gan là tác dụng không mong muốn ít gặp được báo cáo ở người lớn với viên rupatadin 10 mg.

Thuốc có chứa sucrose có thể làm hư răng. Bệnh nhân bị rối loạn di truyền hiếm gặp như không dung nạp fructose, kém hấp thu glucose – galactose hoặc thiếu hụt enzym sucrase-isomaltase không nên dùng thuốc này.

Thuốc có chứa methyl paraben có thể gây ra các phản ứng dị ứng (có thể xảy ra chậm).

Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai và cho con bú

Thời kỳ mang thai

Một số dữ liệu hạn chế về sử dụng rupatadin trên phụ nữ có thai cho thấy không có tác dụng không mong muốn của thuốc đối với phụ nữ mang thai hoặc sức khỏe của thai nhi/trẻ sơ sinh. Cho đến nay, không có dữ liệu dịch tễ học có liên quan khác. Các nghiên cứu trên động vật không cho thấy các tác hại trực tiếp hoặc gián tiếp lên phụ nữ mang thai, lên sự phát triển của phôi thai/thai nhi, lên quá trình sinh nở hay sự phát triển của trẻ sau sinh. Để phòng ngừa, tốt nhất là tránh sử dụng rupatadin trong khi mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Rupatadin được bài tiết qua sữa động vật. Hiện chưa biết rupatadin có bài tiết qua sữa mẹ hay không. Cần quyết định ngừng cho con bú hoặc ngừng/tránh dùng rupatadin trong điều trị dựa trên lợi ích của việc cho trẻ bú và lợi ích của việc điều trị cho người mẹ.

Khả năng sinh sản

Không có dữ liệu lâm sàng về khả năng sinh sản. Các nghiên cứu trên động vật đã cho thấy có sự giảm đáng kể khả năng sinh sản ở các nồng độ phơi nhiễm cao hơn so với quan sát ở người ở liều điều trị tối đa.

Ảnh hưởng của thuốc lên khả năng lái xe, vận hành máy móc

Trong một thử nghiệm lâm sàng đã thực hiện cho thấy rupatadin 10 mg không gây ảnh hưởng đến khả năng lái xe và vận hành máy móc. Tuy nhiên, cần thận trọng khi sử dụng thuốc trước khi lái xe hoặc vận hành máy móc cho đến khi những phản ứng riêng biệt với rupatadin của người bệnh được thể hiện.

Tương tác, tương kỵ của thuốc

Chưa có các nghiên cứu về tương tác được thực hiện ở trẻ em với dung dịch uống rupatadin.

Các nghiên cứu về tương tác mới được tiến hành ở người lớn và thanh thiếu niên (trên 12 tuổi) với viên rupatadin 10 mg.

Ảnh hưởng của các thuốc khác lên rupatadin

Không nên dùng đồng thời với các thuốc ức chế CYP3A4 mạnh (như itraconazol, ketoconazol, voriconazol, posaconazol, thuốc ức chế protease HIV, clarithromycin, nefazodon) và thận trọng khi dùng cùng các thuốc ức chế CYP3A4 trung bình như (erythromycin, fluconazole, diltiazem).

Sử dụng đồng thời rupatadin 20 mg với ketoconazol hoặc erythromycin làm tăng nồng độ trong huyết thanh của rupatadin lên lần lượt là 10 lần và 2 – 3 lần. Những thay đổi này không ảnh hưởng đến khoảng QT hoặc làm tăng các tác dụng không mong muốn so với các thuốc khi dùng riêng rẽ.

Tương tác với nước bưởi chùm: Sử dụng đồng thời với nước ép bưởi chùm làm tăng nồng độ trong huyết thanh của viên rupatadin 10 mg lên 3,5 lần. Điều này xảy ra là do bưởi chùm có một hoặc nhiều hợp chất ức chế CYP3A4 và có thể làm tăng nồng độ trong huyết tương của các thuốc được chuyển hóa qua CYP3A4, như rupatadin. Ngoài ra, người ta còn cho rằng bưởi chùm có thể ảnh hưởng đến hệ thống vận chuyển thuốc đường ruột là glycoprotein – P. Không nên uống rupatadin đồng thời với nước bưởi chùm.

Ảnh hưởng của rupatadin lên các thuốc khác

Cần thận trọng khi dùng rupatadin cùng với các thuốc chuyển hóa khác có khoảng điều trị hẹp do hiểu biết về ảnh hưởng của rupatadin lên các thuốc này còn hạn chế.

Tương tác với rượu: Sau khi uống rượu, một liều rupatadin 10 mg gây ra các tác dụng không mong muốn trong một số thử nghiệm trên thần kinh vận động nhưng không có sự khác biệt đáng kể so với ảnh hưởng khi chỉ dùng rượu. Một liều 20 mg sẽ làm tăng các tác hại khi uống rượu.

Tương tác với các thuốc ức chế thần kinh trung ương: Giống như các thuốc kháng histamin khác, không thể loại trừ các tương tác của rupatadin với các thuốc ức chế thần kinh trung ương.

Tương tác với các statin: Tình trạng tăng creatinine phosphokinase (CPK) không kèm theo triệu chứng được báo cáo là ít gặp trong các thử nghiệm lâm sàng với rupatadin. Hiện vẫn chưa biết về nguy cơ tương tác với các statin mà một số thuốc trong đó được chuyển hóa bởi isozym cytochrom P450 CYP3A4. Vì vậy, cần thận trọng khi sử dụng đồng thời rupatadin với các thuốc statin.

Tác dụng không mong muốn (ADR) của thuốc

Các thử nghiệm lâm sàng với dung dịch uống rupatadin ở trẻ em từ 2 đến 11 tuổi bao gồm 626 bệnh nhân. Trong đó, 147 bệnh nhân được điều trị bằng rupatadin 2,5 mg; 159 bệnh nhân được điều trị bằng rupatadin 5 mg; 249 bệnh nhân dùng giả dược và 71 bệnh nhân dùng desloratadin.

Các tác dụng không mong muốn được phân nhóm theo tần suất như sau: thường gặp ($1/10 > ADR \geq 1/100$), ít gặp ($1/100 > ADR \geq 1/1000$).

Tần suất các tác dụng không mong muốn được báo cáo ở những bệnh nhân được điều trị bằng dung dịch uống rupatadin trong các thử nghiệm lâm sàng như sau:

Tần suất	Hệ cơ quan	Rupatadin 2,5 mg	Rupatadin 5 mg	Placebo
		(n=147)	(n=159)	(n=249)
	<i>Nhiễm khuẩn và nhiễm ký sinh trùng</i>			
Ít gặp	Cúm	0	1 (0,63%)	0
	Viêm mũi họng	1 (0,68%)	0	0
	Nhiễm trùng đường hô hấp trên	1 (0,68%)	0	0
	<i>Máu và hệ bạch huyết</i>			
Ít gặp	Tăng bạch cầu ái toan	0	1 (0,63%)	0
	Giảm bạch cầu trung tính	0	1 (0,63%)	0
	<i>Hệ thần kinh</i>			
Hay gặp	Đau đầu	2 (1,36%)	4 (2,52%)	4 (1,61%)
	Buồn ngủ	0	2 (1,26%)	0
Ít gặp	Chóng mặt	0	1 (0,63%)	1 (0,40%)
	<i>Tiêu hóa</i>			
Ít gặp	Buồn nôn	0	1 (0,63%)	2 (0,80%)
	<i>Dạ và mô dưới da</i>			
Ít gặp	Eczema (chàm)	0	1 (0,63%)	1 (0,40%)
	Ra mồ hôi đêm	0	1 (0,63%)	0
	<i>Rối loạn chung và tại chỗ</i>			
Ít gặp	Mệt mỏi	0	1 (0,63%)	0

Quá liều và cách xử trí

Chưa có trường hợp quá liều nào được báo cáo ở người lớn và trẻ em. Trong một nghiên cứu về tính an toàn trên lâm sàng ở người lớn của rupatadin, khi dùng liều 100 mg/ngày trong 6 ngày, thuốc vẫn dung nạp tốt. Tác dụng không mong muốn hay gặp nhất là buồn ngủ. Nếu không may nuốt phải một lượng thuốc quá lớn, cần điều trị triệu chứng đồng thời tiến hành các biện pháp hỗ trợ cần thiết.

Dược lực học

Nhóm dược lý: Thuốc kháng histamin tác dụng toàn thân.

Mã ATC: R06A X28

Rupatadin là thuốc kháng histamin thế hệ thứ hai, đối kháng histamin tác dụng kéo dài, hoạt tính đối kháng chọn lọc trên thụ thể H1 ngoại vi. Một số chất chuyển hóa của nó (như desloratadin và chất chuyển hóa hydroxyl) vẫn còn hoạt tính kháng histamin và có thể góp phần vào hiệu quả chung của thuốc.

Trong các nghiên cứu *in vitro*, ruparatin ở nồng độ cao ức chế sự tập trung của tế bào mast gây ra bởi các kích thích miễn dịch và không miễn dịch, cũng như gây giải phóng các cytokine, đặc biệt là TNF α trong các tế bào mast và các monocyte ở người. Phát hiện lâm sàng từ các dữ liệu thực nghiệm quan sát được vẫn còn cần được xác nhận.

Dung dịch uống rupatadin có hồ sơ dược động học ở trẻ em từ 6 – 11 tuổi tương tự như người lớn (> 12 tuổi); các tác dụng dược lực học cũng được ghi nhận (tác dụng ức chế vùng mày đay và kháng histamin) sau 4 tuần điều trị. Một nghiên cứu xác nhận ngẫu nhiên, mù đôi và đối chứng giả được ở trẻ em từ 6 đến 11 tuổi bị viêm mũi dị ứng kéo dài, cho thấy dung dịch thuốc

rupatadin có tác dụng tốt hơn trong việc giảm các triệu chứng mũi (sổ mũi và ngứa mũi, miệng, họng và/hoặc tai) so với giả dược sau 4 đến 6 tuần điều trị. Hơn nữa, trong suốt quá trình nghiên cứu cũng quan sát thấy có sự cải thiện đáng kể chất lượng cuộc sống so với giả dược.

Chứng nổi mề đay tự phát mạn tính được nghiên cứu như một mô hình lâm sàng để đánh giá hiệu quả của thuốc kháng H1 cho tất cả các tình trạng nổi mề đay, vì đặc điểm sinh lý bệnh cơ bản là như nhau, bất kể nguyên nhân, và do những bệnh nhân mạn tính này có thể dễ dàng được lựa chọn hơn. Mề đay là một bệnh do tế bào mast, histamin và các chất trung gian khác (PAF và cytokine) là các chất trung gian chính gây ra tất cả các tổn thương mề đay. Vì rupatadin có khả năng ngăn chặn sự giải phóng histamin và các chất trung gian gây viêm khác, nên nó được cho là sẽ điều trị hiệu quả trong việc giảm triệu chứng trong các tình trạng nổi mề đay khác, ngoài nổi mề đay tự phát mạn tính, theo khuyến cáo trong các hướng dẫn lâm sàng.

Hiệu quả của dung dịch uống rupatadin trong bệnh nổi mề đay mạn tính tự phát ở trẻ em từ 2 – 11 tuổi đã được chứng minh trong một nghiên cứu đa trung tâm, ngẫu nhiên, đối chứng hoạt chất và giả dược ở 206 trẻ em. Trong số đó, 113 trẻ em từ 2 – 5 tuổi và 93 trẻ em từ 6 – 11 tuổi. Trẻ em được điều trị bằng rupatadin (n=66), giả dược (n=69) hoặc desloratadin (n=71). Liều rupatadin ở trẻ nặng ≤ 25 kg là 2,5 mg, ở trẻ nặng > 25 kg là 5 mg. Liều desloratadin ở trẻ nặng ≤ 25 kg là 1,25 mg, ở trẻ nặng > 25 kg là 2,5 mg. Một sự cải thiện đáng kể về mặt thống kê so với giả dược đã được chứng minh trong sự thay đổi trung bình về điểm số hoạt động của mề đay hàng tuần (UAS7; bao gồm phát ban và ngứa), điểm cuối chính, được đánh giá sau 6 tuần điều trị (rupatadin -11,77 so với giả dược -5,55; $p < 0,001$). Mức giảm phần trăm trung bình số lượng phát ban hàng tuần ở điểm cuối nghiên cứu so với ban đầu là rupatadin 56,7%, desloratadin 49,4% và giả dược 22,7%. Mức giảm phần trăm trung bình của ngứa ở điểm cuối nghiên cứu so với ban đầu là rupatadin 56,8%, desloratadin 46,7% và giả dược 33,4%. Cả hai phương pháp điều trị tích cực (rupatadin và desloratadin) đều đạt được những cải thiện lớn hơn đáng kể về mặt thống kê so với giả dược trong việc giảm phát ban và ngứa, trong khi đó, không có sự khác biệt đáng kể về mặt thống kê giữa các phương pháp điều trị tích cực về các kết quả này. Tỷ lệ bệnh nhân đáp ứng với hơn 50% điểm số hoạt động mề đay hàng tuần (thang điểm UAS7; nổi mề đay và ngứa) quan sát được ở 61% trẻ em điều trị bằng rupatadin so với 36% trẻ em dùng giả dược và 54% trẻ em điều trị bằng desloratadin.

Các thử nghiệm lâm sàng ở những người tình nguyện (n=375) và các bệnh nhân (n=2650) bị viêm mũi dị ứng và nổi mề đay tự phát mạn tính cho thấy khi dùng viên nén rupatadin với liều từ 2 – 100 mg không quan sát thấy ảnh hưởng đáng kể trên điện tâm đồ.

Dược động học

Trẻ em

Trong phân nhóm trẻ từ 2 – 5 tuổi và từ 6 – 11 tuổi, rupatadin được hấp thu nhanh và C_{max} trung bình tương ứng là 1,9 và 2,5 ng/ml sau khi dùng liều lặp lại. Tổng diện tích dưới đường cong (AUC) trung bình là 10,4 ng.h/ml ở trẻ 2 – 5 tuổi và 10,7 ng.h/ml ở trẻ 6 – 11 tuổi. Tất cả các kết quả này là tương tự như kết quả thu được ở người lớn và thanh thiếu niên.

Thời gian bán thải trung bình của rupatadin ở trẻ 2 – 5 tuổi là 15,9 giờ và ở trẻ 6 – 11 tuổi là 12,3 giờ, lâu hơn so với báo cáo với viên nén ở người lớn và thanh thiếu niên.

Ảnh hưởng của thức ăn

Chưa có nghiên cứu về tương tác với thức ăn nào được thực hiện với dung dịch uống rupatadin. Ảnh hưởng của thức ăn đã được thực hiện với viên nén rupatadin 10 mg ở người lớn và thanh thiếu niên. Thức ăn làm tăng tiếp xúc toàn thân (AUC) của rupatadin khoảng 23%. Nồng độ đỉnh

trong huyết tương (C_{max}) không bị ảnh hưởng bởi thức ăn. Những sự khác biệt này không có ý nghĩa lâm sàng.

Chuyển hóa và thải trừ

Trong một nghiên cứu về thải trừ thuốc ở người, lượng rupatadin đã được tìm thấy 34,6% trong nước tiểu và 60,9% trong phân ở các mẫu thu được sau 7 ngày. Rupatadin khi được dùng theo đường uống bị chuyển hóa đáng kể trước khi vào tuần hoàn máu. Lượng hoạt chất không bị biến đổi được tìm thấy trong phân và nước tiểu là không đáng kể. Nghĩa là rupatadin gần như bị chuyển hóa hoàn toàn. Các chất chuyển hóa còn hoạt tính là desloratadin và các dẫn xuất hydroxyl hóa khác lần lượt chiếm 27% và 48% so với tổng phơi nhiễm toàn thân của rupatadin. Các nghiên cứu chuyển hóa *in vitro* trên tế bào gan người chỉ ra rằng rupatadin chủ yếu được chuyển hóa bởi Cytocrom P450 (CYP 3A4).

Qui cách đóng gói: Hộp 1 chai thủy tinh x 30 ml, 60 ml.

Điều kiện bảo quản: Nơi khô, tránh ánh sáng, nhiệt độ dưới 30°C.

Hạn dùng: 30 tháng kể từ ngày sản xuất. Hạn dùng sau khi mở nắp: 3 tháng.

Tiêu chuẩn chất lượng: Tiêu chuẩn cơ sở.

Tên, địa chỉ của cơ sở sản xuất

Nhà sản xuất: Công ty Cổ phần Dược Trung ương Mediplantex

Trụ sở: 358 Giải Phóng, Phương Liệt, Thanh Xuân, Hà Nội

Sản xuất tại: Nhà máy DP số 2, Trung Hậu, Tiền Phong, Mê Linh, Hà Nội

Hà Nội, ngày 15 tháng 09 năm 2021



PHÓ TỔNG GIÁM ĐỐC
Nguyễn Tiến Phong