

Rx

RUPAMOL®

Dung dịch uống Rupatadin 1 mg/ml

Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc. Để xa tầm tay trẻ em. Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.

1. Tên thuốc: Rupamol®

2. Thành phần: Mỗi ml dung dịch uống có chứa:

- *Thành phần hoạt chất:* Rupatadin (dưới dạng Rupatadin fumarat 1,28 mg) 1 mg.
- *Thành phần tá dược:* Dinatri phosphat khan, acid citric khan, methyl parahydroxybenzoat, propylen glycol, sucrose, natri saccharin, hương vị chuối, nước pha thêm.

3. Dạng bào chế: Dung dịch uống

- *Mô tả sản phẩm:* Dung dịch trong suốt, không màu hoặc màu vàng nhạt, hương vị chuối.

4. Chỉ định

Dung dịch uống Rupamol® được chỉ định để điều trị triệu chứng của viêm mũi dị ứng (bao gồm cả viêm mũi dị ứng dai dẳng) và mày đay ở trẻ em từ 2 đến 11 tuổi.

5. Liều dùng, cách dùng

Liều dùng

Trẻ em từ 2 đến 11 tuổi

Liều dùng ở trẻ em cân nặng từ 25 kg trở lên: 5 ml dung dịch uống Rupamol® (5 mg rupatadin) một lần mỗi ngày, cùng hoặc không cùng với thức ăn.

Liều dùng ở trẻ em cân nặng từ 10 kg đến dưới 25 kg: 2,5 ml dung dịch uống Rupamol® (2,5 mg rupatadin) một lần mỗi ngày, cùng hoặc không cùng với thức ăn.

Trẻ em dưới 2 tuổi

Không khuyến cáo dùng thuốc này cho trẻ em dưới 2 tuổi do thiếu dữ liệu (xem mục 7).

Người lớn và thanh thiếu niên (trên 12 tuổi)

Ở người lớn và thanh thiếu niên (trên 12 tuổi), dùng viên nén rupatadin 10 mg sẽ thích hợp hơn.

Bệnh nhân suy thận hoặc gan

Do chưa có kinh nghiệm trên lâm sàng ở những bệnh nhân bị suy thận hoặc suy gan, nên không khuyến cáo sử dụng rupatadin ở những bệnh nhân này.

Đường dùng, cách dùng

Dùng đường uống.

Sử dụng xi lanh chia liều có trong hộp thuốc để lấy chính xác liều cần dùng.

Để mở lọ thuốc thì cần nhấn nắp lọ xuống và đồng thời xoay ngược chiều kim đồng hồ. Sau đó, đưa xi lanh qua cổ lọ và rút lấy lượng dung dịch cần dùng dựa theo tuổi và cân nặng của trẻ.

Rửa lại xi lanh bằng nước ấm sau khi sử dụng.



Nếu bệnh nhân quên uống một liều thuốc, thì nên uống liều thuốc đã quên ngay khi nhớ ra. Nếu gần tới thời gian uống liều tiếp theo, hãy bỏ qua liều quên dùng và uống liều tiếp theo như bình thường. Không uống gấp đôi liều để bù lại liều đã quên. Không có yêu cầu gì đặc biệt về việc xử lý thuốc sau khi sử dụng.

6. Chống chỉ định

Mẫn cảm với rupatadin hoặc với bất kỳ thành phần nào có trong thuốc này (xem mục 2).

7. Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc

Tính an toàn của dung dịch uống rupatadin khi dùng ở trẻ em dưới 2 tuổi chưa được chứng minh.

Nên tránh kết hợp rupatadin với các thuốc ức chế CYP3A4 mạnh và nên thận trọng khi phối hợp với các thuốc ức chế CYP3A4 trung bình (xem mục 10).

Có thể cần phải điều chỉnh liều của các chất nền nhạy cảm với CYP3A4 (ví dụ simvastatin, lovastatin) và các chất nền CYP3A4 có chỉ số điều trị hẹp (ví dụ: cyclosporin, tacrolimus, sirolimus, everolimus, cisaprid) vì rupatadin có thể làm tăng nồng độ trong huyết tương của các thuốc này.

Không khuyến cáo sử dụng rupatadin cùng với nước ép bưởi chùm.

Tính an toàn trên tim của viên nén rupatadin 10 mg đã được đánh giá chi tiết trong một nghiên cứu QT /QTc ở người lớn. Rupatadin khi dùng với liều gấp 10 lần liều điều trị không gây ra bất kỳ ảnh hưởng nào trên điện tâm đồ và do đó không gây ra lo ngại nào về tính an toàn trên tim. Tuy nhiên, nên thận trọng khi sử dụng rupatadin cho những bệnh nhân đã biết bị kéo dài khoảng QT, những bệnh nhân bị hạ kali máu chưa được khắc phục, những bệnh nhân có các tình trạng có thể gây loạn nhịp tim, ví dụ như nhịp tim chậm có ý nghĩa lâm sàng, thiếu máu cơ tim cục bộ cấp tính.

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

Thuốc này có chứa sucrose, vì vậy có thể gây hại cho răng. Không dùng thuốc này cho bệnh nhân có các vấn đề di truyền hiếm gặp về không dung nạp fructose, kém hấp thu glucose/galactose hoặc thiếu sucrase-isomaltase.

Thuốc này có chứa methyl parahydroxybenzoat, có thể gây ra các phản ứng dị ứng (có thể bị trì hoãn).

Thuốc này chứa 200 mg propylen glycol trong mỗi ml dung dịch uống.

Dùng đồng thời với bất kỳ chất nền nào của alcohol dehydrogenase như ethanol có thể gây ra tác dụng không mong muốn ở trẻ em dưới 5 tuổi.

Trong khi propylen glycol không cho thấy có độc tính trên sinh sản hoặc sự phát triển ở động vật hoặc ở người, nó có thể đi vào bào thai và được tìm thấy trong sữa. Do đó, việc sử dụng propylen glycol cho phụ nữ đang mang thai hoặc đang cho con bú nên được cân nhắc tùy từng trường hợp.

Cần theo dõi y tế ở những bệnh nhân bị suy gan hoặc suy thận vì nhiều tác dụng không mong muốn khác nhau gây bởi propylen glycol đã được báo cáo như rối loạn chức năng thận (hoại tử ống thận cấp tính), suy thận cấp tính và rối loạn chức năng gan.

Mỗi ml dung dịch uống Rupamol® chứa ít hơn 1 mmol natri (tương đương 23 mg), do đó có thể coi là thuốc này không chứa natri.

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

Phụ nữ đang mang thai

Dữ liệu sử dụng rupatadin trên một số lượng hạn chế (2) phụ nữ đang mang thai cho thấy rupatadin không có ảnh hưởng có hại đối với thai kỳ hoặc đối với sức khỏe của thai nhi/ trẻ sơ sinh. Cho đến nay, chưa có dữ liệu dịch tễ học liên quan nào khác. Các nghiên cứu trên động vật không chỉ ra ảnh hưởng có hại trực tiếp hoặc gián tiếp nào lên thai kỳ, sự phát triển phôi thai/ thai nhi, quá trình sinh con hoặc sự phát triển sau khi sinh. Như một biện pháp đề phòng, tốt hơn là nên tránh sử dụng rupatadin trong giai đoạn mang thai.

Phụ nữ đang cho con bú

Rupatadin được bài tiết vào sữa động vật. Chưa biết rõ liệu rupatadin có được bài tiết vào sữa mẹ hay không. Quyết định có nên ngừng cho con bú hoặc ngừng điều trị với rupatadin phải dựa trên lợi ích của việc cho trẻ bú sữa mẹ và lợi ích điều trị cho người mẹ.

Khả năng sinh sản

Chưa có dữ liệu lâm sàng về khả năng sinh sản. Các nghiên cứu trên động vật đã cho thấy khả năng sinh sản suy giảm đáng kể tại các mức nồng độ cao hơn so với nồng độ đã được ghi nhận ở người khi điều trị với liều điều trị tối đa.

9. Ảnh hưởng lên khả năng lái xe, vận hành máy móc

Rupatadin liều dùng 10 mg không ảnh hưởng đến khả năng lái xe và sử dụng máy móc trong một thử nghiệm lâm sàng đã được thực hiện. Tuy nhiên, nên thận trọng trước khi lái xe hoặc sử dụng máy móc cho đến khi bệnh nhân biết được phản ứng của cơ thể với rupatadin.

10. Tương tác, tương kỵ của thuốc

• Tương tác

Chưa thực hiện nghiên cứu tương tác nào ở trẻ em với dung dịch uống rupatadin.

Các nghiên cứu tương tác chỉ được thực hiện ở người lớn và thanh thiếu niên (trên 12 tuổi) với viên nén rupatadin 10 mg.

Ảnh hưởng của các thuốc khác lên rupatadin

Nên tránh dùng đồng thời với các thuốc ức chế CYP3A4 mạnh (ví dụ: itraconazol, ketoconazol, voriconazol, posaconazol, thuốc ức chế protease HIV, clarithromycin, nefazodon) và nên thận trọng khi dùng đồng thời với các thuốc ức chế CYP3A4 trung bình (erythromycin, fluconazol, diltiazem).

Dùng đồng thời rupatadin 20 mg và ketoconazol hoặc erythromycin làm tăng nồng độ toàn thân của rupatadin lần lượt là 10 lần và 2-3 lần. Những thay đổi này không liên quan tới ảnh hưởng trên khoảng QT hoặc tới sự gia tăng các tác dụng không mong muốn so với khi chỉ dùng riêng rẽ các thuốc này.

Tương tác với nước ép bưởi chùm: Dùng đồng thời với nước ép bưởi chùm làm tăng 3,5 lần nồng độ toàn thân của viên nén rupatadin 10 mg. Điều này xảy ra do nước ép 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, có ý kiến cho rằng nước ép bưởi chùm có thể ảnh hưởng đến hệ thống vận chuyển thuốc trong ruột như glycoprotein-P. Không nên uống thuốc này đồng thời với nước ép bưởi chùm.

Ảnh hưởng của rupatadin lên các thuốc khác

Thận trọng khi dùng đồng thời rupatadin với các thuốc cũng được chuyển hóa khác có cửa sổ điều trị hẹp vì thông tin về ảnh hưởng của rupatadin lên các thuốc khác còn hạn chế.

Tương tác với rượu: Sau khi uống rượu, một liều đơn rupatadin 10 mg gây ra các tác dụng phụ trong một số thử nghiệm về tâm thần vận động mặc dù không khác biệt đáng kể so với ảnh hưởng khi chỉ uống rượu. Liều 20 mg làm tăng ảnh hưởng suy giảm hành vi gây ra bởi rượu.

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

Tương tác với các statin: Tăng CPK (creatin phosphokinase) không có triệu chứng đã được báo cáo với tần suất ít gặp trong các thử nghiệm lâm sàng với rupatadin. Nguy cơ có tương tác với các statin, một số thuốc trong nhóm thuốc này cũng được chuyển hóa bởi isozym cytochrom P450 CYP3A4, vẫn chưa được biết. Vì những lý do này, nên thận trọng khi sử dụng rupatadin đồng thời với các statin.

Tương tác với midazolam: Sau khi dùng 10 mg rupatadin phối hợp với 7,5 mg midazolam, đã ghi nhận tăng nhẹ C_{max} và AUC của midazolam. Vì vậy, rupatadin hoạt động như một chất ức chế nhẹ CYP3A4.

- Tương kỵ: do không có các nghiên cứu về tính tương kỵ của thuốc, không trộn lẫn thuốc này với các thuốc khác.

11. Tác dụng không mong muốn

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

Tần suất của các tác dụng không mong muốn được phân loại như sau:

- Thường gặp ($\geq 1/100$ đến $<1/10$)
- Ít gặp ($\geq 1/1000$ đến $<1/100$)

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

Tần suất	Hệ cơ quan	Rupatadin 2,5 mg (n=147)	Rupatadin 5 mg (n=159)	Giả dược (n=249)
Nhiễm khuẩn và nhiễm ký sinh trùng				
Ít gặp	Cúm	0	1 (0,63%)	0
	Viêm mũi họng	1 (0,68%)	0	0
	Nhiễm khuẩn đường hô hấp trên	1 (0,68%)	0	0
Rối loạn máu và hệ bạch huyết				
Ít gặp	Tăng bạch cầu ái toan	0	1 (0,63%)	0
	Giảm bạch cầu trung tính	0	1 (0,63%)	0
Rối loạn hệ thần kinh				
Thường gặp	Đau đầu	2 (1,36%)	4 (2,52%)	4 (1,61%)
	Ngủ gà	0	2 (1,26%)	0

Ít gặp	Chóng mặt	0	1 (0,63%)	1 (0,40%)
Rối loạn tiêu hóa				
Ít gặp	Buồn nôn	0	1 (0,63%)	2 (0,80%)
Rối loạn da và mô dưới da				
Ít gặp	Chàm	0	1 (0,63%)	1 (0,40%)
	Đỏ mề hôi vào ban đêm	0	1 (0,63%)	0
Rối loạn chung và tại vị trí dùng thuốc				
Ít gặp	Mệt mỏi	0	1 (0,63%)	0

12. Quá liều và cách xử trí

- Triệu chứng: Chưa có báo cáo về trường hợp quá liều ở người lớn và trẻ em. Trong một nghiên cứu an toàn trên lâm sàng ở người lớn, liều hàng ngày rupatadin 100 mg dùng trong 6 ngày được dung nạp tốt. Tác dụng không mong muốn thường gặp nhất là buồn ngủ.
- Xử trí: Nếu không may uống phải liều rất cao, cần điều trị triệu chứng và áp dụng các biện pháp hỗ trợ cần thiết cho người bệnh.

13. Đặc tính dược lực học

Nhóm dược lý: Các thuốc kháng histamin khác dùng đường toàn thân.

Mã ATC: R06A X28.

Rupatadin là thuốc kháng histamin thế hệ hai, có tác dụng đối kháng histamin kéo dài, với tác dụng đối kháng chọn lọc trên thụ thể H_1 ngoại biên. Một số chất chuyển hóa (desloratadin và các chất chuyển hóa hydroxyl của nó) vẫn giữ được hoạt tính kháng histamin và có thể góp phần vào hiệu quả tổng thể của thuốc.

Trong các nghiên cứu *in vitro*, rupatadin ở nồng độ cao đã cho thấy ức chế sự giải phóng hạt của tế bào mast gây bởi các kích thích miễn dịch và không miễn dịch cũng như sự giải phóng của các cytokin, đặc biệt là TNF_α trong tế bào mast và bạch cầu đơn nhân. Sự liên quan về mặt lâm sàng của các dữ liệu thực nghiệm đã quan sát được vẫn còn được xác nhận.

Dung dịch uống rupatadin có đặc điểm dược động học ở trẻ em từ 6-11 tuổi tương tự ở người lớn (> 12 tuổi): tác dụng dược lực học cũng được ghi nhận (ức chế vùng da sung đỏ, tác dụng kháng histamin) sau 4 tuần điều trị. Một nghiên cứu ngẫu nhiên, mù đôi và có đối chứng với giả dược ở trẻ em bị viêm mũi dị ứng dai dẳng từ 6 đến 11 tuổi, cho thấy dung dịch uống rupatadin có tác dụng tốt hơn trong việc giảm các triệu chứng ở mũi (sổ mũi và ngứa mũi, miệng, họng và/ hoặc tai) so với giả dược ở trẻ em bị viêm mũi dị ứng dai dẳng sau 4 và 6 tuần điều trị. Hơn nữa, sự cải thiện chất lượng cuộc sống đáng kể cũng được ghi nhận trong suốt nghiên cứu so với giả dược.

Mây đay mạn tính tự phát được nghiên cứu như một mô hình lâm sàng để đánh giá hiệu quả của các thuốc kháng histamin H_1 đối với tất cả các tình trạng mây đay, vì bản chất sinh lý bệnh học của các tình trạng này là tương tự nhau, bất kể nguyên nhân, và về cơ bản, những bệnh nhân mắc các bệnh mạn tính này có thể dễ dàng tham gia vào nghiên cứu lâm sàng hơn. Mây đay là một bệnh do tế bào mast gây ra và histamin cũng như các chất trung gian hóa học khác (PAF và các cytokin) là những chất trung gian hóa học chính gây ra tất cả các tổn thương dạng mây đay. Do rupatadin có khả năng ức chế sự giải phóng histamin và các chất trung gian gây

viêm khác nên được cho là có hiệu quả làm giảm triệu chứng đối với các tình trạng mày đay khác, ngoài mày đay mạn tính tự phát, như đã được khuyến cáo trong các hướng dẫn lâm sàng.

14. Đặc tính dược động học

Bệnh nhi

Ở phân nhóm trẻ em từ 2-5 tuổi và 6-11 tuổi, rupatadin được hấp thu nhanh chóng và C_{max} trung bình lần lượt là 1,9 và 2,5 ng/ml sau khi uống liều nhắc lại. Về sự hấp thu thuốc, giá trị diện tích dưới đường cong (AUC) toàn phần trung bình là 10,4 ng.h/ml ở trẻ em 2-5 tuổi và 10,7 ng.h/ml ở trẻ em 6-11 tuổi. Tất cả những giá trị này là tương tự như những giá trị thu được ở người lớn và thanh thiếu niên.

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

Ảnh hưởng của thức ăn

Không có nghiên cứu về tương tác với thức ăn nào đã được thực hiện với dung dịch uống rupatadin. Ảnh hưởng của thức ăn được nghiên cứu ở người lớn và thanh thiếu niên với viên nén rupatadin 10 mg. Thức ăn làm tăng khoảng 23% AUC của rupatadin. Nồng độ tối đa trong huyết tương (C_{max}) không bị ảnh hưởng bởi thức ăn. Những khác biệt này không có ý nghĩa lâm sàng.

Chuyển hóa và thải trừ

Trong một nghiên cứu về sự thải trừ ở người lớn, 34,6% liều rupatadin sử dụng được phát hiện trong nước tiểu và 60,9% trong phân trong thời gian 7 ngày. Rupatadin khi dùng đường uống bị chuyển hóa đáng kể trước khi vào tuần hoàn máu. Lượng hoạt chất ở dạng không thay đổi được tìm thấy trong nước tiểu và phân là không đáng kể. Điều này có nghĩa là rupatadin được chuyển hóa gần như hoàn toàn. Các chất chuyển hóa có hoạt tính desloratadin và các dẫn xuất hydroxyl khác lần lượt chiếm khoảng 27% và 48% trong tổng nồng độ của các chất có hoạt tính. Các nghiên cứu về chuyển hóa *in vitro* ở microsom gan người chỉ ra rằng rupatadin được chuyển hóa chủ yếu bởi cytochrom P450 (CYP 3A4).

Dựa trên các nghiên cứu *in vitro*, khả năng rupatadin ức chế CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C19, UGT1A1 và UGT2B7 là ít có khả năng xảy ra. Rupatadin được dự đoán không ức chế các chất vận chuyển sau đây trong hệ tuần hoàn, gan và ruột: OATP1B1, OATP1B3 và BCRP (protein đề kháng ung thư vú). Ngoài ra, đã phát hiện sự ức chế nhẹ đối với P-gp (P-glycoprotein) trong ruột.

Một nghiên cứu *in vitro* về sự cảm ứng CYP cho thấy nguy cơ gây cảm ứng CYP1A2, CYP2B6 và CYP3A4 ở gan *in vivo* gây bởi rupatadin được coi là ít có khả năng xảy ra. Dựa trên nghiên cứu *in vivo*, rupatadin hoạt động như một chất ức chế CYP3A4 nhẹ.

15. Quy cách đóng gói

Hộp 1 lọ chứa 100 ml dung dịch uống.

16. Điều kiện bảo quản

Bảo quản thuốc ở nhiệt độ dưới 30°C, trong bao bì gốc.

17. Hạn dùng

24 tháng kể từ ngày sản xuất.

18. Tiêu chuẩn chất lượng

Nhà sản xuất.

19. Tên, địa chỉ của cơ sở sản xuất thuốc

JSC “Farmak”

74, Kyrilivska str., Kyiv, 04080, Ukraine.

