

227/94 L1

BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC
ĐÃ PHÊ DUYỆT

Lần đầu: 5/9/2016

DESAURUS
Desloratadin 5mg

 **SANDOZ**
a Novartis company

Mỗi viên nén bao phim chứa: Desloratadin 5mg.
Hộp 1 vỉ x 10 viên nén bao phim.
Chỉ định, cách dùng và liều dùng, chống chỉ định và các thông tin khác:
xin xem tờ hướng dẫn sử dụng kèm theo.
Để xa tầm tay trẻ em.
Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.
Số lô SX, NSX, HD: xem "Lot", "Man.", "Exp." trên bao bì.
Ngày hết hạn là ngày đầu tiên của tháng hết hạn in trên bao bì.
Không bảo quản ở nhiệt độ trên 30°C.

SDK/ Reg. No.:

Sản xuất bởi
Sandoz Private Limited
MIDC, Plot No. 8-A/2 & 8-B, TTC Industrial Area, Kalwe Block, Navi
Mumbai 400708, Ấn Độ.
DNNK:

DESAURUS
Desloratadin 5mg

10 viên nén bao phim

 **SANDOZ**
a Novartis company

DESAURUS
Desloratadin 5mg
 **SANDOZ**
a Novartis company

 **HEXAL AG**
Industriestr. 25
83607 Holzkirchen
Tel. 08024-908-0

Lot.:
Man.:
Exp.:

HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC DESAURUS

Thành phần:

Mỗi viên nén bao phim chứa:

Hoạt chất: Desloratadin 5mg.

Tá dược: Tinh bột ngô (Unipure F), cellulose vi tinh thể (Avicel PH 101), hydroxypropyl methyl cellulose (Hypromellose) (E-6 LV Premium), cellulose vi tinh thể (Avicel PH 112), silica colloidal khan (Aerosil 200), dầu thực vật hydro hóa (loại 1) (Lubritab), opadry blue 03B50689 (hypromellose E464, titan dioxit E171, macrogol 400 E1521, indigo carmin aluminum lake E132).

Dạng bào chế của thuốc: viên nén bao phim

Quy cách đóng gói: hộp 1 vỉ x 10 viên nén bao phim

Chỉ định:

Viêm mũi dị ứng theo mùa

Viên nén desloratadin được chỉ định để giảm các triệu chứng tại mũi và các triệu chứng khác của viêm mũi dị ứng theo mùa cho bệnh nhân từ 12 tuổi trở lên.

Viêm mũi dị ứng quanh năm

Viên nén desloratadin được chỉ định để giảm các triệu chứng tại mũi và các triệu chứng khác của viêm mũi dị ứng quanh năm cho bệnh nhân từ 12 tuổi trở lên.

Mề đay vô căn mạn tính

Viên nén desloratadin được chỉ định để giảm triệu chứng ngứa, giảm số lượng và kích thước các nốt mề đay ở bệnh nhân từ 12 tuổi trở lên mắc chứng mề đay vô căn mạn tính.

Liều dùng, cách dùng, đường dùng:

Người lớn và trẻ em từ 12 tuổi trở lên

Liều khuyến cáo của viên nén desloratadin là 1 viên 5 mg một lần/ngày.

Chú ý

Không khuyến cáo sử dụng viên nén desloratadin cho trẻ em dưới 12 tuổi vì có những dạng bào chế khác phù hợp hơn với đối tượng này.

Đối với bệnh nhân trưởng thành bị suy giảm chức năng gan, thận, liều khởi đầu là 1 viên 5 mg dùng cách ngày được khuyến cáo dựa trên các dữ liệu được động học.

Chưa có khuyến cáo liều cho trẻ em bị suy giảm chức năng gan hoặc thận do không có đủ dữ liệu.

Chống chỉ định:

Chống chỉ định viên nén desloratadin 5 mg cho bệnh nhân dị ứng với thuốc này hoặc bất kỳ thành phần nào của thuốc, hoặc với loratadin.

Thận trọng khi dùng thuốc:

Sử dụng trong nhi khoa

Độ an toàn và hiệu quả của viên nén desloratadin chưa được chứng minh ở bệnh nhi dưới 6 tháng tuổi.

Sử dụng cho người cao tuổi

Những nghiên cứu lâm sàng của desloratadin không bao gồm số lượng người trên 65 tuổi đủ lớn để xác định có hay không sự khác biệt về đáp ứng với thuốc ở nhóm bệnh nhân này so với những bệnh nhân trẻ hơn. Những kinh nghiệm lâm sàng đã được ghi nhận khác không cho thấy sự khác biệt giữa người cao tuổi và nhóm bệnh nhân trẻ hơn. Nhìn chung, lựa chọn liều cho bệnh nhân cao tuổi cần phải thận trọng do nhóm bệnh nhân này có tần suất suy giảm chức năng gan, thận, tim lớn hơn và tần suất có các bệnh mắc kèm hoặc dùng đồng thời các thuốc khác cũng cao hơn (xem mục **Đặc điểm dược động học, phần những đối tượng đặc biệt**).

Thông tin cho bệnh nhân

Bệnh nhân cần được hướng dẫn sử dụng viên nén desloratadin đúng cách. Do thức ăn không ảnh hưởng đến sinh khả dụng của thuốc, có thể hướng dẫn bệnh nhân chọn thời điểm uống thuốc mà không phụ thuộc vào bữa ăn. Bệnh nhân cần được tư vấn không nên tăng liều hoặc tăng số lần sử dụng thuốc trong ngày vì những nghiên cứu không chứng minh được hiệu quả của thuốc tăng lên khi sử dụng liều cao và trạng thái buồn ngủ có thể xuất hiện.

Phụ nữ có thai, người đang cho con bú, trẻ em, người mắc bệnh mạn tính

Phân loại độ an toàn nhóm C cho thai nhi

Desloratadin không gây quái thai trên chuột ở mức liều lên tới 48 mg/kg/ngày (phơi nhiễm với desloratadin và chất chuyển hóa của thuốc này ước tính gấp khoảng 210 lần giá trị AUC trên người khi sử dụng liều khuyến cáo hàng ngày theo đường uống) hoặc trên thỏ ở mức liều lên tới 60 mg/kg/ngày (phơi nhiễm với desloratadin và chất chuyển hóa của thuốc này ước tính gấp khoảng 230 lần giá trị AUC trên người khi sử dụng liều khuyến cáo hàng ngày theo đường uống). Trong một nghiên cứu riêng rẽ, sự tăng tỷ lệ thất bại trong giai đoạn làm tổ, giảm số lượng phôi được làm tổ và giảm số lượng bào thai đã được phát hiện trên chuột cái ở mức liều 24 mg/kg (phơi nhiễm với desloratadin và chất chuyển hóa của thuốc này ước tính gấp khoảng 120 lần giá trị AUC trên người khi sử dụng liều khuyến cáo hàng ngày theo đường uống). Giảm khối lượng cơ thể và làm chậm phản xạ thăng bằng đã được ghi nhận trên chó con ở mức liều 9 mg/kg/ngày (phơi nhiễm với desloratadin và chất chuyển hóa của thuốc này ước tính khoảng 50 lần hoặc cao hơn giá trị AUC trên người khi sử dụng liều khuyến cáo hàng ngày theo đường uống). Desloratadin không ảnh hưởng đến sự phát triển của chó con ở mức liều 3 mg/kg/ngày (phơi nhiễm với desloratadin và chất chuyển hóa của thuốc này ước tính gấp khoảng 7 lần giá trị AUC trên người khi sử dụng liều khuyến cáo hàng ngày theo đường uống). Tuy nhiên, chưa có những nghiên cứu phù hợp và có đối chứng tốt trên phụ nữ có thai. Do nghiên cứu sinh sản trên động vật không hoàn toàn tiên lượng được đáp ứng trên người, desloratadin chỉ nên sử dụng cho phụ nữ có thai nếu thực sự cần thiết.

Phụ nữ cho con bú

Desloratadin được bài tiết vào sữa mẹ, do đó cần cân nhắc tạm ngừng cho con bú hay ngừng sử dụng desloratadin căn cứ vào tầm quan trọng của việc sử dụng thuốc đối với người mẹ.

Người đang vận hành máy móc, tàu xe:

Các thử nghiệm lâm sàng cho thấy không suy giảm khả năng lái xe ở những bệnh nhân sử dụng desloratadine. Tuy nhiên, cần thông báo cho bệnh nhân rằng rất hiếm người cảm thấy buồn ngủ, điều này có thể ảnh hưởng đến khả năng lái xe hay vận hành máy móc.

Tương tác của thuốc với các thuốc khác và các loại tương tác khác:

Trong hai nghiên cứu dược lý lâm sàng được thiết kế chéo, có đối chứng trên người tình nguyện là nam giới khỏe mạnh ($n = 12$ với mỗi nghiên cứu) và nữ giới khỏe mạnh ($n = 12$ với mỗi nghiên cứu), desloratadin 7,5 mg/kg (1,5 lần mức liều hàng ngày) một lần/ngày được sử dụng đồng thời với erythromycin 500 mg, 8 giờ/lần hoặc ketoconazol 200 mg 12 giờ/lần trong 10 ngày. Trong ba nghiên cứu dược lý lâm sàng riêng rẽ có đối chứng, thiết kế nhóm song song, desloratadin ở mức liều 5 mg được sử dụng đồng thời với azithromycin liều ban đầu 500 mg, tiếp theo là 250 mg 1 lần/ngày trong 4 ngày ($n=18$) hoặc fluoxetine 20 mg 1 lần/ngày trong 7 ngày sau một giai đoạn trước điều trị kéo dài 23 ngày với fluoxetine đơn độc ($n=18$) hoặc với cimetidin 600 mg 2 lần/ngày trong 14 ngày ($n=18$) trên người tình nguyện là nam giới và nữ giới khỏe mạnh dưới điều kiện ổn định. Mặc dù sự tăng nồng độ thuốc trong huyết tương (C_{max} và AUC_{0-24} giờ) của desloratadin và 3-hydroxydesloratadin đã được ghi nhận (xem bảng bên dưới), không có những sự thay đổi có ý nghĩa lâm sàng trong dữ liệu về độ an toàn của desloratadin, khi được đánh giá dựa trên các thông số điện tâm đồ (bao gồm khoảng QT hiệu chỉnh), xét nghiệm lâm sàng, dấu hiệu sinh tồn, và biến cố bất lợi.

Những thay đổi đối với desloratadin và 3-hydroxydesloratadin

Được động học trên người tình nguyện nam giới và nữ giới khỏe mạnh

	Desloratadin		3-hydroxydesloratadin	
	C_{max}	AUC_{0-24} giờ	C_{max}	AUC_{0-24} giờ
Erythromycin (500 mg mỗi 8 giờ)	+ 24%	+ 14%	+ 43%	+ 40%
Ketoconazol (200 mg mỗi 12 giờ)	+ 45%	+ 39%	+ 43%	+ 72%
Azithromycin (500 mg ngày đầu tiên, 250 mg 1 lần/ngày x 4 ngày)	+ 15%	+ 5%	+ 15%	+ 4%
Fluoxetine (20 mg 1 lần/ngày)	+ 15%	0%	+ 17%	+ 13%
Cimetidin (600 mg mỗi 12 giờ)	+ 12%	+ 19%	- 11%	- 3%

Tác dụng không mong muốn:

Thiếu niên và người lớn

Viêm mũi dị ứng

Trong các thử nghiệm lâm sàng có đối chứng giả dược, đa liều, 2834 bệnh nhân từ 12 tuổi trở lên được uống viên nén desloratadin với liều 2,5 mg đến 20 mg hàng ngày, trong đó có 1655 bệnh nhân được sử dụng mức liều khuyến cáo 5 mg hàng ngày. Ở những bệnh nhân sử dụng mức liều 5 mg hàng ngày, tỷ lệ gặp các biến cố bất lợi giống nhau giữa các bệnh nhân uống desloratadin và uống giả dược. Tỷ lệ bệnh nhân rút khỏi nghiên cứu sớm do các biến cố bất lợi là 2,4% ở nhóm desloratadin và 2,6% ở nhóm giả dược. Không có biến cố bất lợi nghiêm trọng nào được ghi nhận ở những bệnh nhân uống desloratadin trong những thử nghiệm lâm sàng này. Tất cả những biến cố bất lợi được ghi nhận với tần suất lớn hơn hoặc bằng 2% số bệnh nhân sử dụng mức liều khuyến cáo hàng ngày của viên nén desloratadin (5 mg một

lần/ngày), và những biến cố bất lợi hay gặp với desloratadin hơn với giả dược, được liệt kê trong bảng dưới đây.

Tỷ lệ những biến cố bất lợi được báo cáo với tần suất $\geq 2\%$ ở những bệnh viêm mũi dị ứng là người lớn và thiếu niên tham gia những thử nghiệm lâm sàng có đối chứng giả dược, đa liều của dạng bào chế viên nén desloratadin

Biến cố bất lợi	Desloratadin viên nén 5 mg (n = 1,655)	Giả dược (n = 1,652)
Viêm họng	4,1%	2%
Khô miệng	3%	1,9%
Đau cơ	2,1%	1,8%
Mệt mỏi	2,1%	1,2%
Buồn ngủ	2,1%	1,8%
Thống kinh	2,1%	1,6%

Tần suất và mức độ của các bất thường về chỉ số xét nghiệm và điện tâm đồ giống nhau giữa những bệnh nhân uống desloratadin và giả dược.

Không có sự khác biệt về các biến cố bất lợi đối với các phân nhóm bệnh nhân được phân chia theo tuổi, giới tính hoặc chủng tộc.

Mề đay vô căn mạn tính

Trong các thử nghiệm đa liều, có đối chứng giả dược với chứng mề đay vô căn mạn tính, 211 bệnh nhân từ 12 tuổi trở lên được uống viên nén desloratadin và 205 bệnh nhân uống giả dược. Những biến cố bất lợi được ghi nhận với tỷ lệ $\geq 2\%$ số bệnh nhân được uống viên nén desloratadin và tỷ lệ gặp của nhóm uống desloratadin cao hơn nhóm giả dược bao gồm (tỷ lệ tương ứng cho desloratadin và giả dược): đau đầu (14%, 13%), buồn nôn (5%, 2%), chóng mặt (4%, 3%), viêm họng (3%, 2%), khó tiêu (3%, 1%), và đau cơ (3%, 1%).

Ghi nhận trong thực hành lâm sàng

Những biến cố bất lợi tự phát sau đây đã được ghi nhận trong khi đưa desloratadin ra thị trường: nhịp tim nhanh, đánh trống ngực, hiếm gặp phản ứng dị ứng (như ban, ngứa, mề đay, phù, khó thở và sốc phản vệ), tăng hoạt tính tâm thần vận động, co giật và tăng enzym gan bao gồm cả bilirubin và rất hiếm gặp viêm gan.

Phụ thuộc và lạm dụng thuốc

Không có thông tin cho thấy có sự lạm dụng hoặc phụ thuộc thuốc xảy ra với viên nén desloratadin.

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

Đặc tính dược lực học:

Cơ chế tác dụng

Desloratadin là một chất đối kháng histamin ba vòng tác dụng kéo dài với đặc tính đối kháng chọn lọc trên receptor H_1 . Dữ liệu về đặc tính liên kết với receptor cho thấy ở nồng độ 2 đến 3 ng/mL (7 nanomol), desloratadin có khả năng tương tác đáng kể với receptor histamin H_1 . Desloratadin ức chế giải phóng histamin từ tế bào mast của người trong thí nghiệm *in vitro*.

Kết quả của một nghiên cứu khả năng phân bố vào mô sử dụng đồng vị phóng xạ trên chuột và một nghiên cứu khả năng liên kết với receptor H_1 sử dụng chất liên kết là đồng vị phóng xạ trên chuột lang cho thấy desloratadin không dễ dàng qua được hàng rào máu não.

Mề đay và phản ứng ban đỏ

Những nghiên cứu mề đay trên da gây ra bởi histamin sau khi sử dụng một liều duy nhất và liều lặp lại 5 mg desloratadin đã cho thấy thuốc có tác dụng kháng histamin, tác dụng này bắt đầu xuất hiện trong vòng 1 giờ và kéo dài trong 24 giờ. Không có bằng chứng liên quan đến việc giảm nhanh tác dụng của thuốc đối với mề đay trên da gây ra bởi histamin khi điều trị bằng desloratadin 5 mg liên tục trong 28 ngày. Ý nghĩa lâm sàng của thử nghiệm mề đay trên da do histamin chưa được biết rõ.

Ảnh hưởng đến khoảng QT_C

Sử dụng liều đơn desloratadin không làm thay đổi khoảng QT (QT_C) trên chuột (lên tới 12 mg/kg, đường uống), hoặc trên chuột lang (25 mg/kg, tiêm tĩnh mạch). Sử dụng liều lặp lại lên tới 24 mg/kg trong khoảng thời gian lên tới 3 tháng trên khi không làm thay đổi QT_C, mức độ phơi nhiễm với desloratadin (AUC) ở mức liều này ước tính bằng khoảng 955 lần giá trị AUC trên người khi sử dụng mức liều khuyến cáo hàng ngày. Xem mục **Quá liều** để biết thêm thông tin về ảnh hưởng đến QT_C trên người.

Những thử nghiệm lâm sàng

Viêm mũi dị ứng theo mùa

Hiệu quả lâm sàng và độ an toàn của viên nén desloratadin đã được đánh giá trên hơn 2300 bệnh nhân từ 12 đến 75 tuổi mắc viêm mũi dị ứng theo mùa. Tổng cộng có 1838 bệnh nhân được uống desloratadin 2,5 đến 20 mg/ngày trong bốn thử nghiệm lâm sàng mù đôi, ngẫu nhiên, có đối chứng giả dược kéo dài 2 đến 4 tuần được tiến hành tại Mỹ. Kết quả của những nghiên cứu này đã chứng minh hiệu quả và độ an toàn của desloratadin 5 mg trong điều trị viêm mũi dị ứng theo mùa ở những bệnh nhân là người trưởng thành và thiếu niên. Trong thử nghiệm dò liều, desloratadin từ 2,5 đến 20 mg/ngày đã được nghiên cứu. Các mức liều 5; 7,5; 10 và 20 mg/ngày vượt trội so với giả dược; và không có lợi ích nào khác được ghi nhận ở mức liều trên 5 mg. Ở nghiên cứu tương tự, tăng tỷ lệ triệu chứng buồn ngủ được ghi nhận ở mức liều 10 mg/ngày và 20 mg/ngày (5,2% và 7,6%, tương ứng), so với giả dược (2,3%).

Trong hai nghiên cứu kéo dài 4 tuần trên 924 bệnh nhân (từ 15 đến 75 tuổi) mắc viêm mũi dị ứng theo mùa kèm theo hen phế quản, viên nén desloratadin 5 mg một lần/ngày giúp cải thiện các triệu chứng liên quan đến mũi và không làm giảm chức năng phổi. Kết quả này chứng minh tính an toàn của việc sử dụng viên nén desloratadin ở người lớn viêm mũi dị ứng kèm theo hen nhẹ đến trung bình.

Viên nén desloratadin 5 mg một lần/ngày làm giảm đáng kể điểm triệu chứng tổng cộng (tổng điểm của các triệu chứng tại mũi và các triệu chứng khác) ở những bệnh nhân viêm mũi dị ứng theo mùa. Xem bảng dưới đây.

Điểm triệu chứng tổng cộng (TSS)

Những thay đổi trong một thử nghiệm lâm sàng 2 tuần ở những bệnh nhân viêm mũi dị ứng theo mùa

Nhóm điều trị (n)	Trung bình ban đầu* (sem)	Thay đổi so với ban đầu† (sem)	So với giả dược
Desloratadin 5 mg (171)	14,2 (0,3)	- 4,3 (0,3)	P < 0,01
Giả dược (173)	13,7 (0,3)	- 2,5 (0,3)	

*Ban đầu, điểm tổng cộng của triệu chứng tại mũi (tổng của 4 triệu chứng khác nhau) tối thiểu bằng 6 và điểm tổng cộng của các triệu chứng khác (tổng của 4 triệu chứng khác nhau) tối thiểu bằng 5 (mỗi triệu chứng được cho điểm từ 0 đến 3, trong đó 0 = không triệu chứng và 3 = những triệu chứng nghiêm trọng) được lựa chọn vào thử nghiệm này. TSS có giá trị từ 0 = không triệu chứng đến 24 = các triệu chứng nghiêm trọng nhất.

[†]Độ giảm giá trị trung bình TSS sau hơn 2 tuần điều trị.

Không có sự khác biệt có ý nghĩa về tính hiệu quả của viên nén desloratadin 5 mg giữa các phân nhóm bệnh nhân, được phân loại theo giới, tuổi, hoặc chủng tộc.

Viêm mũi dị ứng quanh năm

Hiệu quả lâm sàng và độ an toàn của viên nén desloratadin 5 mg được đánh giá trên hơn 1300 bệnh nhân từ 12 đến 80 tuổi mắc viêm mũi dị ứng quanh năm. Tổng cộng có 685 bệnh nhân được uống desloratadin 5 mg/ngày trong 2 thử nghiệm lâm sàng mù đôi, ngẫu nhiên, có đối chứng với giả dược kéo dài 4 tuần được thực hiện ở Mỹ và trên thế giới. Ở một trong ba nghiên cứu này, viên nén desloratadin 5 mg một lần/ngày đã thể hiện tác dụng làm giảm đáng kể triệu chứng của viêm mũi dị ứng quanh năm (xem bảng dưới đây).

Điểm triệu chứng tổng cộng (TSS)

Những thay đổi trong một thử nghiệm lâm sàng trên các bệnh nhân mắc viêm mũi dị ứng quanh năm

Nhóm điều trị (n)	Trung bình ban đầu* (sem)	Thay đổi so với ban đầu [†] (sem)	So với Giả dược
Desloratadine 5 mg (337)	12,37 (0,18)	- 4,06 (0,21)	P < 0,01
Giả dược (337)	12,30 (0,18)	- 3,27 (0,21)	

* Ban đầu, điểm tổng cộng trung bình của các triệu chứng (tổng của 5 triệu chứng tại mũi và 3 triệu chứng khác, mỗi triệu chứng được cho điểm từ 0 đến 3, trong đó 0 = không triệu chứng và 3 = những triệu chứng nghiêm trọng) tối thiểu bằng 10 được lựa chọn vào thử nghiệm này. TSS có giá trị từ 0 = không triệu chứng đến 24 = các triệu chứng nghiêm trọng nhất.

[†]Độ giảm giá trị trung bình TSS sau hơn 2 tuần điều trị.

Mề đay vô căn mạn tính

Hiệu quả và độ an toàn của viên nén desloratadin 5 mg một lần/ngày đã được nghiên cứu trên 416 bệnh nhân mắc mề đay vô căn mạn tính từ 12 đến 84 tuổi, trong đó có 211 bệnh nhân được điều trị bằng desloratadin. Trong 2 thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên, mù đôi, có đối chứng giả dược kéo dài 6 tuần, tại thời điểm đánh giá chính được xác định trước một tuần, viên nén desloratadin làm giảm đáng kể mức độ ngứa khi so sánh với giả dược (xem phần dưới đây).

Tiêu chí thứ cấp cũng được đánh giá và trong suốt tuần điều trị đầu tiên, viên nén desloratadin 5 mg làm giảm tiêu chí thứ cấp, “số lượng mề đay” và “kích thước của mề đay lớn nhất” so với giả dược.

Điểm triệu chứng ngứa

Những thay đổi trong tuần đầu tiên trong một thử nghiệm lâm sàng trên các bệnh nhân mề đay vô căn mạn tính

Nhóm điều trị (n)	Trung bình ban đầu* (sai số chuẩn)	Thay đổi so với ban đầu† (sai số chuẩn)	So với giả dược
Desloratadine 5 mg (115)	2,19 (0,04)	- 1,05 (0,07)	P < 0,01
Giả dược (110)	2,21 (0,04)	- 0,52 (0,07)	

*Điểm triệu chứng ngứa được cho từ 0 đến 3, trong đó 0 = không triệu chứng đến 3 = triệu chứng nghiêm trọng nhất.

†Độ giảm trung bình của triệu chứng ngứa được tính trung bình sau hơn một tuần điều trị.

Đặc tính dược động học:

Hấp thu

Ở người tình nguyện khỏe mạnh, sau khi uống desloratadin 5 mg một lần/ngày trong 10 ngày, nồng độ đỉnh của thuốc trong huyết tương (T_{max}) đạt được tại thời điểm khoảng 3 giờ sau khi dùng thuốc và nồng độ đỉnh của thuốc trong huyết tương ở trạng thái ổn định (C_{max}) và diện tích dưới đường cong nồng độ-thời gian (AUC) tương ứng là 4 ng/mL và 56,9 ng-h/mL. Thức ăn hoặc nước ép bưởi chùm đều không ảnh hưởng đến sinh khả dụng (C_{max} và AUC) của desloratadin.

Phân bố

Desloratadin và 3-hydroxydesloratadin liên kết với protein huyết tương với tỷ lệ tương ứng là 82% - 87% và 85% - 89%. Liên kết với protein của desloratadin và 3-hydroxydesloratadin không thay đổi ở những bệnh nhân suy giảm chức năng thận.

Chuyển hóa

Desloratadin (một chất chuyển hóa chính của loratadin) được chuyển hóa phần lớn thành 3-hydroxydesloratadin, một chất có hoạt tính, chất này sau đó được liên hợp với acid glucuronic. Enzym chịu trách nhiệm xúc tác cho phản ứng tạo ra 3-hydroxydesloratadin chưa được xác định. Dữ liệu từ những thử nghiệm lâm sàng cho thấy có một nhóm người trong quần thể nói chung bị giảm khả năng tạo thành 3-hydroxydesloratadin, do đó khả năng chuyển hóa desloratadin kém. Trong những nghiên cứu dược động học (n=3748), khoảng 6% đối tượng thuộc nhóm chuyển hóa desloratadin kém (được định nghĩa là các đối tượng có tỷ lệ AUC của 3-hydroxydesloratadin so với của desloratadin nhỏ hơn 0,1; hoặc các đối tượng có thời gian bán thải của desloratadin vượt quá 50 giờ). Những nghiên cứu dược động học này bao gồm những đối tượng từ 2 đến 70 tuổi: 977 đối tượng từ 2 đến 5 tuổi, 1575 đối tượng từ 6 đến 11 tuổi, và 1196 đối tượng từ 12 đến 70 tuổi. Không có sự khác biệt về tỷ lệ chuyển hóa kém giữa các nhóm tuổi. Tần suất chuyển hóa kém cao hơn ở người da đen (17%, n=9880 so với người da trắng (2%, n = 1462) và người gốc Tây Ban Nha (2%, n = 1063). Mức độ phơi nhiễm trung bình (AUC) với desloratadin ở nhóm người chuyển hóa kém cao hơn khoảng 6 lần so với những người chuyển hóa bình thường. Những người chuyển hóa kém desloratadin không thể được nhận biết trước khi dùng thuốc và sẽ có mức độ phơi nhiễm với desloratadin cao hơn sau khi sử dụng liều khuyến cáo hàng ngày. Trong nhiều nghiên cứu độ an toàn lâm sàng, trong đó khả năng chuyển hóa của các đối tượng tham gia đã được xác định, tổng cộng 94 người chuyển hóa kém và 123 người chuyển hóa bình thường tham gia vào nghiên cứu và được điều trị bằng siro desloratadin trong thời gian 10 đến 15 ngày. Trong những nghiên cứu này, không có sự khác biệt chung về độ an toàn được ghi nhận giữa những người chuyển hóa kém và những người chuyển hóa bình thường. Mặc dù không được ghi

nhận trong những nghiên cứu này, tăng nguy cơ gặp phản ứng có hại của thuốc liên quan đến sự tăng phơi nhiễm ở nhóm người chuyển hóa kém không thể loại trừ.

Thải trừ

Thời gian bán thải trung bình của desloratadin là 27 giờ. C_{max} và AUC tăng tỉ lệ với liều sau khi uống một liều duy nhất từ 5 đến 20 mg. Mức độ tích lũy sau 14 ngày sử dụng thuốc phù hợp với thời gian bán thải và tần suất sử dụng thuốc. Trong một nghiên cứu bảo toàn khối lượng ^{14}C trên người, khoảng 87% ^{14}C -desloratadin được tìm thấy trong nước tiểu và trong phân với lượng tương đương dưới dạng đã chuyển hóa. Phân tích 3-hydroxydesloratadin trong huyết tương cho giá trị T_{max} và thời gian bán thải tương tự như của desloratadin.

Những đối tượng đặc biệt

Người cao tuổi

Trong nhóm người cao tuổi (>65 tuổi; n=17) sau khi uống nhiều liều viên nén desloratadin, giá trị AUC và C_{max} trung bình của desloratadin cao hơn khoảng 20% so với những đối tượng trẻ hơn (<65 tuổi).

Độ thanh thải toàn bộ (Cl/F) của thuốc dùng đường uống được chuẩn hóa theo khối lượng cơ thể giống nhau giữa hai nhóm tuổi. Thời gian bán thải của desloratadin là 33,7 giờ ở những đối tượng ≥ 65 tuổi. Dữ liệu dược động học của 3-hydroxydesloratadin không thay đổi ở nhóm người cao tuổi so với nhóm tuổi trẻ hơn. Những khác biệt liên quan đến tuổi không có ý nghĩa lâm sàng và không khuyến cáo cần hiệu chỉnh liều ở đối tượng người cao tuổi.

Suy thận

Dược động học của desloratadin sau một liều duy nhất 7,5 mg được xác định trên những bệnh nhân suy thận nhẹ (= 7; độ thanh thải creatinin từ 51 đến 69 mL/phút/1,73 m²), trung bình (n = 6; độ thanh thải creatinin từ 34 đến 43 mL/phút/1,73 m²), và nặng (n = 6; độ thanh thải creatinin từ 5 to 29 mL/phút/1,73 m²) hoặc những bệnh nhân phải thẩm tách máu (n=6). Ở những bệnh nhân suy thận nhẹ đến trung bình, giá trị C_{max} và AUC trung bình tăng tương ứng khoảng 1,2 đến 1,9 lần, so với những đối tượng có chức năng thận bình thường. Ở những bệnh nhân suy thận nặng hoặc phải thẩm tách máu, giá trị C_{max} và AUC tăng tương ứng khoảng 1,7 đến 2,5 lần. Những thay đổi nhỏ về nồng độ 3-hydroxydesloratadin đã được ghi nhận. Desloratadin và 3-hydroxydesloratadin khó bị loại bỏ bởi thẩm tách. Liên kết của desloratadin and 3-hydroxydesloratadin với protein huyết tương không thay đổi ở bệnh nhân suy thận. Khuyến cáo hiệu chỉnh liều cho bệnh nhân suy thận (xem mục **Liều dùng, cách dùng, đường dùng**).

Suy gan

Dược động học của desloratadin được xác định sau một liều duy nhất theo đường uống ở những bệnh nhân suy gan nhẹ (n=4), trung bình (n=4), và nặng (n=4), chức năng gan được đánh giá theo phân loại Child-Pugh, và tám đối tượng có chức năng gan bình thường. Những bệnh nhân suy gan nặng có giá trị AUC tăng khoảng 2,4 lần so với những đối tượng bình thường. Độ thanh thải biểu kiến của desloratadin ở những bệnh nhân suy gan nhẹ, trung bình, nặng tương ứng bằng 37%, 36% và 28% so với những đối tượng bình thường. Tăng thời gian bán thải trung bình của desloratadin ở những bệnh nhân suy gan đã được ghi nhận. Đối với chất chuyển hóa 3-hydroxydesloratadin, giá trị C_{max} và AUC trung bình đối với những bệnh nhân suy gan không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê so với những đối tượng có chức năng gan bình thường. Khuyến cáo hiệu chỉnh liều cho những bệnh nhân suy gan (xem mục **Liều dùng, cách dùng, đường dùng**).

Giới tính

Những đối tượng là nữ giới được điều trị bằng viên nén desloratadin trong vòng 14 ngày có giá trị C_{max} và AUC cao hơn 10% và 30%, tương ứng, so với những đối tượng là nam giới.

C_{max} và AUC của 3-hydroxydesloratadin cũng tăng tương ứng khoảng 45% và 48% ở nữ giới so với nam giới.

Tuy nhiên, những khác biệt biểu hiện này không có ý nghĩa lâm sàng và do đó không khuyến cáo hiệu chỉnh liều.

Chủng tộc

Sau 14 ngày điều trị bằng viên nén desloratadin, giá trị C_{max} và AUC của desloratadin cao hơn 18% và 32%, tương ứng, ở người da đen so với người da trắng. Với chất chuyển hóa 3-hydroxydesloratadin, giá trị C_{max} và AUC giảm 10% ở người da đen so với người da trắng. Những khác biệt này không có ý nghĩa lâm sàng và do đó không khuyến cáo hiệu chỉnh liều.

Quá liều và cách xử trí:

Thông tin về quá liều cấp từ các thử nghiệm lâm sàng trong quá trình phát triển sản phẩm desloratadin còn hạn chế. Trong thử nghiệm dò liều, ở mức liều 10 mg và 20 mg/ngày, triệu chứng buồn ngủ đã được ghi nhận.

Liều duy nhất 45 mg đã được sử dụng trên người tình nguyện là nam giới và nữ giới khỏe mạnh trong vòng 10 ngày. Tất cả các điện tâm đồ (ECG) thu được trong nghiên cứu này được đọc trực tiếp và đã được làm mù đối với các chuyên gia tim mạch. Ở những đối tượng được điều trị bằng desloratadin, có sự tăng nhịp tim trung bình khoảng 9,2 nhịp/phút so với giả dược. Sự thay đổi khoảng QT trên điện tâm đồ (QT_C) đã quan sát thấy theo cả hai phương pháp Bazett và Fridericia.

Theo QT_C được xác định theo phương pháp Bazett, khoảng QT_C tăng 8,1 phần nghìn giây ở nhóm được điều trị bằng desloratadin so với giả dược. Không có những biến cố bất lợi có ý nghĩa lâm sàng nào được ghi nhận.

Trong trường hợp quá liều, cân nhắc những phương pháp chuẩn để loại bỏ phần thuốc chưa được hấp thu. Điều trị triệu chứng và điều trị hỗ trợ được khuyến cáo. Desloratadin và 3-hydroxydesloratadin không được thải trừ bằng thẩm tách máu.

Mức liều gây chết trên chuột là 250 mg/kg hoặc lớn hơn (phơi nhiễm ước tính của desloratadin và chất chuyển hóa 3-hydroxydesloratadin khoảng 120 lần giá trị AUC thu được trên người ở liều khuyến cáo). Liều gây chết trung bình (trung vị) của desloratadin đường uống trên chuột nhất là 353 mg/kg (phơi nhiễm ước tính của desloratadin gấp khoảng 290 lần giá trị AUC thu được trên người khi uống liều khuyến cáo hàng ngày tính theo mg/m^2). Mức liều 250 mg/kg không gây chết khi thử nghiệm trên khỉ (phơi nhiễm ước tính của desloratadin gấp khoảng 810 lần giá trị AUC thu được trên người khi uống mức liều khuyến cáo tính theo mg/m^2).

Điều kiện bảo quản: Không bảo quản ở nhiệt độ trên 30°C

Hạn dùng của thuốc: 24 tháng kể từ ngày sản xuất.

Nhà sản xuất: Sandoz Private Limited

MIDC, Plot No. 8-A/2 & 8-B, TTC Industrial Area, Kalwe Block, Navi Mumbai 400708, Ấn Độ.

Đề xa tầm tay trẻ em.

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.

Nếu cần thêm thông tin xin hỏi ý kiến bác sỹ.

Ngày duyệt nội dung tờ hướng dẫn sử dụng: 30/07/2014 (CDS Desloratadine_oral_02_2011).



TUQ. CỤC TRƯỞNG
P. TRƯỞNG PHÒNG
Nguyễn Huy Hùng