

EXOCET®

Hỗn dịch uống Fexofenadin hydroclorid 0,6% (w/v)

Đề xa tầm tay trẻ em. Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.

1. Tên thuốc: Exocet®

2. Thành phần: Mỗi lọ hỗn dịch uống có chứa:

- *Thành phần hoạt chất:* Fexofenadin hydroclorid 0,6% (w/v)
- *Thành phần tá dược:* Sucrose, dung dịch sorbitol (70%), glycerin, methylparaben, propylparaben, gôm xanthan, natri saccharin, natri citrat, acid citric monohydrat, silica khan dạng keo, simeticon, hương vị xoài (dạng lỏng), nước tinh khiết (vừa đủ).

3. Dạng bào chế: Hỗn dịch uống

- *Mô tả sản phẩm:* Hỗn dịch uống đồng nhất, sệt, không màu với hương vị xoài và không có tạp nhìn thấy được.

4. Chỉ định

Thuốc được chỉ định để làm giảm các triệu chứng liên quan đến mày đay vô căn mạn tính ở trẻ em trên 6 tháng tuổi và viêm mũi dị ứng theo mùa ở trẻ em trên 2 tuổi.

5. Liều dùng, cách dùng

- Viêm mũi dị ứng theo mùa:

Trẻ em từ 2 đến 11 tuổi: liều khuyến cáo là 30 mg (5 ml hỗn dịch uống) x 2 lần/ngày.

Trẻ em từ 12 tuổi trở lên và người lớn: liều khuyến cáo là 60 mg (10 ml hỗn dịch uống) x 2 lần/ngày, hoặc 120 mg (20 ml hỗn dịch uống) hoặc 180 mg (30 ml hỗn dịch uống) x 1 lần/ngày.

- Mày đay vô căn mạn tính:

Trẻ em từ 6 tháng tuổi đến 2 tuổi: liều khuyến cáo là 15 mg (2,5 ml hỗn dịch uống) x 2 lần/ngày.

Trẻ em từ 2 đến 11 tuổi: liều khuyến cáo là 30 mg (5 ml hỗn dịch uống) x 2 lần/ngày.

Trẻ em từ 12 tuổi trở lên và người lớn: liều khuyến cáo là 180 mg (30 ml hỗn dịch uống) x 1 lần/ngày.

Các đối tượng đặc biệt: không cần điều chỉnh liều dùng ở người cao tuổi hoặc bệnh nhân bị suy giảm chức năng gan hoặc thận.

Đường dùng: Thuốc dùng đường uống.

LẮC KỸ LỌ THUỐC TRƯỚC KHI DÙNG.

Sử dụng cốc đong có chia vạch trong hộp thuốc để lấy lượng thuốc như liều khuyến cáo.

Thuốc có thể dùng cùng hoặc không cùng với thức ăn. Không uống thuốc cùng với nước hoa quả (như bưởi, cam và táo).

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 cùng lúc 2 liều.

Không có yêu cầu gì đặc biệt về việc xử lý thuốc sau khi sử dụng.

6. Chống chỉ định

Bệnh nhân mẫn cảm với fexofenadin, terfenadin hoặc với bất kỳ thành phần tá dược nào của thuốc.

7. Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc

Không cần điều chỉnh liều dùng ở người cao tuổi hoặc bệnh nhân bị suy giảm chức năng gan hoặc thận.

Độ an toàn và hiệu quả của fexofenadin hydroclorid đối với bệnh mày đay vô căn mạn tính ở trẻ em dưới 6 tháng tuổi và viêm mũi dị ứng theo mùa ở trẻ em dưới 2 tuổi chưa được thiết lập.

Thuốc có chứa tá dược sucrose: bệnh nhân có các vấn đề di truyền hiếm gặp về không dung nạp fructose, kém hấp thu glucose-galactose hoặc thiếu hụt sucrase-isomaltase không nên dùng thuốc này.

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

Khả năng sinh sản

Trên các nghiên cứu sinh sản ở chuột, giảm cân nặng và tỷ lệ sống của chuột con đã được quan sát khi dùng terfenadin đường uống với liều ≥ 150 mg/kg, dẫn đến giá trị AUC fexofenadin tương ứng gấp khoảng 3 lần so với liều uống điều trị được khuyến cáo ở người (dựa trên liều fexofenadin hydroclorid 60 mg x 2 lần/ngày).

Phụ nữ có thai

Độc tính sinh sản của fexofenadin ở động vật được đánh giá qua việc sử dụng terfenadin. Không có dữ liệu về khả năng gây quái thai được quan sát thấy trong các nghiên cứu về sinh sản ở động vật (chuột và thỏ), khi uống liều terfenadin lên đến 300 mg/kg/ngày trong suốt quá trình hình thành cơ quan của bào thai, cao hơn tương ứng gấp 4 và 32 lần liều fexofenadin, so với mức dự đoán trong sử dụng lâm sàng. Giảm cân nặng và tỷ lệ sống của chuột con đã xảy ra khi dùng terfenadin đường uống với liều ≥ 150 mg/kg/ngày trong suốt thời kỳ mang thai và cho bú.

Không có nghiên cứu ở phụ nữ có thai về việc sử dụng đơn lẻ fexofenadin hoặc thông qua việc sử dụng terfenadin. Do đó, chỉ dùng thuốc cho phụ nữ có thai nếu lợi ích điều trị cho người mẹ vượt trội so với nguy cơ xảy ra cho thai nhi.

Phụ nữ cho con bú

Không khuyến cáo sử dụng fexofenadin cho phụ nữ cho con bú, trừ trường hợp có chỉ định của bác sĩ rằng lợi ích điều trị cho người mẹ vượt trội so với nguy cơ xảy ra cho trẻ bú mẹ. Không có dữ liệu về nồng độ thuốc trong sữa mẹ sau khi dùng fexofenadin. Tuy nhiên, khi sử dụng terfenadin cho phụ nữ cho con bú, fexofenadin được phát hiện có đi vào sữa mẹ.

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

Tuy fexofenadin ít gây buồn ngủ, nhưng vẫn cần thận trọng khi lái xe hoặc điều khiển máy móc đòi hỏi phải tỉnh táo.

10. Tương tác, tương kỵ của thuốc

• Tương tác:

Fexofenadin không chuyển hóa đáng kể qua gan, do đó fexofenadin không có khả năng tương tác với các thuốc có chuyển hóa qua gan.

Dược động học của fexofenadin hydroclorid và pseudoephedrin không bị thay đổi khi dùng đồng thời cả hai thuốc.

Dùng đồng thời fexofenadin với erythromycin hoặc ketoconazol làm tăng gấp 2 - 3 lần nồng độ fexofenadin trong huyết tương. Những thay đổi này không kèm theo các ảnh hưởng trên khoảng QT và không làm tăng bất kỳ các tác dụng không mong muốn nào so với khi dùng thuốc đơn lẻ. Fexofenadin không ảnh hưởng đến dược động học của erythromycin hoặc ketoconazol.

Các nghiên cứu trên động vật đã quan sát thấy tăng nồng độ fexofenadin trong huyết tương sau khi dùng đồng thời với erythromycin hoặc ketoconazol là do tăng hấp thu ở đường tiêu hóa và đồng thời giảm thải trừ ở mật hoặc đường tiêu hóa.

Không quan sát thấy có tương tác giữa fexofenadin và omeprazol. Tuy nhiên, sử dụng các thuốc kháng acid có chứa gel nhôm và magnesi hydroxid 15 phút trước khi dùng fexofenadin hydroclorid làm giảm sinh khả dụng, là do giảm liên kết ở đường tiêu hóa. Khuyến cáo dùng fexofenadin hydroclorid và các thuốc kháng acid có chứa nhôm và magnesi hydroxid cách nhau 2 giờ.

Nước hoa quả như bưởi, cam và táo có thể làm giảm sinh khả dụng của fexofenadin.

- 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

Tần suất gặp các tác dụng không mong muốn được phân loại như sau: rất thường gặp (ADR $\geq 1/10$); thường gặp ($1/100 \leq \text{ADR} < 1/10$); ít gặp ($1/1.000 \leq \text{ADR} < 1/100$); hiếm gặp ($1/10.000 \leq \text{ADR} < 1/1.000$); rất hiếm gặp ($\text{ADR} < 1/10.000$) và chưa rõ (chưa thể ước tính từ dữ liệu sẵn có).

Trong mỗi nhóm tần suất, các tác dụng không mong muốn được trình bày theo thứ tự mức độ nghiêm trọng giảm dần.

Trong các thử nghiệm lâm sàng có đối chứng ở trẻ em từ 6 tuổi đến 11 tuổi, phản ứng có hại được báo cáo là thường gặp nhất và được coi là ít nhất có thể liên quan đến fexofenadin hydroclorid là đau đầu. Tỷ lệ đau đầu trong dữ liệu gộp từ các thử nghiệm lâm sàng trên bệnh nhân dùng fexofenadin hydroclorid liều 30 mg (673 trẻ em) và trên bệnh nhân dùng giả dược (700 trẻ em) là 1,0%. Không có dữ liệu an toàn trên lâm sàng ở trẻ em được điều trị bằng fexofenadin hydroclorid trong thời gian dài hơn hai tuần.

Trong các thử nghiệm lâm sàng có đối chứng ở 845 trẻ em từ 6 tháng đến 5 tuổi bị viêm mũi dị ứng, 415 trẻ em được dùng liều 15 mg hoặc 30 mg fexofenadin hydroclorid (thành phần trong viên nang được phân tán lên phương tiện đưa liều) và 430 trẻ em được dùng giả dược. Không ghi nhận tác dụng không mong muốn nào ở trẻ em được điều trị với fexofenadin và dữ liệu tác dụng không mong muốn là tương tự như ở trẻ em lớn hơn và người lớn.

Các tác dụng không mong muốn sau đây đã được báo cáo trong các thử nghiệm lâm sàng ở người lớn, với tỷ lệ tương tự như đối với giả dược:

Rối loạn hệ thần kinh:

Thường gặp: đau đầu, buồn ngủ, chóng mặt.

Rối loạn ở mắt:

Chưa rõ: Nhìn mờ.

Rối loạn tiêu hóa:

Thường gặp: buồn nôn.

Rối loạn toàn thân và tại vị trí dùng thuốc:

Ít gặp: mệt mỏi.

Các tác dụng không mong muốn sau đây đã được báo cáo ở người lớn trong quá trình giám sát sau khi lưu hành thuốc trên thị trường. Tần suất của các tác dụng không mong muốn này là chưa rõ (chưa thể ước tính từ dữ liệu sẵn có):

Rối loạn hệ thống miễn dịch: phản ứng quá mẫn với các biểu hiện như phù mạch, tức ngực, khó thở, đỏ bừng mặt và phản vệ toàn thân.

Rối loạn tâm thần: mất ngủ, lo lắng, rối loạn giấc ngủ hoặc ác mộng/mơ quá mức (ác mộng).

Rối loạn ở tim: nhịp tim nhanh, đánh trống ngực.

Rối loạn tiêu hóa: tiêu chảy.

Rối loạn da và mô dưới da: phát ban, mề đay, ngứa.

12. Quá liều và cách xử trí

Triệu chứng

Không có kinh nghiệm lâm sàng về quá liều fexofenadin. Liều đơn tối đa được tiến hành trong các thử nghiệm lâm sàng là 800 mg ở 6 đối tượng khỏe mạnh. Trong một nghiên cứu đa liều, các liều 690 mg mỗi 12 giờ một lần trong 28,5 ngày được dùng cho 3 đối tượng khỏe mạnh, và trong một nghiên cứu khác cho 40 đối tượng dùng liều 400 mg mỗi 12 giờ một lần trong 6,5 ngày. Không có phản ứng có hại nào đáng kể trên lâm sàng được báo cáo trong các nghiên cứu này.

Xử trí

Trong trường hợp quá liều, phải sử dụng các biện pháp tiêu chuẩn để loại bỏ phần thuốc chưa được hấp thu ra khỏi cơ thể. Khuyến cáo điều trị triệu chứng và điều trị hỗ trợ. Thẩm tách máu không phải là một phương pháp hiệu quả để loại bỏ fexofenadin khỏi huyết tương.

13. Đặc tính dược lực học

Nhóm dược lý: Thuốc kháng histamin thế hệ 2, đối kháng thụ thể H_1 . Mã ATC: R06AX26

Cơ chế tác dụng

Fexofenadin hydroclorid là thuốc kháng H_1 không gây buồn ngủ. Fexofenadin là một chất chuyển hóa có hoạt tính dược lý của terfenadin.

Tác dụng kháng histamin của fexofenadin đã được chứng minh trong các nghiên cứu trên động vật cả *in vitro* và *in vivo*. Dùng fexofenadin đường uống cho chuột lang, chỉ ra rằng fexofenadin kháng với các dát mề đay trên da do histamin gây ra phụ thuộc vào liều dùng. Fexofenadin và terfenadin kháng tác dụng co bóp của histamin trong hồi tràng ở chuột lang trên *in vitro*. Trong mô hình này, fexofenadin cho thấy là một chất có tác dụng kháng histamin chọn lọc hơn terfenadin.

Fexofenadin ức chế co thắt phế quản do kháng nguyên gây ra nhạy cảm ở chuột lang, và ở liều cao (> 100 lần so với liều cần thiết cho hoạt tính kháng histamin), ức chế giải phóng histamin từ các tế bào mast trong phúc mạc của chuột. Thử nghiệm trên động vật, không quan sát thấy tác dụng kháng cholinergic hoặc ức chế thụ thể alpha-1-adrenergic. Các nghiên cứu về sự phân bố mô được đánh dấu phóng xạ trên chuột chỉ ra rằng fexofenadin không đi qua được hàng rào máu não.

Fexofenadin không liên quan đến các bất thường trên điện tâm đồ (ECG). Các nghiên cứu đã chỉ ra rằng fexofenadin không ảnh hưởng đến điện thế hoạt động hoặc các kênh ion (IK, ICa, INa) trong cả tế bào của chuột lang hoặc chuột sơ sinh. Fexofenadin có hiệu lực thấp hơn 583

lần so với terfenadin trong việc ức chế kênh kali liên quan đến sự tái cực tế bào cơ tim. Ngoài ra, liều fexofenadin cao hơn 10 lần so với liều terfenadin mà gây kéo dài khoảng QT_c thì không gây kéo dài khoảng QT_c ở thỏ được gây mê và ở chó còn tỉnh táo.

Các thử nghiệm lâm sàng

Một nghiên cứu về liều cấp tính leo thang đã chứng minh tác dụng kháng histamin ở liều từ 40 mg đến 800 mg, giúp ức chế nổi dát mề đay trên da và giãn mạch, với sự ức chế tối đa đạt ở mức liều 130 mg. Một nghiên cứu về liều lặp lại leo thang đã chứng minh làm tăng sự ức chế giãn mạch da với 2 lần dùng mỗi ngày, liều từ 20 mg đến 690 mg. Trong cả nghiên cứu liều cấp tính và liều lặp lại, tác dụng kháng histamin được quan sát thấy trong vòng một giờ, đạt hiệu quả tối đa trong vòng 2 - 4 giờ và kéo dài tối thiểu 12 giờ. Không có dữ liệu về sự duy trì những tác dụng này sau 28 ngày dùng thuốc.

Trong các nghiên cứu về các liều khác nhau, fexofenadin hydroclorid đã được chứng minh là làm giảm các triệu chứng của viêm mũi dị ứng theo mùa, làm giảm đáng kể tổng điểm số các triệu chứng (cộng các điểm số của từng triệu chứng hắt hơi, sổ mũi, ngứa mũi-hầu-họng, mắt đỏ-ngứa-chảy nước mắt) với liều từ 40 mg đến 240 mg x 2 lần/ngày. Trong một nghiên cứu mù đôi có đối chứng giả dược trên 208 bệnh nhân bị mề đay vô căn mạn tính, liều fexofenadin hydroclorid 180 mg và 240 mg x 1 lần/ngày trong 6 tuần cho thấy làm giảm đáng kể tổng điểm số các triệu chứng (số lượng các dát mề đay và triệu chứng ngứa).

Trong một nghiên cứu mù đôi có đối chứng giả dược trên 821 bệnh nhân bị viêm mũi dị ứng theo mùa, liều fexofenadin hydroclorid 120 mg và 180 mg x 1 lần/ngày cho thấy có hiệu quả vượt trội hơn đáng kể so với nhóm giả dược trong việc làm giảm các triệu chứng của viêm mũi dị ứng theo mùa sau 24 giờ, bao gồm hắt hơi, sổ mũi, ngứa mũi-hầu-họng, mắt đỏ-ngứa-chảy nước mắt và nghẹt mũi. Không có sự khác biệt có ý nghĩa về hiệu quả giữa 2 liều fexofenadin, tuy nhiên, liều 180 mg có thể giảm tổng điểm các triệu chứng nhiều hơn.

Tỷ lệ buồn ngủ trong các thử nghiệm lâm sàng có đối chứng ở bệnh nhân viêm mũi dị ứng theo mùa được điều trị bằng fexofenadin thì tương tự với nhóm giả dược. Sự thay đổi liều dùng không liên quan đến sự tăng cơn buồn ngủ.

Ảnh hưởng của fexofenadin trên khoảng QT_c đã được tiến hành trong nhiều nghiên cứu với liều lên đến 800 mg/ngày. Không ghi nhận sự khác biệt đáng kể về khoảng QT_c giữa nhóm bệnh nhân dùng fexofenadin và nhóm giả dược. Tương tự, không ghi nhận sự khác biệt đáng kể khi thay đổi liều liên quan đến các thông số điện tâm đồ khác ở bệnh nhân dùng fexofenadin và nhóm giả dược.

Ngoài ra, không ghi nhận sự thay đổi đáng kể về khoảng QT_c ở các nghiên cứu dài hạn trên những người khỏe mạnh dùng fexofenadin hydroclorid 60 mg x 2 lần/ngày trong 6 tháng và 240 mg x 1 lần/ngày trong 12 tháng, khi so sánh với nhóm giả dược.

14. Đặc tính dược động học

Hấp thu

Fexofenadin hydroclorid được hấp thu nhanh vào cơ thể sau khi uống, với T_{max} là khoảng 1 - 3 giờ sau khi uống. Sau khi dùng một liều đơn 60 mg đường uống cho người tình nguyện khỏe mạnh, fexofenadin hydroclorid được hấp thu nhanh chóng với C_{max} trung bình là 209 ng/ml. Sau khi uống các liều đơn 120 mg và 180 mg fexofenadin hydroclorid, giá trị C_{max} trung bình tương ứng là khoảng 427 ng/ml và 494 ng/ml.

Sinh khả dụng tuyệt đối khi dùng fexofenadin hydroclorid được ước tính là 33%. Dùng cùng với thức ăn không có ảnh hưởng đáng kể về mặt lâm sàng đối với sự hấp thu của fexofenadin hydroclorid.

Dược động học của fexofenadin đơn liều và đa liều thì tuyến tính với liều uống lên đến 120 mg dùng 2 lần mỗi ngày. Liều 240 mg dùng 2 lần mỗi ngày làm tăng nhẹ (8,8%) giá trị ổn định của diện tích dưới đường cong, điều này cho thấy dược động học của fexofenadin trên thực tế thì tuyến tính với liều hàng ngày từ 40 mg đến 240 mg.

Phân bố

Fexofenadin liên kết 60% đến 70% với protein huyết tương.

Chuyển hóa và thải trừ

Fexofenadin trải qua sự chuyển hóa không đáng kể. Sau khi uống một liều đơn 60 mg được đánh dấu phóng xạ, khoảng 80% tổng liều [^{14}C]-fexofenadin được thải trừ qua phân và 11% tổng liều được thải trừ qua nước tiểu.

Nồng độ fexofenadin trong huyết tương giảm theo hàm số mũ với thời gian bán thải trung bình khoảng từ 14 đến 15 giờ sau khi dùng đa liều.

Trên các đối tượng khác

Dược động học của fexofenadin ở bệnh nhân viêm mũi dị ứng theo mùa và mày đay mạn tính tương tự như ở người khỏe mạnh.

Các nghiên cứu chỉ ra rằng nữ giới có thể có nồng độ thuốc trong huyết tương cao hơn nam giới, tuy nhiên, không có báo cáo về sự khác biệt trong hiệu quả hoặc tần suất các tác dụng không mong muốn.

Bệnh nhân cao tuổi, bệnh nhân suy gan và bệnh nhân bị bệnh tim tiếp xúc với fexofenadin bởi việc dùng terfenadin cho thấy không có sự khác biệt có ý nghĩa về các thông số dược động học của fexofenadin so với người khỏe mạnh. Mặc dù nồng độ đỉnh trong huyết tương và thời gian bán thải tăng lần lượt là 68% và 15% ở bệnh nhân cao tuổi, và 54% và 19% ở bệnh nhân bị bệnh thận, bất kể ở mức độ bệnh nào, thì các thông số này đều nằm ở khoảng nồng độ huyết tương có thể dung nạp được trong các thử nghiệm khác nhau ở liều ngắn hạn.

Dược động học của fexofenadin ở trẻ em và người lớn là tương tự nhau, bao gồm $T_{\max}$, độ thanh thải (hiệu chỉnh theo diện tích bề mặt cơ thể), $t_{1/2}$ và thể tích phân bố, vì fexofenadin trải qua sự chuyển hóa không đáng kể, với 80% liều dùng được thải trừ qua phân dưới dạng không biến đổi. Ngược lại, các chất đối kháng thụ thể H_1 khác bị chuyển hóa nhiều qua hệ thống cytochrom P450 ở gan, thường có thời gian bán thải ở trẻ em ngắn hơn so với ở người lớn.

Ở trẻ em, các nghiên cứu chỉ ra rằng 30 hoặc 60 mg fexofenadin có thể ức chế hoạt động của histamin bao gồm cả các dát mày đay và giãn mạch trong vòng 1 đến 2 giờ, với cả hai liều đều tạo ra sự ức chế tối đa trung bình tương tự nhau.

Liều 5 ml hỗn dịch uống (chứa 30 mg fexofenadin hydroclorid) thì tương đương sinh học với liều viên nén 30 mg fexofenadin hydroclorid. Sau khi uống liều 30 mg hỗn dịch uống fexofenadin hydroclorid ở người lớn khỏe mạnh, $C_{\max}$ trung bình là 118,0 ng/ml và đạt được sau khoảng 1 giờ.

15. Quy cách đóng gói

Hộp 1 lọ chứa 50 ml hỗn dịch uống.

16. Điều kiện bảo quản

Bảo quản thuốc ở nhiệt độ dưới 30°C.

17. Hạn dùng

24 tháng kể từ ngày sản xuất. Sau khi mở nắp, chỉ dùng thuốc trong vòng 14 ngày.

18. Tiêu chuẩn chất lượng

Nhà sản xuất.

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

Delta Pharma Limited

Tarakandi, Pakundia, Kishoreganj, Bangladesh.

