

25/10/18 BS



BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC
ĐÃ PHÊ DUYỆT

Lần đầu: 29/10/2018

100% Real Size



Rx Thuốc bán theo đơn

FEXODEX 60

Fexofenadin hydrochlorid 60mg

Thành phần:

Dược chất: Fexofenadin hydrochlorid: 60mg

Tá dược: Cellulose vi tinh thể, mannitol, croscarmellose natri, silica keo khan, magnesi stearat, opadry màu hồng (00A94480 IH), hypromellose (HPMC E-5), macrogols (PEG-6000).

Dược lực học:

Fexofenadin là chất chuyển hóa chính của terfenadin ở người và phần lớn chịu trách nhiệm về hiệu quả kháng histamin của terfenadin dùng đường uống.

Tác dụng kháng histamin của fexofenadin đã được chứng minh ở động vật trong cả *in vitro* và *in vivo*. Fexofenadin uống dùng cho chuột lang cho thấy rằng fexofenadin đối kháng với histamin gây ra mày đay và phụ thuộc vào mức liều. Những tác động kháng histamin của fexofenadin và terfenadin cũng được đánh giá ở hồi tràng chuột lang bị cô lập trong ống nghiệm. Cả hai loại thuốc đều có tác dụng đối kháng tác dụng của histamin, tuy nhiên, fexofenadin được cho là có tác dụng đối kháng histamin chọn lọc hơn terfenadin.

Fexofenadin ức chế kháng nguyên gây ra co thắt phế quản ở chuột lang đã được gây nhạy cảm và liều cao ức chế phóng thích histamin từ tế bào mast màng bụng của chuột.

Ở động vật thí nghiệm, không quan sát thấy có xuất hiện tác dụng kháng cholinergic hoặc ức chế receptor alpha-1-adrenergic. Nghiên cứu phân phối mô bằng đồng vị phóng xạ ở chuột cho thấy fexofenadin không qua được hàng rào máu não.

Fexofenadin không liên quan đáng kể đến bất thường điện tâm đồ. Nghiên cứu cho thấy fexofenadin không ảnh hưởng đến khả năng hoạt động và dòng ion vận chuyển (I, K, Ca, Na) ở chuột lang hoặc tế bào cơ chuột sơ sinh. Tác dụng phong bế làm chậm kênh kali chính lưu vô tính từ tim người của fexofenadin yếu hơn 583 lần so với terfenadin.

Liều gây kéo dài khoảng QT của fexofenadin lớn hơn mười lần liều terfenadin, không gây kéo dài khoảng QT ở thỏ đã gây tê, chó còn ý thức.

Một nghiên cứu liều cấp tính bậc thang đã chứng minh hoạt động kháng histamin qua mày đay da và ức chế phản ứng ban đỏ ở liều từ 10 đến 800mg, với sự ức chế tối đa đạt đến một trạng thái ổn định ở mức liều 130mg. Một nghiên cứu bậc thang liều lặp lại chứng minh tác dụng tăng ức chế phản ứng ban đỏ với liều hai lần mỗi ngày từ 20 đến 690mg. Trong cả hai nghiên cứu cấp tính và liều lặp lại tác dụng kháng histamin đã được quan sát trong vòng một giờ, đạt hiệu quả tối đa trong vòng 2-4 giờ và kéo dài tối thiểu là 12 giờ. Không có bằng chứng về khả năng chịu các tác dụng sau 28 ngày dùng thuốc. Trong các nghiên cứu với mức liều khác nhau, fexofenadin hydrochlorid đã chỉ ra khả năng làm giảm các triệu chứng của viêm mũi dị ứng theo mùa, giảm đáng kể tổng số điểm triệu chứng (bao gồm cả điểm số cho nghẹt mũi, hắt hơi, chảy nước mũi, ngứa mũi, vòm miệng và / hoặc cổ họng, và ngứa, chảy nước mắt, đỏ mắt) với khoảng liều từ 40 đến 240mg, hai lần mỗi ngày.

Với mức liều 60mg, hai lần mỗi ngày được xác định là liều tối ưu như làm giảm các triệu chứng bệnh nặng tương tự như khoảng liều từ 40-240mg, liều 60mg có một khởi đầu tác dụng nhanh hơn so với liều 40mg. Giảm đáng kể các triệu chứng đã được quan sát trong một giờ sau khi dùng liều 60mg fexofenadin hydrochlorid.

Khởi đầu tác dụng tương tự với mức liều từ 60 – 240mg.

Handwritten signature

Trong các nghiên cứu lâm sàng có kiểm soát, fexofenadin hydrochlorid 120mg, mỗi ngày một lần được chỉ ra đã làm giảm các triệu chứng của viêm mũi dị ứng theo mùa, giảm đáng kể tổng số điểm triệu chứng (bao gồm cả điểm số cho nghẹt mũi, hắt hơi, chảy nước mũi, ngứa mũi, vòm miệng và / hoặc cổ họng, và ngứa mắt, chảy nước mắt, mắt đỏ).

Tỷ lệ buồn ngủ trong các thử nghiệm lâm sàng có kiểm soát về viêm mũi dị ứng theo mùa là tương tự khi so sánh bệnh nhân điều trị với fexofenadin hydrochlorid (1,3%) và giả dược (0,9%). Không có sự gia tăng buồn ngủ liên quan đến liều. Những tác dụng của fexofenadin trên khoảng QT đã được nghiên cứu trong một loạt các nghiên cứu ở liều lên đến 800mg/ngày. Không có khác biệt có ý nghĩa thống kê trong khoảng QT giữa bệnh nhân dùng fexofenadin hydrochlorid và bệnh nhân dùng giả dược. Tương tự như vậy, không có sự khác biệt đáng kể các thông số điện tâm đồ khi sử dụng giả dược và điều trị bằng fexofenadin hydrochlorid.

Nghiên cứu sự tương tác liên quan đến erythromycin và ketoconazol chứng minh rằng, mặc dù AUC huyết tương của fexofenadin tăng khoảng 2-3 lần, không có tác động đáng kể trên điện tâm đồ, cũng không có bất kỳ ảnh hưởng nào trên tần suất tác dụng phụ. Những thay đổi về nồng độ thuốc trong huyết tương vẫn nằm trong phạm vi của nồng độ đạt được trong các thử nghiệm lâm sàng được kiểm soát tốt và đầy đủ.

Thời gian nghiên cứu lâm sàng trình bày các đánh giá giới hạn trong hai tuần, tuy nhiên, các nghiên cứu sử dụng thuốc dài hạn đang được tiến hành.

Dược động học

Fexofenadin hydrochlorid được hấp thu nhanh sau khi uống. T_{max} đạt được trong khoảng 1-3 giờ sau khi uống. C_{max} trung bình đạt được khoảng 142ng/mL sau khi uống liều 60mg, khoảng 289ng/mL sau khi uống liều 120mg và khoảng 494ng/mL sau khi uống liều 180mg.

Ở những bệnh nhân viêm mũi dị ứng từ 7-12 tuổi, so sánh nghiên cứu cắt ngang chỉ ra rằng AUC của fexofenadin sau khi uống liều 60mg lớn hơn 56% so với người trưởng thành khỏe mạnh dùng liều tương tự. Ngoài ra, độ thanh thải fexofenadin ở trẻ em đã được xác định là thấp hơn khoảng 40% so với ở người lớn. Dự kiến trong trường hợp này, mức liều 30mg/lần, hai lần mỗi ngày ở trẻ em sẽ cung cấp nồng độ fexofenadin trong huyết tương cho tác dụng tương tự như ở người lớn. Với liều uống 15 mg fexofenadin ở trẻ em từ 6 đến 23 tháng, và liều 30 mg ở trẻ em 2-11 tuổi, nồng độ thuốc tìm thấy có thể được so sánh là tương ứng với khi dùng liều uống 60mg cho người lớn.

Sinh khả dụng tuyệt đối của fexofenadin hydrochlorid theo đường uống được tính toán là 33%. Khoảng 60-75% fexofenadin liên kết với protein huyết tương ở người khỏe mạnh. Fexofenadin bị chuyển hóa không đáng kể. Sự hấp thu fexofenadin không bị thay đổi đáng kể bởi thức ăn.

Sau khi uống một liều 60mg duy nhất trong ngày, 80% và 11,5% tổng liều fexofenadin được đào thải tương ứng qua phân và nước tiểu. Sau khi uống đa liều, thời gian bán thải của fexofenadin là 11-16 giờ. Con đường thải trừ chính của fexofenadin được cho là bài tiết qua mật trong khi có đến 10% liều dùng được bài tiết ở dạng không đổi qua nước tiểu.

Dược động học khi sử dụng đơn liều và đa liều fexofenadin là tuyến tính giữa mức liều 20mg và 120mg. Một liều 240mg/lần, hai lần mỗi ngày tạo ra tỷ lệ tăng thêm AUC ổn định lớn hơn (8,8%).

Dược động học của fexofenadin ở những bệnh nhân viêm mũi dị ứng theo mùa cũng tương tự như ở người khỏe mạnh. Một nghiên cứu chỉ ra rằng ở phụ nữ có thể tìm thấy nồng độ thuốc

MAZ

cao hơn so với nam giới, tuy nhiên, không có bất kỳ sự khác biệt nào về an toàn hay hiệu quả. Ở những bệnh nhân lớn tuổi, bệnh nhân suy gan và bệnh nhân bị bệnh tim nồng độ tìm thấy của fexofenadin do uống terfenadin cho thấy không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê các thông số dược động học cho fexofenadin so với người khỏe mạnh. Mặc dù nồng độ đỉnh trong huyết tương và thời gian bán thải đã tăng 68% và 15% tương ứng ở những bệnh nhân lớn tuổi, 54% và 19% tương ứng ở bệnh nhân bệnh thận không phân biệt độ nặng của bệnh, mức nồng độ này vẫn trong phạm vi của nồng độ hiển thị thuốc được dung nạp tốt trong các thử nghiệm tính an toàn và hiệu quả được kiểm soát tốt và đầy đủ.

Dữ liệu an toàn tiền lâm sàng

Chó dung nạp 450 mg / kg, uống hai lần mỗi ngày trong 6 tháng cho thấy không có độc tính khác ngoài thỉnh thoảng bị nôn. Ngoài ra, trong các nghiên cứu sử dụng liều duy nhất trên chó và động vật gặm nhấm, không có mối liên quan điều trị đến tổng kết quả quan sát được sau khi khám nghiệm tử thi. Nghiên cứu phân phối mô bằng đồng vị phóng xạ ở chuột cho thấy fexofenadin không qua được hàng rào máu não. Fexofenadin hydrochlorid được tìm thấy là không gây đột biến khác nhau trong ống nghiệm và trong các thử nghiệm đột biến cơ thể. Khả năng gây ung thư của fexofenadin hydrochlorid được đánh giá bằng các nghiên cứu sử dụng terfenadin với sự hỗ trợ các nghiên cứu dược động học thể hiện nồng độ tìm thấy của fexofenadin hydrochlorid (thông qua các giá trị AUC huyết tương). Không có bằng chứng gây ung thư đã được quan sát thấy ở chuột cho terfenadin (lên đến 150 mg / kg / ngày). Trong một nghiên cứu độc tính sinh sản ở chuột, fexofenadin hydrochlorid không làm giảm khả năng sinh sản, không gây quái thai và không làm ảnh hưởng đến phát triển của con trước hoặc sau khi sinh.

Chỉ định

Giảm các triệu chứng liên quan đến viêm mũi dị ứng theo mùa và viêm mũi dị ứng ở người lớn và trẻ em từ 2 tuổi trở lên.

Giảm các triệu chứng của mày đay ở người lớn và trẻ em từ 6 tháng tuổi trở lên.

Liều dùng và cách dùng

Nhi khoa: viêm mũi dị ứng theo mùa và viêm mũi dị ứng.

Trẻ từ 2 đến 11 tuổi: 30mg/lần, ngày 2 lần, khi cần thiết.

Nổi mề đay:

Trẻ em từ 6 đến 23 tháng: 15 mg/lần, hai lần mỗi ngày, khi cần thiết.

Trẻ từ 2 đến 11 tuổi: 30mg/lần, ngày 2 lần, khi cần thiết.

Người lớn và trẻ em trên 12 tuổi:

Viêm mũi dị ứng: 60mg/lần, 2 lần một ngày, khi cần thiết.

Viêm mũi dị ứng theo mùa: 120mg hoặc 180mg/lần, ngày một lần, khi cần thiết.

Nổi mề đay: 180mg/lần, ngày một lần, khi cần thiết.

Trẻ em: tính hiệu quả và an toàn của Fexodex chưa được thiết lập ở trẻ em dưới 2 tuổi cho điều trị viêm mũi dị ứng theo mùa và dưới 6 tháng tuổi cho điều trị mày đay.

Nghiên cứu ở nhóm bệnh nhân có nguy cơ đặc biệt (người cao tuổi, suy gan, suy thận) đã chỉ ra rằng không cần thiết phải điều chỉnh liều của fexofenadin hydrochlorid ở những bệnh nhân này.

Chống chỉ định

Chống chỉ định ở bệnh nhân có tiền sử quá mẫn với fexofenadin hoặc bất kỳ thành phần nào của thuốc.

MTZ

Cảnh báo đặc biệt và thận trọng khi sử dụng:

Người cao tuổi bị suy gan và bệnh nhân bị bệnh tim tiếp xúc với fexofenadin thông qua uống terfenadin cho thấy không có sự khác biệt ý nghĩa thống kê các thông số dược động học của fexofenadin so với những thông số dược động học ở người khỏe mạnh.

Như với hầu hết các loại thuốc mới chỉ có một số lượng hạn chế các dữ liệu nghiên cứu về sử dụng thuốc ở các bệnh nhân lớn tuổi, bệnh nhân bị suy giảm chức năng thận hoặc gan. Fexofenadin hydrochlorid nên dùng cẩn thận trong các nhóm bệnh nhân đặc biệt này.

Ung thư, đột biến, giảm khả năng sinh sản: khả năng gây ung thư của fexofenadin được đánh giá bằng các nghiên cứu sử dụng terfenadin với sự hỗ trợ của các nghiên cứu dược động học thể hiện nồng độ tìm thấy của fexofenadin (thông qua các giá trị AUC huyết tương). Quan sát ở chuột có sử dụng terfenadin, không thấy có bằng chứng gây ung thư.

Không tìm thấy fexofenadin gây đột biến cơ thể khác nhau trong các thử nghiệm *in vitro* và *in vivo*.

Tương tác thuốc

Fexofenadin không chuyển hóa ở gan, nó hầu như không tương tác với các thuốc bị chuyển hóa qua gan.

Nghiên cứu sự tương tác với erythromycin và ketoconazol đã chỉ ra rằng mặc dù nồng độ fexofenadin tăng lên gấp 2-3 lần, không có sự thay đổi khoảng QT và không có thay đổi tỷ lệ của bất kỳ tác dụng phụ nào. Nồng độ fexofenadin thực nghiệm ở từng cá nhân riêng biệt trong các nghiên cứu tương tác cũng nằm trong phạm vi thực nghiệm trong nghiên cứu khả năng chịu liều cấp tính và mãn tính.

Nghiên cứu ở động vật đã chỉ ra rằng sự gia tăng nồng độ fexofenadin quan sát được sau khi sử dụng đồng thời với erythromycin hoặc ketoconazol dường như là do sự gia tăng hấp thu qua đường tiêu hóa và giảm bài tiết qua mật hoặc qua đường tiêu hóa tương ứng.

Không có sự tương tác giữa fexofenadin và omeprazol được quan sát thấy. Tuy nhiên, khi uống các thuốc kháng acid có chứa nhôm và magiê hydroxid 15 phút trước khi uống fexofenadin hydrochlorid đã gây giảm sinh khả dụng, có thể do liên kết của chúng với đường tiêu hóa. Khuyến cáo nên uống fexofenadin hydrochlorid và các thuốc kháng acid chứa nhôm và magiê hydroxid cách nhau 2 giờ.

Sử dụng ở phụ nữ có thai và cho con bú

Phân loại B2: Độc tính sinh sản của fexofenadin ở động vật được đánh giá thông qua việc tiếp xúc với terfenadin. Dữ liệu từ các nghiên cứu dược động học hỗ trợ chỉ ra mức nồng độ tìm thấy của fexofenadin chứng minh rằng những nghiên cứu có liên quan đến việc đánh giá của fexofenadin hydrochlorid. Không có bằng chứng gây quái thai được quan sát thấy trong các nghiên cứu sinh sản ở động vật (chuột và thỏ) khi terfenadin đã được uống với liều lên đến 300mg/kg/ngày khắp các cơ quan với mức nồng độ tương ứng của fexofenadin tìm thấy cao hơn 4 - 32 lần so với những dự đoán trong sử dụng lâm sàng. Không có ảnh hưởng trên khả năng sinh sản của nam hay nữ hoặc sự phát triển trước hoặc sau khi sinh đã được quan sát trong các nghiên cứu ở động vật sử dụng terfenadin tại mức liều không gây độc với cơ thể mẹ.

Chưa có nghiên cứu ở phụ nữ mang thai tiếp xúc với fexofenadin hydrochlorid hoặc do uống terfenadin. Như với các thuốc khác, fexofenadin chỉ nên được sử dụng trong khi mang thai nếu lợi ích cao hơn rủi ro cho thai nhi. Chưa có nghiên cứu của fexofenadin ở phụ nữ cho con bú. Fexofenadin không được khuyến cáo sử dụng cho phụ nữ cho con bú và chỉ nên được sử

ms

dụng nếu có chỉ định của bác sĩ, và lợi ích vượt quá các nguy cơ tiềm ẩn đối với trẻ sơ sinh. Không có dữ liệu về hàm lượng trong sữa mẹ của fexofenadin hydrochlorid sau khi uống. Tuy nhiên, khi các bà mẹ cho con bú uống terfenadin, đã tìm thấy fexofenadin có trong sữa mẹ.

Sự tiếp xúc của chuột với fexofenadin và terfenadin thông qua việc uống terfenadin ở liều 150 và 300mg/kg/ngày ở đối tượng mang thai và cho con bú (mức nồng độ tìm thấy tương ứng (AUC) cao hơn khoảng 3 - 6 lần so với dự đoán trong sử dụng lâm sàng) gây giảm tăng cân nặng và sự sống còn của chuột con. Những rủi ro tương đối của các tác dụng từ terfenadin hoặc fexofenadin thì chưa được biết đến. Tác dụng trên chuột con chỉ tiếp xúc với fexofenadin trong thời gian bú mẹ vẫn chưa được biết đến.

Ảnh hưởng trên khả năng lái xe và 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 tinh táo.

Tác dụng không mong muốn

Trong các nghiên cứu lâm sàng có kiểm soát, tỉ lệ gặp các tác dụng không mong muốn ở nhóm người bệnh dùng fexofenadin tương tự nhóm dùng placebo. Các tác dụng không mong muốn của thuốc không bị ảnh hưởng bởi liều dùng, tuổi, giới và chủng tộc của bệnh nhân.

Thường gặp, ADR > 1/100

Thần kinh: buồn ngủ, mệt mỏi, đau đầu, mất ngủ, chóng mặt.

Tiêu hóa: buồn nôn, khó tiêu.

Khác: nhiễm virus (cảm, cúm), đau bụng kinh, nhiễm khuẩn hô hấp trên, ngứa họng, ho, sốt, viêm tai giữa, viêm xoang, đau lưng.

Ít gặp, $1/1000 < ADR < 1/100$

Thần kinh: sợ hãi, rối loạn giấc ngủ, ác mộng.

Tiêu hóa: khô miệng, đau bụng.

Hiếm gặp: ADR < 1/1000

Da: ban, mề đay, ngứa.

Phản ứng quá mẫn: phù mạch, tức ngực, khó thở, đỏ bừng, choáng phản vệ.

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

Quá liều và cách xử trí

Hầu hết các báo cáo về quá liều của fexofenadin hydrochlorid còn chứa hạn chế các thông tin.

Tuy nhiên, chóng mặt, buồn ngủ và khô miệng đã được báo cáo. Khi nghiên cứu ở người khỏe mạnh, cho uống liều duy nhất trong ngày lên đến 800mg và liều lên đến 690mg, hai lần mỗi ngày trong vòng 1 tháng, không thấy tăng các tác dụng phụ đáng kể về mặt lâm sàng.

Các triệu chứng lâm sàng của độc tính và các ảnh hưởng đến trọng lượng cơ thể hoặc lượng tiêu thụ thực phẩm không được quan sát thấy trong các nghiên cứu độc tính cấp tính ở một số loài động vật dùng fexofenadin đường uống với liều 2,000 mg / kg.

Nên sử dụng các biện pháp chuẩn để loại bỏ lượng thuốc còn lại chưa được hấp thu.

Cần có biện pháp điều trị triệu chứng và điều trị hỗ trợ. Thăm phân máu không loại bỏ được fexofenadin ra khỏi huyết tương. Liều dung nạp tối đa fexofenadin hydrochlorid chưa được thiết lập.

Bảo quản: Bảo quản ở nhiệt độ dưới 30°C

Hạn dùng: 24 tháng kể từ ngày sản xuất.

Quy cách đóng gói: Hộp 1 vỉ x 10 viên

Handwritten signature

Tiêu chuẩn sản xuất: Nhà sản xuất

Thuốc này chỉ dùng theo sự kê đơn của bác sĩ

Để thuốc xa tầm tay trẻ em.

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

Nếu cần thêm thông tin xin hỏi ý kiến bác sĩ

Sản xuất bởi:

MEDREICH LIMITED,

Survey No: 4/3, Avalahalli, Anjanapura Post, Off Kanakapura Road, Bangalore – 560062, Ấn Độ.



TUQ.CỤC TRƯỞNG
P.TRƯỞNG PHÒNG
Phạm Thị Vân Hạnh

ATED ★

MAZ

27

3

4

5

