https://trungtamthuoc.com/

HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

Rx TIPHACIN

Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc.

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.

Để xa tầm tay trẻ em.

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

Không dùng thuốc khi đã quá hạn dùng ghi trên nhãn.

1/- **Thành phần công thức thuốc:** Công thức cho 1 viên nén:

Thành phần hoạt chất:

Ebastin 20 mg

Thành phần tá dược:

Croscarmellose natri, Sepitrap 80, Lactose, Tinh bột mì, Povidon K30, Bột Talc, Magnesi stearat, Colloidal silicon dioxid vừa đủ 1 viên.

2/- **Dạng bào chế:** Viên nén tròn màu trắng, một mặt có khắc vạch ngang, một mặt trơn, thành và cạnh viên lành lặn.

3/- **Chỉ định:**

Điều trị các triệu chứng viêm mũi dị ứng và viêm kết mạc dị ứng theo mùa và quanh năm.

4/- **Cách dùng, liều dùng:**

Cách dùng: Dùng đường uống.

Liều dùng:

Để điều trị các triệu chứng viêm mũi dị ứng nghiêm trọng uống, 20mg x 1 lần/ngày. Trong những trường hợp ít nghiêm trọng hơn và phải điều trị kéo dài, nên dùng liều 10mg x 1 lần/ngày.

Đối tượng đặc biệt: Viên nén Tiphacin chỉ dùng cho người lớn và trẻ em trên 12 tuổi. Không cần điều chỉnh liều đối với bệnh nhân suy thận nhẹ, trung bình hoặc nặng hoặc suy gan nhẹ đến trung bình. Chưa có kinh nghiệm với liều trên 10mg ở bệnh nhân suy gan nặng, do đó không nên vượt quá liều 10mg ở bệnh nhân suy gan nặng. Việc điều trị có thể tiếp tục cho đến khi các triệu chứng mất đi.

5/- **Chống chỉ định:**

Quá mẫn với ebastin hoặc với bất kỳ thành phần tá dược nào của thuốc.

Viên nén Tiphacin bị chống chỉ định ở những bệnh nhân suy gan nặng.

Trẻ em dưới 12 tuổi.

6/- **Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc:**

Bởi vì việc sử dụng đồng thời ebastin với các thuốc kháng nấm nhóm imidazol như ketoconazol và itraconazol, các thuốc kháng sinh nhóm macrolid như erythromycin, hoặc các thuốc kháng lao như rifampicin có thể gây ra tương tác dược động học (xem phần *Tương tác, tương kỵ của thuốc*), nên thận trọng khi kê đơn ebastin cho những bệnh nhân sử dụng các thuốc thuộc các nhóm này.

Ebastin nên được sử dụng thận trọng ở bệnh nhân suy gan (xem phần *Cách dùng, liều dùng; Chống chỉ định và Đặc tính dược động học*).

Thuốc này chứa lactose. Bệnh nhân có vấn đề về di truyền hiếm gặp là không dung nạp được galactose, thiếu men lactase hoặc khó hấp thu glucose-galactose không nên dùng thuốc này.

https://trungtamthuoc.com/

Thuốc này chứa tinh bột mì. Tinh bột mì có thể chứa gluten nhưng chỉ với một lượng rất nhỏ, do đó để coi là an toàn cho bệnh nhân mắc bệnh coeliac, bệnh nhân dị ứng với tinh bột mì (khác với bệnh coeliac) không nên dùng thuốc này.

7/- **Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai và cho con bú:**

Mang thai

Dữ liệu về việc sử dụng ebastin ở phụ nữ mang thai còn hạn chế. Các nghiên cứu trên động vật không chỉ ra tác động có hại trực tiếp hoặc gián tiếp lên chức năng sinh sản. Như một biện pháp phòng ngừa, nên tránh sử dụng ebastin trong suốt quá trình mang thai.

Cho con bú

Người ta không biết liệu ebastin có bài tiết qua sữa mẹ hay không. Ebastin và chất chuyển hóa chính của nó, carebastin liên kết với protein cao (> 97%), cho thấy thuốc không bài tiết qua sữa mẹ.

Như một biện pháp phòng ngừa, nên tránh sử dụng ebastin trong suốt quá trình cho con bú.

Khả năng sinh sản

Chưa có dữ liệu về ảnh hưởng của ebastin đối với khả năng sinh sản của con người.

8/- **Ảnh hưởng của thuốc lên khả năng lái xe, vận hành máy móc:**

Ở người, các chức năng tâm thần vận động đã được nghiên cứu rộng rãi và không phát hiện ảnh hưởng nào. Tiphacin không làm suy giảm khả năng lái xe hoặc sử dụng máy móc ở liều điều trị khuyến cáo. Tuy nhiên, những người nhạy cảm có thể phản ứng bất thường với ebastin, vì vậy nên kiểm tra phản ứng với thuốc của từng cá nhân trước khi lái xe hoặc thực hiện các hoạt động phức tạp: buồn ngủ hoặc chóng mặt có thể xảy ra (xem phần *Tác dụng không mong muốn của thuốc*).

9/- **Tương tác, tương kỵ của thuốc:**

Việc sử dụng đồng thời ebastin với ketoconazol hoặc erythromycin làm tăng nồng độ ebastin trong huyết tương và tăng nồng độ carebastin ở mức độ thấp hơn. Điều này có liên quan đến việc kéo dài một khoảng nhỏ QTc, nhưng điều này không có ý nghĩa về mặt lâm sàng.

Tuy nhiên, giống như các thuốc kháng histamin không có tác dụng an thần khác, nên sử dụng ebastin thận trọng ở những bệnh nhân đang dùng các loại thuốc được biết là kéo dài khoảng QTc. Các loại thuốc này bao gồm thuốc chống loạn nhịp tim loại I và III, thuốc chống trầm cảm ba vòng, thuốc an thần và/hoặc thuốc ức chế hệ enzym CYP3A4. Thuốc ức chế hệ enzym CYP3A4 bao gồm thuốc kháng nấm nhóm azol như ketoconazol và itraconazol và thuốc kháng sinh macrolid như erythromycin (xem phần *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*).

Đã ghi nhận các tương tác dược động học khi ebastin được dùng chung với rifampicin. Những tương tác này làm giảm nồng độ của ebastin trong huyết tương và giảm tác dụng kháng histamin của nó.

Không có tương tác nào đã được báo cáo giữa ebastin và theophylin, warfarin, cimetidin, diazepam và rượu.

Uống ebastin cùng với thức ăn không làm thay đổi hiệu quả lâm sàng của thuốc.

10/- **Tác dụng không mong muốn của thuốc:**

Trong một phân tích tổng hợp các thử nghiệm lâm sàng có đối chứng với giả dược trong đó 5.708 bệnh nhân được dùng ebastin, các tác dụng không mong muốn thường được báo cáo là nhức đầu, khô miệng và buồn ngủ.

Các tác dụng không mong muốn được báo cáo trong các thử nghiệm lâm sàng ở trẻ em (n = 460) tương tự như ở người lớn.

Bảng dưới đây liệt kê các phản ứng phụ từ các thử nghiệm lâm sàng và kinh nghiệm hậu

https://trungtamthuoc.com/

mãi: rất thường gặp (≥ 1/10); thường gặp (≥ 1/100, < 1/10); không thường gặp (≥ 1/1.000, < 1/100); hiếm gặp (≥ 1/10.000, < 1/1.000); rất hiếm gặp (< 1/10.000), chưa biết (không thể ước tính từ dữ liệu sẵn có).

Hệ cơ quan	Rất thường gặp	Thường gặp	Hiếm gặp	Chưa biết
Hệ miễn dịch			Phản ứng quá mẫn (như phản ứng phản vệ, phù mạch)	
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng				Tăng cảm giác thèm ăn
Rối loạn tâm thần			Lo lắng, mất ngủ	
Hệ thần kinh	Đau đầu	Buồn ngủ	Chóng mặt, rối loạn cảm giác, vị giác	
Tim			Đánh trống ngực, nhịp tim nhanh	
Hệ tiêu hóa		Khô miệng	Đau bụng, nôn, buồn nôn, khó tiêu	
Gan và mật			Viêm gan, ứ mật, xét nghiệm chức năng gan bất thường (tăng transaminase, gamma GT, phosphat kiềm và bilirubin)	
Rối loạn da và mô dưới da			Nổi mày day, phát ban, viêm da	
Bộ phận sinh dục và tuyến vú			Rối loạn kinh nguyệt	
Rối loạn toàn thân và tại vị trí điều trị			Sưng, suy nhược	
Nghiên cứu				Tăng cân

11/- <u>Quá liều và cách xử trí:</u>

Các nghiên cứu thử nghiệm ở liều cao không cho thấy dấu hiệu hoặc triệu chứng lâm sàng liên quan đến liều 100mg x 1 lần/ngày. Không có thuốc giải độc cho ebastin. Kinh nghiệm khi sử dụng liều trên 100mg còn hạn chế.

Triệu chứng: có thể bị nhức đầu, buồn ngủ và có khả năng hôn mê ở liều rất cao. Khô miệng, có khả năng bị giãn đồng tử. Có thể bị nhịp tim nhanh, giãn mạch, hạ huyết áp. Trong nhiều trường hợp quá liều, kéo dài khoảng QT, nguy cơ loạn nhịp tâm thất ("xoắn đỉnh").

Xử trí: Nếu cần thiết, rửa dạ dày, cho uống than hoạt tính. Ở liều cao, theo dõi chức năng các hệ cơ quan cơ bản, bao gồm theo dõi điện tâm đồ liên tục. Trong trường hợp "xoắn đỉnh" truyền isoprenalin hoặc magnesi sulfat, có thể đặt máy tạo nhịp tim. Các trường hợp khác điều trị theo triệu chứng.

12/- <u>Đặc tính dược lực học:</u>

Nhóm dược lý: Thuốc kháng histamin toàn thân khác, mã ATC: R06AX22

Hoạt chất trong Tiphacin, ebastin, được chuyển hóa gần như hoàn toàn trong niêm mạc ruột và hệ thống men gan thành chất chuyển hóa có hoạt tính là carebastin. Cả ebastin và

https://trungtamthuoc.com/

carebastin đều có ái lực mạnh mẽ với các thụ thể H_1-histamin. Kết quả của các nghiên cứu *in vitro* và *in vivo* chỉ ra rằng ebastin và carebastin là những chất chẹn có chọn lọc thụ thể H_1-histamin mạnh, tác dụng kéo dài mà không có tác dụng kháng cholinergic đáng kể trên hệ thần kinh trung ương.

Trong các nghiên cứu giải phóng histamin qua da, carebastin bắt đầu thể hiện tác dụng kháng histamin có ý nghĩa thống kê và lâm sàng sau khi dùng thuốc 1 giờ và kéo dài hơn 48 giờ. Khi kết thúc liệu trình ebastin kéo dài 5 ngày, tác dụng kháng histamin được duy trì ở mức có thể phát hiện được trong 72 giờ. Thời gian tác dụng này tương ứng với nồng độ trong huyết tương của chất chuyển hóa có hoạt tính chính của ebastin, carebastin. Sau khi dùng liều lặp lại, việc ức chế các thụ thể H_1 ngoại vi vẫn ổn định và không có hiện tượng dung nạp thuốc. Kết quả cho thấy rằng ở liều ít nhất 10mg ebastin, carebastin có tác dụng ức chế nhanh chóng, hiệu quả và kéo dài trên các thụ thể H_1-histamin ngoại vi. Điều này hỗ trợ việc sử dụng ebastin mỗi ngày một lần.

Trong một nghiên cứu lâm sàng đơn lẻ sử dụng ebastin dạng đơn liều, dạng bào chế viên nén đông khô được dung nạp tốt, xét trên các thử nghiệm tiêu chuẩn về an toàn, xét nghiệm y khoa, dấu hiệu sống và điện tâm đồ. Thêm vào đó, dạng viên đông khô ebastin tương đương sinh học với dạng viên bao phim. Vì vậy, hiệu quả của dạng viên đông khô được cho là tương đương với dạng viên bao phim.

Ebastin và carebastin có tác dụng an thần yếu. Tác dụng an thần đã được nghiên cứu qua tác dụng của thuốc lên điện não đồ, tình trạng nhận thức các bài, kiểm tra phối hợp thị giác-vận động và các đánh giá chủ quan. Không quan sát thấy sự gia tăng có ý nghĩa lâm sàng về tác dụng an thần do carebastin gây ra khi ebastin được sử dụng ở liều khuyến cáo.

Trong các thử nghiệm lâm sàng sử dụng liều khuyến cáo của ebastin, không ghi nhận ảnh hưởng lên tim, cũng như kéo dài khoảng QT. Khi các bệnh nhân được dùng một liều 500mg duy nhất, khoảng QT bị rút ngắn một chút.

13/- <u>Đặc tính dược động học:</u>

Sau khi uống, ebastin được chuyển đổi thành chất chuyển hóa có hoạt tính carebastin qua hệ enzym CYP3A4 trong quá trình chuyển hóa lần đầu trong niêm mạc ruột và gan. Do nồng độ ebastin trong huyết tương rất thấp, nên các nghiên cứu dược động học của nó dựa trên các xét nghiệm carebastin. Do không có tính đa hình trong hệ enzym CYP3A4, nên không có khả năng xảy ra thay đổi trong chuyển hóa ebastin của từng cá thể.

Khi uống 10mg ebastin, nồng độ đỉnh của carebastin trong huyết tương (80 – 100 ng/ml) đạt được trong 2,6 – 6 giờ. Sau khi đạt đến nồng độ đỉnh, nồng độ carebastin trong huyết tương giảm theo cấp số nhân. Giá trị AUC dao động từ 1,75 – 2,94 mg/l/giờ. Khi dùng ebastin trong bữa ăn, nồng độ đỉnh của carebastin tăng gấp đôi và giá trị AUC cao hơn 50% so với đối tượng nhịn ăn, nhưng thời gian để đạt được nồng độ đỉnh không thay đổi. Nếu sinh khả dụng của ebastin được ngoại suy từ nồng độ carebastin, thì sinh khả dụng sẽ cao và việc ăn uống đồng thời sẽ làm tăng sinh khả dụng. Khi dùng ebastin lặp lại một lần mỗi ngày, nồng độ carebastin đạt được trạng thái ổn định trong 3 ngày, với nồng độ đỉnh dao động từ 130 – 160 ng/ml. Sau một liều duy nhất 20 mg, nồng độ đỉnh trong huyết tương của ebastin, trung bình là 2,8 ng/ml, đạt được sau 1 – 3 giờ. Nồng độ đỉnh trung bình trong huyết tương của chất chuyển hóa của ebastin, carebastin, là 157 ng/ml.

Các nghiên cứu ở những người tình nguyện khỏe mạnh cho thấy dược động học của carebastin là tuyến tính khi ebastin được dùng liều duy nhất hoặc lặp lại dưới 40mg. Ở liều cao hơn liều đơn được khuyến cáo của ebastin (80 mg, 150 mg, 300 mg và 500 mg), nồng độ đỉnh

https://trungtamthuoc.com/

của ebastin tăng tương ứng với liều dùng, trong khi giá trị AUC tăng với tỉ lệ cao hơn so với mức tăng liều lượng. Nồng độ đỉnh và giá trị AUC tương ứng của carebastin tăng ít hơn dự đoán so với mức tăng liều dùng. Các kết quả cho thấy rằng sự chuyển hóa của ebastin bị bão hòa ở liều lượng rất cao.

Ebastin và carebastin liên kết > 97% với protein huyết tương. Thời gian bán thải cuối cùng của carebastin là 15 – 18 giờ và giống nhau ở người lớn tuổi và trẻ tuổi. Độ thanh thải của carebastin là 1,8 ± 0,3 l/giờ và thể tích phân bố ở trạng thái ổn định là 33 ± 6 l và không phụ thuộc vào liều lượng sử dụng.

Ebastin dùng đường uống và chất chuyển hóa carebastin của nó không vượt qua hàng rào máu não ở một mức độ đáng kể về mặt lâm sàng. Dữ liệu về việc vận chuyển ebastin và carebastin qua nhau thai ở người chưa đầy đủ. Các nghiên cứu trên chuột chỉ ra rằng carebastin không qua nhau thai.

Ebastin chủ yếu được chuyển hóa thành carebastin bởi isoenzym CYP3A4. Ngoài ra, một số chất chuyển hóa nhỏ khác đã được xác định. Ebastin, và đặc biệt là carebastin, tiếp tục bị phân hủy bởi quá trình khử methyl oxy hóa. Phần lớn liều uống (80%) được thải trừ chủ yếu dưới dạng chất chuyển hóa liên hợp và chỉ dưới 1% dưới dạng carebastin không đổi qua thận. Ebastin được bài tiết qua phân (1%), dưới dạng carebastin và hydroxy-4-carebastin.

Thời gian bán thải của carebastin là tương tự ở người trẻ và người cao tuổi (65 – 75 tuổi). Do đó, không cần điều chỉnh liều cho người cao tuổi.

Nồng độ ebastin và carebastin trong huyết tương đạt được vào ngày thứ 1 và ngày thứ 5 của đợt điều trị ở những người tình nguyện khỏe mạnh tương tự như nồng độ đạt được ở bệnh nhân suy thận nhẹ, trung bình hoặc nặng, ở bệnh nhân suy gan nhẹ đến trung bình, dùng 20 mg ebastin mỗi ngày, cũng như ở bệnh nhân suy gan nặng dùng 10 mg ebastin mỗi ngày. Do đó, dữ liệu dược động học của ebastin và các chất chuyển hóa của nó không bị thay đổi đáng kể ở bệnh nhân suy gan hoặc suy thận, bất kể mức độ nghiêm trọng của suy giảm.

14/- <u>Quy cách đóng gói:</u>

Hộp 03 vỉ x 10 viên nén.

Hộp 05 vỉ x 10 viên nén.

Hộp 10 vỉ x 10 viên nén.

15/- <u>Điều kiện bảo quản, hạn dùng, tiêu chuẩn chất lượng của thuốc:</u>

<u>Điều kiện bảo quản:</u> Để nơi khô, tránh ánh sáng. Nhiệt độ dưới 30^0C.

<u>Hạn dùng:</u> 36 tháng kể từ ngày sản xuất.

<u>Tiêu chuẩn chất lượng:</u> Tiêu chuẩn cơ sở.

16/- <u>Tên, địa chỉ của cơ sở sản xuất thuốc:</u>

CÔNG TY CPDP TIPHARCO

15 Đốc Binh Kiều, Phường 2, TP. Mỹ Tho, Tỉnh Tiền Giang

TIPHARCO ĐT: 0273.3872.972 Fax: 0273.3885.040.

Ngày 13 tháng 11 năm 2020

KT. TỔNG GIÁM ĐỐC

P. TỔNG GIÁM ĐỐC

M.S.D.N: 1200100567 - C.T.C.P. CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM TIPHARCO TP. MỸ THO - T. TIỀN GIANG

DS. Đặng Thị Xuân Quyên