

R

Zealargy

Các dấu hiệu lưu ý và khuyến cáo:

- Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.
- *Đề xa tâm tay trẻ em.*
- Thông báo ngay cho bác sỹ hoặc dược sỹ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc. Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc.

1. Thành phần công thức thuốc:

Mỗi viên nên chứa:

Thành phần hoạt chất: Rupatadin fumarat tương đương rupertadin 10 mg

Thành phần tá dược: Lactose monohydrat, microcrystallin cellulose, pregelatinised starch, oxid sắt đỏ, oxid sắt vàng, magnesium stearat.

2. Dạng bào chế:

Dạng bào chế: Viên nén

Mô tả đặc điểm thuốc: Viên nén không bao màu hồng cam, hình tròn, hai mặt lồi, nhẵn.

3. Chỉ định:

Điều trị triệu chứng viêm mũi dị ứng và mày đay ở người lớn và thanh thiếu niên (trên 12 tuổi).

4. Liều dùng, cách dùng:

Liều dùng:

Người lớn và thanh thiếu niên (trên 12 tuổi)

Liều khuyến cáo là 10 mg (một viên) mỗi ngày một lần, cùng hoặc không cùng thức ăn.

Người cao tuổi

Nên thận trọng khi dùng rupertadin cho người cao tuổi.

Trẻ em

Không khuyến cáo sử dụng viên nén rupertadin 10 mg cho trẻ em dưới 12 tuổi. Ở trẻ em từ 2 đến 11 tuổi, khuyến cáo sử dụng dung dịch uống rupertadin 1 mg/ml.

Bệnh nhân suy thận hoặc gan

Vì không có kinh nghiệm lâm sàng ở những bệnh nhân bị suy giảm chức năng thận hoặc gan, hiện không khuyến cáo sử dụng viên nén 10 mg rupertadin ở những bệnh nhân này.

5. Chống chỉ định:

Quá mẫn với hoạt chất hoặc với bất kỳ tá dược nào của thuốc.

6. Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc:

Không khuyến cáo sử dụng rupertadin với nước bưởi chùm.

Nên tránh kết hợp rupertadin với các chất ức chế CYP3A4 mạnh và nên dùng thận trọng khi kết hợp với các chất ức chế CYP3A4 trung bình.

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

Ảnh hưởng trên tim của rupertadin đã được đánh giá trong một nghiên cứu QT-QTc kỹ lưỡng. Liều rupertadin gấp 10 lần liều điều trị không tạo ra bất kỳ ảnh hưởng nào trên điện tâm đồ và do đó không làm tăng lo ngại về an toàn tim mạch. Tuy nhiên, nên sử dụng rupertadin một cách thận trọng cho những bệnh nhân bị kéo dài khoảng QT, những bệnh nhân bị hạ kali máu không được chỉnh được, những bệnh nhân đang có tình trạng loạn nhịp, chẳng hạn như nhịp tim chậm có ý nghĩa lâm sàng, thiếu máu cục bộ có tim cấp tính.

Viên rupertadin 10 mg nên được sử dụng thận trọng cho bệnh nhân cao tuổi (65 tuổi trở lên). Mặc dù không có sự khác biệt tổng thể về hiệu quả hoặc độ an toàn được quan sát thấy trong các thử nghiệm lâm sàng, nhưng không thể loại trừ độ nhạy cao hơn ở một số người lớn tuổi do số lượng bệnh nhân cao tuổi đăng ký tham gia thấp.

Về việc sử dụng cho trẻ em dưới 12 tuổi và bệnh nhân suy thận hoặc gan, xem phần *Liều dùng, Cách dùng*. Do sự liên diện của lactose monohydrat trong viên nén rupertadin 10 mg, những bệnh nhân có vấn đề di truyền hiếm gặp về không dung nạp galactose, thiếu hụt Lapp lactase hoặc kém hấp thu glucose-galactose không nên dùng thuốc này.

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

Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai:

Hiện có ít dữ liệu về việc sử dụng rupertadin ở phụ nữ có thai. Các nghiên cứu trên động vật không chỉ ra những tác động có hại trực tiếp hoặc gián tiếp đối với thai nghén, sự phát triển của phôi thai / bào thai, sự sinh nở hoặc sự phát triển sau khi sinh. Như một biện pháp phòng ngừa, tốt nhất là tránh sử dụng rupertadin trong thời kỳ mang thai.

Sử dụng thuốc cho phụ nữ cho con bú:

Rupertadin được bài tiết qua sữa ở động vật. Hiện chưa rõ liệu rupertadin có bài tiết vào sữa mẹ ở người hay không. Phải đưa ra quyết định có nên ngưng cho con bú hoặc ngừng bỏ điều trị bằng rupertadin có tính đến lợi ích của việc cho con bú đối với đứa trẻ và lợi ích của điều trị đối với người phụ nữ.

Khả năng sinh sản

Không có dữ liệu lâm sàng về khả năng sinh sản. Các nghiên cứu trên động vật cho thấy khả năng sinh sản giảm đáng kể ở mức độ phơi nhiễm cao hơn so với mức quan sát được ở người ở liều điều trị tối đa.

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

Rupertadin 10 mg không ảnh hưởng đến khả năng lái xe và sử dụng máy móc. Tuy nhiên, nên cẩn thận trước khi lái xe hoặc sử dụng máy móc cho đến khi đáp ứng cá nhân của bệnh nhân với rupertadin được thiết lập.

9. Tương tác, tương kỵ của thuốc:

Tương tác:

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

Ảnh hưởng của các loại thuốc khác đối với rupertadin

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

Dùng đồng thời rupertadin 20 mg và ketoconazol hoặc erythromycin làm tăng mức độ phơi nhiễm toàn thân với rupertadin lần lượt 10 lần và 2-3 lần. Những thay đổi này không liên quan đến ảnh hưởng đến khoảng QT hoặc với sự gia tăng các phản ứng không mong muốn so với các thuốc khi sử dụng riêng lẻ.

Tương tác với bưởi chùm: Uống đồng thời với nước bưởi chùm làm tăng 3,5 lần phơi nhiễm toàn thân của rupertadin. Không nên uống đồng thời với nước bưởi chùm.

Ảnh hưởng của rupertadin đối với các loại thuốc khác

Thận trọng khi dùng chung rupertadin với các thuốc chuyển hóa khác có khoảng trị liệu hẹp vì kiến thức về tác dụng của rupertadin đối với các thuốc khác còn hạn chế.

Tương tác với rượu: Sau khi uống rượu, liều 10 mg rupertadin gây ra tác dụng không mong muốn trong một số bài kiểm tra hiệu suất tâm thần vận động mặc dù chúng không khác biệt đáng kể so với tác dụng không mong muốn chỉ gây ra khi uống rượu. Liều 20 mg làm tăng khả năng suy giảm do uống nhiều 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 thuốc ức chế thần kinh trung ương.

Tương tác với statin: Tăng CPK không triệu chứng đã được báo cáo ở gặp trong các thử nghiệm lâm sàng với rupertadin. Một số statin cũng được chuyển hóa bởi isoenzym cytochrom P450 CYP3A4, ngay cả tương tác với statin vẫn chưa được biết. Vì những lý do này, nên thận trọng khi sử dụng rupertadin cùng với statin.

Tương tác với midazolam: Sau khi dùng 10 mg rupertadin kết hợp với 7,5 mg midazolam, có sự gia tăng nhẹ nồng độ (Cmax và AUC) của midazolam. Vì vậy, rupertadin 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

10. Tác dụng không mong muốn của thuốc:

Viên nén rupertadin 10 mg đã được sử dụng cho hơn 2043 bệnh nhân người lớn và thanh thiếu niên trong các nghiên cứu lâm sàng. 120 người trong số họ đã dùng rupertadin trong ít nhất 1 năm.

Các tác dụng không mong muốn thường gặp nhất trong các nghiên cứu lâm sàng có đối chứng là buồn ngủ (9,4%), nhức đầu (6,9%), suy nhược (1,5%), khô miệng (1,2%) và chóng mặt (1,03%).

Phần lớn các tác dụng không mong muốn ở mức độ nhẹ đến trung bình và thường không cần ngừng điều trị. Các tần số của phản ứng có hại được quy ước như sau:

• Thường gặp ($\geq 1/100$ đến $<1/10$)

• Hi gặp ($\geq 1/1000$ đến $<1/100$)

• Hiếm gặp ($\geq 1 / 10.000$ đến $<1 / 1.000$)

Tần suất của các tác dụng không mong muốn được báo cáo ở những bệnh nhân được điều trị bằng viên nén 10 mg rupertadin trong các thử nghiệm lâm sàng và báo cáo tự phát như sau:

Hệ cơ quan	Thường gặp ($\geq 1/100$ đến $<1/10$)	Ít gặp ($\geq 1/1000$ đến $<1/100$)
• Nhiễm trùng và nhiễm ký sinh trùng		Viêm họng viêm mũi
• Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng		Tăng cảm giác thèm ăn
• Rối loạn hệ thần kinh	nhức đầu chóng mặt buồn ngủ	Rối loạn chú ý
• Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất		ho khô họng chảy máu cam khô mũi đau họng
• Rối loạn tiêu hóa	khô miệng	đau bụng đau bụng trên tiêu chảy khí tiêu buồn nôn nôn táo bón

• Rối loạn da và mô dưới da		Phát ban
• Rối loạn cơ xương, mô liên kết và xương		Đau cơ Đau khớp Đau lưng
• Rối loạn toàn thân và tình trạng nơi sử dụng	Suy nhược Mệt mỏi	Khó chịu Sốt Khát nước Khô chịu
• Xét nghiệm		Tăng alanin aminotransferase Tăng aspartat aminotransferase Tăng creatin phosphokinase huyết Xét nghiệm chức năng gan bất thường Tăng cân

Ngoài ra, hai tác dụng không mong muốn hiếm gặp đã được báo cáo sau khi đưa ra thị trường gồm: nhịp tim nhanh và đánh trống ngực và các phản ứng quá mẫn (bao gồm phản ứng phản vệ, phù mạch và nổi mề đay) đã được báo cáo sau hậu mẫn.

11. Quá liều và cách xử trí:

Không có trường hợp quá liều đã được báo cáo. Trong một nghiên cứu an toàn lâm sàng, rupatadin ở liều hàng ngày 100 mg trong 6 ngày được dung nạp tốt. Phản ứng bất lợi phổ biến nhất là buồn ngủ. Nếu vô tình uống phải liều rất cao, thì nên điều trị triệu chứng cùng với các biện pháp hỗ trợ cần thiết.

12. Đặc tính dược lực học:

Nhóm dược lý: Thuốc kháng histamin khác sử dụng toàn thân

Mã ATC: R06AX28

Rupatadin là thuốc kháng histamin thế hệ thứ hai, đối kháng histamin tác dụng kéo dài, với hoạt tính đối kháng thụ thể H₁ ngoại vi có chọn lọc. Một số chất chuyển hóa (desloratadin và các chất chuyển hóa hydroxyl hóa của nó) giữ được hoạt tính kháng histamin và có thể góp phần một phần vào hiệu quả tổng thể của thuốc.

Các nghiên cứu *in vitro* với rupatadin ở nồng độ cao đã cho thấy sự ức chế sự suy giảm của tế bào mast do các kích thích miễn dịch và không miễn dịch cũng như giải phóng 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 thí nghiệm quan sát được vẫn còn được xác nhận.

Các thử nghiệm lâm sàng ở người tình nguyện (n = 393) và bệnh nhân (n = 2650) bị viêm mũi dị ứng và mày đay tự phát mạn tính không cho thấy tác dụng đáng kể trên diện tích da khi dùng rupatadin với liều từ 2 mg đến 100 mg. Mày đay tự phát mạn tính được nghiên cứu như một mô hình lâm sàng cho các tình trạng nổi mề đay, vì sinh lý bệnh cơ bản là tương tự nhau, bất kể nguyên nhân gây bệnh, và vì bệnh nhân mạn tính có thể dễ dàng được chiếu mô hình. Vì sự giải phóng histamin là một yếu tố nguyên nhân trong tất cả các bệnh nổi mề đay, nên rupatadin được kỳ vọng sẽ có hiệu quả trong việc giảm triệu chứng đối với các tình trạng nổi mề đay khác, ngoài bệnh mày đay tự phát mạn tính, như đã được khuyến cáo trong hướng dẫn lâm sàng.

Trong một thử nghiệm có đối chứng với giả dược ở bệnh nhân mày đay vô căn mạn tính, rupatadin có hiệu quả làm giảm đêm ngứa trung bình so với ban đầu trong thời gian điều trị 4 tuần (thay đổi so với ban đầu: rupatadin 57,5%, giả dược 44,9%) và giảm số lần thức dậy (54,3% so với 39,7%).

13. Đặc tính dược động học:

Hấp thu và sinh khả dụng

Rupatadin được hấp thu nhanh chóng sau khi uống, với T_{max} khoảng 0,75 giờ sau khi uống. C_{max} trung bình là 2,6 ng/ml sau khi uống một liều duy nhất 10 mg và 4,6 ng/ml sau một liều uống duy nhất 20 mg. Dược động học của rupatadin là tuyến tính đối với liều từ 10 đến 20 mg sau khi dùng liều đơn và liều lặp lại. Sau liều 10 mg x 1 lần/ngày trong 7 ngày, C_{max} trung bình là 3,8 ng/ml. Nồng độ trong huyết tương giảm theo hàm mũ với thời gian bán thải trung bình là 5,9 giờ. Tỷ lệ gắn kết của rupatadin với protein huyết tương là 98,5-99%.

Vì rupatadin chưa bao giờ được sử dụng cho người bằng đường tiêm tĩnh mạch, không có dữ liệu nào về sinh khả dụng tuyệt đối của nó.

Ảnh hưởng của thức ăn

Thức ăn làm tăng nồng độ toàn thân (AUC) của rupatadin lên khoảng 23%. Nồng độ của một trong các chất chuyển hóa có hoạt tính và chất chuyển hóa chính không hoạt tính trên thực tế là như nhau (giảm tương ứng khoảng 5% và 3%). Thời gian để đạt được nồng độ tối đa trong huyết tương (T_{max}) của rupatadin bị chậm lại 1 giờ. Nồng độ tối đa trong huyết tương (C_{max}) không bị ảnh hưởng bởi lượng thức ăn. Những khác biệt này không có ý nghĩa lâm sàng.

Chuyển hóa và thải trừ

Trong một nghiên cứu về sự bài tiết ở người (40 mg ¹⁴C-rupatadin), 34,6% hoạt độ phóng xạ sử dụng được thu hồi trong nước tiểu và 60,9% trong phân được thu thập trong 7 ngày. Rupatadin trải qua quá trình chuyển hóa đáng kể trước khi vào vòng tuần hoàn toàn thân khi dùng đường uống. Lượng hoạt chất 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. Thông thường, các chất chuyển hóa có hoạt tính desloratadin và các dẫn xuất hydroxyl hóa khác lần lượt chiếm 27% và 48% trong tổng số phối nhiễm toàn thân của các chất hoạt tính. Các nghiên cứu về chuyển hóa *in vitro* trên microsom gan người chỉ ra rằng rupatadin được chuyển hóa chủ yếu bởi cytochrom P450 (CYP3A4).

Dựa trên các nghiên cứu *in vitro*, khả năng ức chế của rupatadin đối với CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C19,

UGT1A1 và UGT2B7 là không thể xảy ra. Rupatadin dự kiến sẽ không ức chế các chất vận chuyển sau đây trong hệ tuần hoàn như OATP1B1, OATP1B3 và BCRP (protein kháng ung thư vú) gan và ruột. Hơn nữa, một sự ức chế nhẹ đã được phát hiện đối với P-gp (P-glycoprotein) trong ruột.

Một nghiên cứu *in vitro* về cảm ứng CYP trên nguy cơ cảm ứng CYP1A2, CYP2B6 và CYP3A4 ở gan *in vivo* bởi rupatadin được coi là không cần thiết. Dựa trên nghiên cứu *in vivo*, rupatadin là chất ức chế nhẹ CYP3A4.

Các nhóm bệnh nhân đặc biệt

Trong một nghiên cứu trên những người tình nguyện khỏe mạnh để so sánh kết quả ở người trưởng thành và người cao tuổi, giá trị AUC và C_{max} của rupatadin ở người cao tuổi cao hơn ở người trưởng thành. Điều này có thể là do giảm chuyển hóa qua gan ở người cao tuổi. Những khác biệt này không được quan sát thấy trong các chất chuyển hóa được phân tích. Thời gian bán thải trung bình của rupatadin ở người tình nguyện cao tuổi và thanh niên lần lượt là 8,7 giờ và 5,9 giờ. Vì những kết quả này đối với rupatadin và các chất chuyển hóa của nó không có ý nghĩa về mặt lâm sàng, người ta kết luận rằng không cần thiết phải điều chỉnh khi sử dụng liều 10 mg ở người cao tuổi.

14. Quy cách đóng gói: Hộp 3 vỉ x 10 viên, Hộp 10 vỉ x 10 viên

15. Điều kiện bảo quản, hạn dùng, tiêu chuẩn chất lượng của thuốc:

- Điều kiện bảo quản: Bảo quản dưới 30°C.
- Hạn dùng: 24 tháng kể từ ngày sản xuất.
- Tiêu chuẩn chất lượng của thuốc: TCCS

16. Tên, địa chỉ cơ sở sản xuất thuốc:

CADILA PHARMACEUTICALS LTD.

Plot No. 1389, Trasad Road, Dholka, City: Dholka-382225, Dist. Ahmedabad, Gujarat State, Ấn Độ.