

DIPATIN

(Rupatadin 1mg/ml)

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

Để xa tầm tay trẻ em

Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

THÀNH PHẦN

Mỗi ml dung dịch uống có chứa:

Hoạt chất: Rupatadin 1mg (dưới dạng muối rupatadin fumarat)

Tá dược: Propylen glycol, citric acid anhydrous, disodium phosphat anhydrous, saccharin sodium, đường trắng, methyl paraben, propyl paraben, quinolin yellow (E104), banana flavour, nước tinh khiết.

DẠNG BẢO CHẾ

Dung dịch uống.

Dung dịch uống trong suốt, màu vàng, có hương thơm, vị ngọt.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

Hộp 20 ống 2,5ml. Hộp 20 ống 5ml. Hộp 20 ống 10ml.

Hộp 1 lọ 30ml. Hộp 1 lọ 60ml.

ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

Nhóm dược lý: Nhóm kháng histamin tác dụng toàn thân.

Mã ATC: R06A X28

Rupatadin là thuốc kháng histamin thế hệ hai, tác dụng kéo dài, hoạt tính đối kháng chọn lọc trên thụ thể H1 ngoại vi. Một số chất chuyển hóa (như desloratadin và hydroxylated) vẫn còn hoạt tính kháng histamin và có thể góp 1 phần vào tác dụng toàn phần của thuốc.

Trong các nghiên cứu *in vitro*, rupatadin ở nồng độ cao ức chế sự mất hạt của tế bào mast gây ra bởi các kích thích miễn dịch hoặc không miễn dịch, cũng như gây giải phóng các cytokin, đặc biệt là TNF α trong các tế bào mast và các bạch cầu đơn nhân (monocyt). Phát hiện lâm sàng từ các số liệu thực nghiệm theo dõi được vẫn còn cần được xác nhận.

Dung dịch uống rupatadin có hồ sơ dược động học ở trẻ từ 6-11 tuổi tương tự như ở người lớn (>12 tuổi): Một tác dụng dược lực học cũng được quan sát thấy (ngăn chặn nổi mề đay, tác dụng kháng histamin) sau 4 tuần điều trị. Một nghiên cứu mù đôi ngẫu nhiên có đối chứng trên trẻ viêm mũi dị ứng mạn tính từ 6 đến 11 tuổi, đã chỉ ra rằng nhóm trẻ dùng dung dịch uống rupatadin có tác dụng giảm các triệu chứng ở mũi (sổ mũi và ngứa mũi, miệng, họng hoặc tai) tốt hơn nhóm trẻ viêm mũi dị ứng mạn tính dùng placebo sau 4 đến 6 tuần điều trị. Ngoài ra, nhóm dùng dung dịch uống rupatadin có sự cải thiện chất lượng cuộc sống đáng kể so với nhóm sử dụng placebo.

Bệnh mề đay vô căn mãn tính được nghiên cứu như một mô hình nghiên cứu lâm sàng để đánh giá hiệu quả của các thuốc kháng H1 trên tất cả các tình trạng nổi mề đay, vì đặc điểm sinh lý bệnh cơ bản là như nhau, bất kể nguyên nhân là gì và đồng thời, bệnh nhân mạn tính có thể dễ dàng hồi phục về sau hơn. Mề đay là một bệnh gây ra bởi tế bào mast, histamin và các chất trung gian khác (PAF và các cytokin). Do rupatadin có khả năng ngăn chặn quá trình giải phóng histamin và các chất trung gian gây viêm khác nên rupatadin được cho là một thuốc có hiệu quả trong điều trị giảm triệu chứng không chỉ trong nổi mề đay vô căn mãn tính mà còn trong các tình trạng nổi mề đay khác theo các hướng dẫn lâm sàng.

Hiệu quả của dung dịch uống rupatadin trong bệnh nổi mề đay vô căn mãn tính ở trẻ từ 2-11 tuổi đã được chứng minh trong một nghiên cứu ngẫu nhiên, có đối chứng, đa trung tâm. Nghiên cứu có sự tham gia của 206 trẻ. Trong số đó, có 113 trẻ từ 2-5 tuổi và 93 trẻ từ 6-11 tuổi. Nhóm được điều trị với rupatadin có 66 trẻ, nhóm placebo có 69 trẻ và nhóm dùng desloratadin có 71 trẻ. Liều rupatadin là 2,5mg ở trẻ có cân nặng \leq 25kg và 5mg ở trẻ có cân nặng > 25kg. Liều của desloratadin là 1,25mg ở trẻ có cân nặng \leq 25kg và 2,5mg ở trẻ có cân nặng > 25kg. Một sự cải thiện có ý nghĩa thống kê đã được chứng minh trong sự thay đổi điểm mức độ nổi mề đay trung bình hàng tuần (UAS7, bao gồm nổi mề đay và ngứa), sau 6 tuần điều trị (rupatadin -11,77 so với placebo -5,55; $p < 0,001$). Mức giảm phát ban trung bình hàng tuần ở giai đoạn cuối nghiên cứu so với giai đoạn đầu của nghiên cứu là 56,7% với rupatadin, 49,4% so với desloratadin và 22,7% so với giả dược. Mức độ ngứa trung bình ở giai đoạn cuối nghiên cứu so với trung bình các nghiên cứu là 56,8% với rupatadin, 46,7% với desloratadin và 33,4% so với giả dược. Cả hai nhóm điều trị bằng dược chất (rupatadin và desloratadin) đều đạt được sự cải thiện đáng kể về mặt thống kê so với giả dược trong việc giảm phát ban và ngứa, trong khi không có sự khác biệt đáng kể về mặt thống kê giữa hai nhóm này.

Các thử nghiệm lâm sàng trên những người tình nguyện (n=375) và bệnh nhân (n=2650) bị viêm mũi dị ứng và mề đay vô căn mãn tính không cho thấy thay đổi đáng kể trên điện tâm đồ khi rupatadin được sử dụng ở liều từ 2-100mg.

ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC**Trẻ em**

Trong nhóm trẻ từ 2-5 tuổi và từ 6-11 tuổi, rupatadin được hấp thu nhanh chóng và nồng độ thuốc tối đa trung bình tương ứng lần lượt là 1,9 và 2,5ng/ml sau khi uống liều lặp lại. Về mức độ phơi nhiễm, giá trị tổng diện tích dưới đường cong (AUC) là 10,4ng.h/ml ở trẻ 2-5 tuổi và 10,7ng.h/ml ở trẻ từ 6-11 tuổi. Tất cả những giá trị này đều tương tự với những giá trị đạt được ở người lớn và thiếu niên.

Thời gian bán thải của rupatadin ở trẻ 2-5 tuổi là 16,9 giờ và ở trẻ 6-11 tuổi là 12,3 giờ, dài hơn so với báo cáo của viên nén ở người lớn và trẻ em.

Ảnh hưởng của thức ănKhông có nghiên cứu về tương tác giữa thức ăn và dung dịch uống rupatadin được thực hiện. Nghiên cứu về ảnh hưởng của thức ăn đến dược động học viên nén rupatadin 10mg đã được thực hiện ở người lớn và thiếu niên. Thức ăn làm tăng mức tiếp xúc toàn thân (AUC) với rupatadin khoảng 23%. Nồng độ cao nhất trong huyết tương (C_{max}) không bị ảnh hưởng bởi thức ăn. Sự khác biệt không có ý nghĩa lâm sàng.**Chuyển hóa và thải trừ**Trong một nghiên cứu về thải trừ thuốc ở người lớn, 34,6% lượng rupatadin được tìm thấy trong nước tiểu, còn trong phân thu được 60,9% sau 7 ngày. Rupatadin khi được dùng theo đường uống bị chuyển hóa đáng kể trước khi vào tuần hoàn máu. Lượng hoạt chất không bị biến đổi được tìm thấy trong phân và nước tiểu là không đáng kể. Nghĩa là rupatadin gần như bị chuyển hóa hoàn toàn. Nói chung, dạng chuyển hóa có hoạt tính desloratadin và các dẫn xuất hydroxylated chiếm lần lượt là 27% và 48% so với tổng tiếp xúc toàn thân của dược chất. Các nghiên cứu chuyển hóa *in vitro* trên tế bào gan chỉ ra rằng rupatadin chủ yếu được chuyển hóa bởi cytochrom P450 (CYP 3A4).**CHỈ ĐỊNH**

Dung dịch uống DIPATIN được chỉ định để điều trị triệu chứng trong các trường hợp:

- Viêm mũi dị ứng (bao gồm viêm mũi dị ứng mạn tính).

- Bệnh mề đay.

CÁCH DÙNG VÀ LIỀU DÙNG**Trẻ em từ 2 đến 11 tuổi:**Liều ở trẻ có cân nặng \geq 25kg: 5ml (5mg rupatadin) dung dịch uống/lần/ngày, có thể dùng cùng thức ăn hoặc không có thức ăn.Liều ở trẻ có cân nặng \geq 10kg và < 25kg: 2,5ml (2,5mg rupatadin) dung dịch uống/lần/ngày, có thể dùng cùng thức ăn hoặc không.

Do thiếu dữ liệu về việc sử dụng thuốc trên trẻ dưới 2 tuổi nên không khuyến cáo sử dụng thuốc trên trẻ dưới 2 tuổi.

Ở người lớn và thiếu niên (trên 12 tuổi):

Liều 10ml (10mg) dung dịch uống/lần/ngày, có thể dùng cùng thức ăn hoặc không có thức ăn.

Bệnh nhân suy gan hoặc suy thận:

Do chưa có kinh nghiệm lâm sàng dùng thuốc trên các bệnh nhân suy giảm chức năng gan hoặc thận nên không khuyến cáo sử dụng rupatadin cho các bệnh nhân này.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Chống chỉ định đối với bệnh nhân mẫn cảm với rupatadin hay với bất kỳ thành phần nào của thuốc

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

An toàn của dung dịch uống rupatadin ở trẻ em dưới 2 tuổi chưa được thiết lập.

Nên tránh sử dụng rupatadin với các thuốc ức chế CYP3A4 mạnh và cần cân nhắc thận trọng khi kết hợp rupatadin và các thuốc ức chế CYP3A4 trung bình.

Cần phải điều chỉnh liều của các thuốc là cơ chất CYP3A4 nhạy cảm (như simvastatin, lovastatin) và các cơ chất CYP3A4 có khoảng điều trị hẹp (như ciclosporin, tacrolimus, everolimus, cisaprid) vì rupatadin có thể làm tăng nồng độ trong huyết tương của các thuốc này.

Không nên dùng rupatadin với nước ép bưởi chùm (xem mục Tương tác, tương kỵ của thuốc).

Độ an toàn trên tim khi sử dụng viên nén rupatadin 10mg đã được đánh giá chi tiết trong nghiên cứu QT/QTc ở người lớn. Khi dùng rupatadin ở mức liều lên tới 10

lần liều điều trị không gây ra bất kỳ thay đổi nào trên điện tâm đồ và do đó, không gây ảnh hưởng lên sự an toàn của tim. Tuy nhiên, cần thận trọng khi dùng rupatadin cho bệnh nhân đã được xác định có khoảng QT kéo dài, bệnh nhân giảm kali huyết không điều chỉnh được, bệnh nhân loạn nhịp tim tiến triển loạn nhịp chậm

có biểu hiện lâm sàng rõ rệt, bệnh nhân nhồi máu cơ tim.

Tăng creatinin phosphokinase máu, tăng alanin aminotransferase, tăng aspartat aminotransferase cũng như các bất thường của xét nghiệm chức năng gan là phản ứng bất lợi ít gặp được báo cáo với viên nén rupatadin 10mg ở người lớn.

Sản phẩm có chứa đường kính có thể gây hại cho răng. Bệnh nhân có các di truyền hiếm gặp về vấn đề không dung nạp fructose, kém hấp thu glucose-galactose

hoặc thiếu hụt enzym sucrase-isomaltase không dùng thuốc này.

SỬ DỤNG THUỐC CHO PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ**Phụ nữ mang thai**

Có một số dữ liệu hạn chế về sử dụng rupatadin cho phụ nữ có thai. Nghiên cứu trên động vật không cho thấy các tác hại trực tiếp hoặc gián tiếp lên phụ nữ có thai

và sự phát triển của thai nhi, quá trình sinh sản hay sự phát triển sau sinh. Nhưng cần thận trọng, tránh dùng rupatadin khi đang mang thai.

Phụ nữ cho con bú

Rupatadin được bài tiết qua sữa động vật. Hiện chưa biết liệu rupatadin có được bài tiết vào sữa mẹ hay không. Cần cân nhắc kỹ lợi ích trên mẹ và nguy cơ trên con trước khi quyết định ngưng cho con bú hoặc ngưng/tránh dùng rupatadin.

Khả năng sinh sản

Không có dữ liệu lâm sàng về ảnh hưởng của thuốc đến khả năng sinh sản.

ẢNH HƯỞNG CỦA THUỐC LÊN KHẢ NĂNG LÁI XE VÀ VẬN HÀNH MÁY MÓC

Rupatadin 10mg không gây ảnh hưởng lên khả năng lái xe và vận hành máy móc trong một thử nghiệm lâm sàng được thực hiện. Tuy nhiên cần thận trọng nếu sử dụng thuốc trước khi lái xe hoặc vận hành máy móc cho đến khi những phản ứng riêng biệt với rupatadin của người bệnh được thể hiện.

TƯƠNG TÁC, TƯƠNG Kỵ CỦA THUỐC

Không có nghiên cứu về tương tác của dung dịch uống rupatadin được thực hiện ở trẻ em.

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

Ảnh hưởng của thuốc khác lên rupatadin

Sử dụng rupatadin với các thuốc ức chế CYP3A4 mạnh (như itraconazol, ketoconazol, voriconazol, posaconazol, thuốc ức chế HIV protease, clarithromycin, nefazodone) nên tránh và nên thận trọng khi kết hợp rupatadin với các thuốc ức chế CYP3A4 trung bình (erythromycin, fluconazol, diltiazem).

Sử dụng đồng thời rupatadin 20mg với ketoconazol hoặc erythromycin làm tăng nồng độ trong huyết thanh của rupatadin lên lần lượt là 10 lần và khoảng 2 đến 3 lần. Những thay đổi này không liên quan đến tác dụng trên khoảng QT hoặc với sự gia tăng các phản ứng bất lợi khi so sánh với các thuốc khi dùng đơn độc.

Tương tác với bưởi chùm: Khi uống đồng thời rupatadin và nước ép bưởi chùm, nồng độ rupatadin trong huyết thanh tăng lên 3,5 lần. Do đó, không nên uống rupatadin cùng với nước ép bưởi chùm.

Ảnh hưởng của rupatadin lên các thuốc khác

Cần thận trọng khi dùng rupatadin cùng các thuốc có khoảng điều trị hẹp vì thông tin về ảnh hưởng của rupatadin lên các thuốc khác vẫn còn hạn chế.

Tương tác với rượu: Sau khi uống rượu, một liều rupatadin 10mg tạo ra các tác dụng phụ trong một số thử nghiệm trên thần kinh vận động nhưng không có sự khác biệt đáng kể so với tác dụng phụ khi chỉ dùng rượu. Một liều 20mg sẽ làm tăng các tác hại khi uống rượu.

Tương tác với thuốc giảm đau trung ương: Cũng như các thuốc kháng histamin khác, không thể loại trừ tương tác của rupatadin với các thuốc giảm đau trung ương.

Tương tác với các thuốc statin: Tình trạng tăng creatinin phosphokinase (CPK) không kèm theo triệu chứng ít gặp trong các thử nghiệm lâm sàng với rupatadin. Hiện nay vẫn chưa biết về nguy cơ tương tác của rupatadin với statin – một số thuốc trong nhóm được chuyển hóa bởi isoenzym cytochrom P450 CYP3A4. Vì vậy cần thận trọng khi sử dụng đồng thời rupatadin với các thuốc statin.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC

Các thử nghiệm lâm sàng với dung dịch uống rupatadin đã được thực hiện trên 626 bệnh nhân là trẻ em từ 2-11 tuổi. Trong đó, 147 trẻ được điều trị bằng rupatadin 2,5mg, 159 trẻ được điều trị bằng rupatadin 5mg, 249 trẻ dùng giả dược và 71 trẻ dùng desloratadin.

Những thuật ngữ sau đây được dùng để phân loại các phản ứng bất lợi dựa trên tần suất:

Rất thường gặp: $\geq 1/10$;

Thường gặp: $\geq 1/100$ và $< 1/10$;

Ít gặp: $\geq 1/1000$ và $< 1/100$;

Hiếm gặp: $\geq 1/10.000$ và $< 1/1000$;

Rất hiếm gặp: $< 1/10.000$;

Không được biết: Không ước tính được từ các dữ liệu lâm sàng hiện có.

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

Phân loại theo hệ cơ quan		Rupatadin 2,5mg	Rupatadin 5mg	Giả dược
Tần suất	Phân loại	(n=147)	(n=159)	(n=249)
Nhiễm trùng và nhiễm ký sinh trùng				
Ít gặp	Cúm	0	1 (0,63%)	0
	Viêm xoang	1 (0,68%)	0	0
	Nhiễm trùng đường hô hấp trên	1 (0,68%)	0	0
Ít gặp	Rối loạn máu và hệ bạch huyết			
	Tăng bạch cầu ái toan	0	1 (0,63%)	0
	Giảm bạch cầu trung tính	0	1 (0,63%)	0
Rối loạn hệ thần kinh				
Thường gặp	Đau đầu	2 (1,36%)	4 (2,52%)	4 (1,61%)
	Ngủ gà	0	2 (1,26%)	0
Ít gặp	Chóng mặt	0	1 (0,63%)	1 (0,40%)
Rối loạn hệ tiêu hóa				
Ít gặp	Buồn nôn	0	1 (0,63%)	2 (0,80%)
Rối loạn da và mô dưới da				
Ít gặp	Eczema	0	1 (0,63%)	1 (0,40%)
	Đổ mồ hôi đêm	0	1 (0,63%)	0
Rối loạn chung và tại chỗ				
Ít gặp	Mệt mỏi	0	1 (0,63%)	0

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

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Chưa có trường hợp quá liều nào được báo cáo ở người lớn và trẻ em. Trong một nghiên cứu về tính an toàn của rupatadin, khi dùng liều 100mg/ngày trong 6 ngày, thuốc vẫn dung nạp tốt. Phản ứng phụ hay gặp nhất là buồn ngủ. Nếu không may nuốt phải một lượng thuốc quá lớn, cần điều trị triệu chứng đồng thời tiến hành các biện pháp hỗ trợ cần thiết.

ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN: Nơi khô ráo, tránh ánh sáng, nhiệt độ dưới 30°C.

HẠN DÙNG: 24 tháng kể từ ngày sản xuất, 30 ngày sau mở nắp.

TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG: TCCS

TÊN, ĐỊA CHỈ CỦA CƠ SỞ SẢN XUẤT THUỐC:

CÔNG TY CP DƯỢC VẬT TƯ Y TẾ HÀ NAM

Cụm CN Hoàng Đông, phường Hoàng Đông, thị xã Duy Tiên, tỉnh Hà Nam, Việt Nam.