

**Rx** Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

# CRODNIX

## 1. Thành phần:

Rupatadin..... 10mg

(Dưới dạng rupatadin fumarat 12,80mg)

**Tá dược:** Tinh bột biến tính, microcrystallin cellulose 102, oxyd sắt đỏ, oxyd sắt vàng, lactose monohydrat, magnesi stearat, natri lauryl sulfat.

## 2. Dạng bào chế: Viên nén

## 3. Chỉ định:

Điều trị triệu chứng viêm mũi dị ứng và ngứa da ở người lớn và trẻ em trên 12 tuổi.

## 4. Cách dùng – Liều dùng:

- *Người lớn và trẻ em trên 12 tuổi:*

Liều khuyến cáo là 10 mg (1 viên) × 1 lần/ngày, có thể uống cùng với thức ăn hoặc không.

- *Người cao tuổi:*

Thận trọng khi dùng CRODNIX cho người cao tuổi (xem phần Cảnh báo – Thận trọng).

- *Trẻ em:*

Không khuyến cáo sử dụng CRODNIX cho trẻ em dưới 12 tuổi. Trẻ em 2 đến 11 tuổi được khuyến cáo sử dụng rupatadin 1mg/ml dạng dung dịch uống.

- *Bệnh nhân suy gan hoặc suy thận:*

Do chưa có kinh nghiệm lâm sàng trên bệnh nhân suy gan hoặc suy thận, hiện không khuyến cáo sử dụng CRODNIX cho những bệnh nhân này.

## 5. Chống chỉ định:

Quá mẫn với rupatadin hoặc bất kỳ thành phần tá dược nào.

## 6. Cảnh báo – Thận trọng:

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

Tránh dùng kết hợp rupatadin với thuốc ức chế mạnh CYP3A4 và thận trọng khi dùng kết hợp với thuốc ức chế trung bình CYP3A4 (xem phần Tương tác, tương kỵ của thuốc).

Có thể cần thiết điều chỉnh liều của cơ chất nhạy cảm với CYP3A4 (như simvastatin, lovastatin) và cơ chất CYP3A4 có công dụng điều trị hẹp (như ciclosporin, tacrolimus, sirolimus, everolimus, cisaprid) do rupatadin có thể làm tăng nồng độ trong huyết tương của những thuốc này (xem phần Tương tác, tương kỵ của thuốc).

Độ an toàn trên tim của rupatadin đã được đánh giá chi tiết trong nghiên cứu QT/QTc. Dùng rupatadin liều lên tới 10 lần liều điều trị không gây ra bất kỳ thay đổi nào trên điện tâm đồ (ECG) và do đó, không có ảnh hưởng đáng lo ngại đối với tim. Tuy nhiên, dùng thận trọng rupatadin trên 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 như nhịp tim chậm có biểu hiện lâm sàng rõ rệt, bệnh nhân nhồi máu cơ tim cấp tính. Dùng thận trọng CRODNIX cho bệnh nhân từ 65 tuổi trở lên. Tuy không có khác biệt tổng thể về độ an toàn và hiệu quả trong các thử nghiệm lâm sàng, không thể loại trừ khả năng nhạy cảm cao với thuốc ở người lớn tuổi do số lượng bệnh nhân tham gia thử nghiệm ít (xem phần Đặc tính dược động học).

Sử dụng CRODNIX cho trẻ em dưới 12 tuổi và bệnh nhân suy gan, suy thận: xem phần Cách dùng – Liều dùng.

CRODNIX có chứa lactose monohydrat. Bệnh nhân không dung nạp

galactose di truyền hiếm gặp, thiếu hụt Lapp lactase hoặc kém hấp thu glucose – galactose không dùng chế phẩm này.

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

- *Phụ nữ có thai:*

Dữ liệu còn hạn chế về sử dụng rupatadin ở phụ nữ có thai. Nghiên cứu trên động vật cho thấy không có tác hại trực tiếp hoặc gián tiếp đến thai kỳ, sự phát triển phôi, quá trình sinh nở hay sự phát triển của con non. Như một biện pháp phòng ngừa, tránh dùng rupatadin trong thời gian mang thai.

- *Phụ nữ cho con bú:*

Rupatadin được bài tiết vào sữa ở động vật. Không rõ rupatadin có bài tiết vào sữa ở người hay không. Cần lựa chọn ngừng cho con bú hoặc ngừng/tránh điều trị bằng rupatadin dựa trên lợi ích giữa việc cho con bú và điều trị cho mẹ.

- *Khả năng sinh sản:*

Không có dữ liệu lâm sàng về ảnh hưởng của rupatadin đến khả năng sinh sản. Nghiên cứu trên động vật cho thấy sự suy giảm khả năng sinh sản rõ rệt khi phơi nhiễm thuốc ở mức độ cao hơn mức độ phơi nhiễm khi sử dụng liều điều trị trên người.

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

CRODNIX không ảnh hưởng lên khả năng lái xe và vận hành máy móc. Tuy nhiên, cần thận trọng trước khi lái xe hoặc vận hành máy móc cho đến khi phản ứng riêng biệt trên mỗi bệnh nhân được thể hiện.

## 9. Tương tác, tương kỵ của thuốc:

Các nghiên cứu về tương tác với viên nén rupatadin 10 mg mới được tiến hành trên người trưởng thành và trẻ em trên 12 tuổi.

- *Ảnh hưởng của thuốc khác đến rupatadin:*

Tránh dùng đồng thời với thuốc ức chế mạnh CYP3A4 (như itraconazol, ketoconazol, voriconazol, posaconazol, chất ức chế HIV protease, clarithromycin, nefazodon) và thận trọng khi kết hợp với thuốc ức chế trung bình CYP3A4 (erythromycin, fluconazol, diltiazem).

Dùng đồng thời rupatadin 20 mg và ketoconazol hoặc erythromycin làm tăng phơi nhiễm rupatadin toàn thân gấp 10 lần và gấp 2 – 3 lần tương ứng. Việc dùng kết hợp không ảnh hưởng đến khoảng QT hoặc làm tăng tác dụng không mong muốn so với dùng từng thuốc riêng lẻ.

Tương tác với nước bưởi ép: Dùng đồng thời với nước bưởi ép làm tăng phơi nhiễm rupatadin toàn thân gấp 3,5 lần. Không nên uống CRODNIX với nước bưởi ép.

- *Ảnh hưởng của rupatadin đến thuốc khác:*

Thận trọng khi kết hợp rupatadin với thuốc bị chuyển hóa sau khi đưa vào cơ thể có công dụng điều trị hẹp do hiểu biết về ảnh hưởng của rupatadin đến các thuốc khác còn hạn chế.

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

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

**Tương tác với statin:** Tình trạng tăng creatin phosphokinase (CPK) không triệu chứng ít khi được báo cáo trong các thử nghiệm lâm sàng với rupatadin. Hiện vẫn chưa biết nguy cơ tương tác với statin, một số thuốc trong nhóm được chuyển hóa bởi isoenzyme cytochrome P450 CYP3A4. Vì vậy, cần thận trọng khi dùng đồng thời với thuốc nhóm statin.

## 10. Tác dụng không mong muốn:

Phần lớn tác dụng không mong muốn ghi nhận được trong các thử nghiệm lâm sàng có mức độ nhẹ đến trung bình và thường không cần ngừng điều trị.

Tần suất của những tác dụng không mong muốn được quy định như sau:

- Thường gặp:  $\geq 1/100$  đến  $< 1/10$
- Ít gặp:  $\geq 1/1.000$  đến  $< 1/100$
- Hiếm gặp:  $\geq 1/10.000$  đến  $< 1/1.000$

| Phân loại cơ quan/<br>hệ cơ quan      | Tác dụng không mong muốn                                                                                                                                            |
|---------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Nhiễm khuẩn và nhiễm<br>kỳ sinh trùng | Ít gặp: viêm họng, viêm mũi                                                                                                                                         |
| Hệ miễn dịch                          | Hiếm gặp: phản ứng quá mẫn (bao gồm phản<br>ứng phản vệ, phù mạch và mề đay)                                                                                        |
| Chuyển hóa và dinh dưỡng              | Ít gặp: tăng cảm giác thèm ăn                                                                                                                                       |
| Hệ thần kinh                          | Thường gặp: buồn ngủ, đau đầu, chóng mặt<br>Ít gặp: mất tập trung                                                                                                   |
| Tim                                   | Hiếm gặp: tim đập nhanh, đánh trống ngực                                                                                                                            |
| Hô hấp, lồng ngực và<br>trung thất    | Ít gặp: chảy máu cam, khô mũi, ho, khô họng,<br>đau miệng – hầu họng                                                                                                |
| Tiêu hóa                              | Thường gặp: khô miệng<br>Ít gặp: buồn nôn, đau phần bụng trên, tiêu<br>chảy, khó tiêu, nôn, đau bụng, táo bón                                                       |
| Dạ và mô dưới da                      | Ít gặp: phát ban                                                                                                                                                    |
| Cơ xương, mô liên kết<br>và xương     | Ít gặp: đau lưng, đau khớp, đau cơ                                                                                                                                  |
| Rối loạn chung và tại chỗ             | Thường gặp: mệt mỏi, suy nhược<br>Ít gặp: khát nước, khó chịu, sốt, dễ bị kích thích                                                                                |
| Ảnh hưởng đến kết quả<br>xét nghiệm   | Ít gặp: tăng creatin phosphokinase máu, tăng<br>alanin aminotransferase, tăng aspartat<br>aminotransferase, kết quả kiểm tra chức năng<br>gan bất thường, tăng cân. |

#### 11. Quá liều và cách xử trí:

Chưa có báo cáo về trường hợp quá liều. Trong một nghiên cứu lâm sàng về độ an toàn của rupatadin, liều hàng ngày 100 mg dùng trong 6 ngày vẫn dung nạp tốt. Tác dụng không mong muốn thường gặp nhất là buồn ngủ. Nếu không may nuốt phải một lượng thuốc quá lớn, cần điều trị triệu chứng và thực hiện các biện pháp hỗ trợ cần thiết.

#### 12. Đặc tính dược lực học:

Nhóm dược lý: kháng histamin tác dụng toàn thân, mã ATC: R06A X28  
Rupatadin là thuốc kháng histamin thế hệ hai, đối kháng histamin tác dụng kéo dài, hoạt tính đối kháng chọn lọc trên thụ thể H1 ngoại vi. Một số chất chuyển hóa của nó (desloratadin và chất chuyển hóa hydroxyl) vẫn còn hoạt tính kháng histamin và có thể góp phần vào tác dụng toàn phần của thuốc.

Trong các nghiên cứu *in vitro*, rupatadin nồng độ cao ức chế sự giải phóng hạt của tế bào mast gây ra bởi kích thích miễn dịch và không miễn dịch cũng như sự giải phóng cytokine, đặc biệt là TNF $\alpha$  trong tế bào mast và monocyte người. Sự liên quan đến lâm sàng của những dữ liệu thu thập được còn cần được xác nhận.

Nghiên cứu lâm sàng trên người tình nguyện ( $n = 375$ ) và bệnh nhân ( $n = 2650$ ) bị viêm mũi dị ứng và mề đay tự phát mạn tính cho thấy rupatadin liều 2 – 100 mg không ảnh hưởng đáng kể đến điện tâm đồ.

Mề đay tự phát mạn tính được sử dụng làm mô hình nghiên cứu lâm sàng cho các chứng nổi mề đay, do sinh lý bệnh là như nhau bất kể nguyên nhân, và việc lựa chọn bệnh nhân tham gia nghiên cứu dễ dàng hơn. Do sự giải phóng histamin là yếu tố nguyên nhân gây nổi mề đay, nên rupatadin được cho là làm giảm triệu chứng mề đay mạn tính tự phát cũng

như các dạng mề đay khác, theo các hướng dẫn lâm sàng.

Trong một thử nghiệm có đối chứng trên bệnh nhân mề đay tự phát mạn tính, rupatadin có hiệu quả giảm ngứa sau 4 tuần điều trị (giảm ngứa khi dùng rupatadin là 57,5% so với khi dùng placebo là 44,9%) và giảm số bệnh nhân bị đỏ da trung bình (54,3 % khi dùng rupatadin so với 39,7% khi dùng placebo)

#### 13. Đặc tính dược động học:

- Hấp thu và sinh khả dụng:

Rupatadin được hấp thu nhanh sau khi uống,  $t_{max}$  xấp xỉ 0,75 giờ sau khi uống.  $C_{max}$  trung bình là 2,6 ng/ml sau khi uống liều đơn 10 mg và 4,6 ng/ml sau khi uống liều đơn 20 mg. Các thông số dược động học tỷ lệ tuyến tính trong khoảng liều từ 10 mg đến 20 mg, liều đơn và liều lặp lại. Sau khi uống liều 10 mg  $\times$  1 lần/ngày trong 7 ngày,  $C_{max}$  trung bình là 3,8 ng/ml. Nồng độ thuốc trong huyết tương giảm theo hàm mũ hai với thời gian bán thải là 5,9 giờ. Tỷ lệ gắn kết với protein huyết tương là 98,5 – 99%.

Không có dữ liệu về sinh khả dụng tuyệt đối của rupatadin do rupatadin chưa được dùng đường tiêm ở người.

- Ảnh hưởng của thức ăn:

Thức ăn làm tăng phơi nhiễm rupatadin toàn thân (AUC) lên 23%. Mức độ phơi nhiễm với một trong các chất chuyển hóa có hoạt tính của thuốc và chất chuyển hóa chính không có hoạt tính gần như giống nhau (giảm khoảng 5% và 3% tương ứng). Thời gian đạt nồng độ thuốc tối đa trong huyết tương ( $t_{max}$ ) chậm lại 1 giờ. Nồng độ thuốc tối đa trong huyết tương ( $C_{max}$ ) không bị ảnh hưởng bởi thức ăn. Những khác biệt này không có ý nghĩa lâm sàng.

- Chuyển hóa và thải trừ:

Trong một nghiên cứu về thải trừ thuốc trên người (40 mg  $^{14}C$ -rupatadin), 34,6% lượng đánh dấu phóng xạ được tìm thấy trong nước tiểu và 60,9% trong phân sau 7 ngày. Rupatadin dùng đường uống bị chuyển hóa đáng kể trước khi vào tuần hoàn máu. Lượng hoạt chất không bị biến đổi tìm thấy trong nước tiểu và phân là không đáng kể, có nghĩa là rupatadin gần như bị chuyển hóa hoàn toàn. Chất chuyển hóa có hoạt tính desloratadin và các dẫn xuất hydroxyl khác chiếm khoảng 27% và 48% tương ứng trong tổng lượng phơi nhiễm rupatadin toàn thân. Nghiên cứu *in vitro* trên microsome gan người cho thấy rupatadin chủ yếu được chuyển hóa bởi cytochrome P450 (CYP3A4).

- Bệnh nhân đặc biệt:

Trong một nghiên cứu trên tình nguyện viên khỏe mạnh so sánh kết quả giữa người trẻ tuổi và người lớn tuổi, AUC và  $C_{max}$  của rupatadin ở người lớn tuổi cao hơn so với người trẻ tuổi. Điều này có thể do ở người lớn tuổi, chuyển hóa lần đầu qua gan bị suy giảm. Không ghi nhận sự khác biệt khi phân tích những chất chuyển hóa của rupatadin. Thời gian bán thải rupatadin ở tình nguyện viên lớn tuổi và trẻ tuổi là 8,7 và 5,9 giờ tương ứng. Những kết quả này của rupatadin và chất chuyển hóa không không có ý nghĩa lâm sàng nên có thể kết luận không cần điều chỉnh liều cho người cao tuổi khi dùng liều 10 mg.

14. Quy cách đóng gói: Vỉ Alu/Alu. Hộp 03 vỉ  $\times$  10 viên.

15. Điều kiện bảo quản: Nơi khô mát, nhiệt độ không quá 30°C, tránh ánh sáng

16. Hạn dùng: 36 tháng kể từ ngày sản xuất

17. Tiêu chuẩn chất lượng của thuốc: Tiêu chuẩn cơ sở