https://vnras.com/drug

Rx BILAXTEN®

10 mg viên nén phân tán trong miệng

Bilastine 10mg

Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

Để xa tầm tay trẻ em. Đọc kĩ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.

1. TÊN THUỐC

BILAXTEN® 10 mg viên nén phân tán trong miệng

2. THÀNH PHẦN ĐỊNH TÍNH VÀ ĐỊNH LƯỢNG

Mỗi viên nén phân tán trong miệng chứa 10 mg Bilastine.
Danh mục tá dược đầy đủ : xin xem mục 6.1

3. DẠNG BÀO CHẾ

Viên nén phân tán trong miệng
Viên nén màu trắng hình tròn, hai mặt hơi lồi, đường kính 8 mm

4. ĐẶC TÍNH LÂM SÀNG

4.1. Chỉ định

Điều trị triệu chứng trong trường hợp viêm mũi dị ứng (quanh năm hoặc theo mùa) và mày đay.
Thuốc này được dùng cho trẻ từ 6 – 11 tuổi có cân nặng từ 20kg trở lên.

4.2. Liều lượng và cách sử dụng

Liều lượng

Trẻ em

- Trẻ từ 6 – 11 tuổi có cân nặng từ 20kg trở lên:
  10 mg bilastine (1 viên nén phân tán trong miệng) một lần/ngày để điều trị triệu chứng viêm mũi dị ứng (thường xuyên hoặc theo mùa) và mày đay.

  Cần uống thuốc vào thời điểm 1 giờ trước hoặc 2 giờ sau ăn hoặc uống nước trái cây (Xem thêm mục 4.5)

- Trẻ dưới 6 tuổi và cân nặng dưới 20kg:
  Các dữ liệu về việc dùng thuốc cho lứa tuổi này được liệt kê ở mục 4.4, 4.8, 5.1 và 5.2 nhưng chưa có khuyến cáo về liều lượng. Do đó, không dùng bilastine cho độ tuổi này.

  Người lớn và thanh thiếu niên (từ 12 tuổi trở lên): thích hợp dùng viên nén bilastine 20mg.

Độ dài đợt điều trị:
Trong điều trị viêm mũi dị ứng, việc điều trị chỉ giới hạn trong khoảng thời gian có tiếp xúc với yếu tố dị nguyên. Trong điều trị viêm mũi dị ứng theo mùa, có thể ngừng thuốc khi hết triệu chứng và sử dụng lại khi triệu chứng xuất hiện trở lại. Trong điều trị viêm mũi dị ứng quanh năm, nên sử dụng thuốc liên tục trong suốt thời gian tiếp xúc với dị nguyên. Trong điều trị mày đay, thời gian điều trị phụ thuộc vào dạng mày đay, thời gian và diễn biến của triệu chứng.

Đối tượng đặc biệt

Bệnh nhân suy thận
Tính an toàn và hiệu quả của bilastine trên bệnh nhân trẻ em suy thận chưa được nghiên cứu đầy đủ. Các nghiên cứu thực hiện trên người trưởng thành trong nhóm nguy cơ đặc biệt (bệnh nhân suy thận) cho thấy không cần chỉnh liều trên bệnh nhân là người trưởng thành suy thận (Xem phần 5.2).

Bệnh nhân suy gan
Tính an toàn và hiệu quả của bilastine trên bệnh nhân trẻ em suy gan chưa được nghiên cứu đầy đủ. Chưa có dữ liệu lâm sàng về việc dùng thuốc trên bệnh nhân suy gan ở cả đối tượng người trưởng thành và trẻ em. Tuy nhiên, do bilastine không chuyển hóa qua gan mà chủ yếu thải trừ dưới dạng không biến đổi qua nước tiểu và phân, tình trạng suy gan có thể không làm nồng độ thuốc trong máu vượt quá giới hạn an toàn. Do đó, không cần chỉnh liều trên bệnh nhân là người trưởng thành bị suy gan (Xem phần 5.2).

Cách dùng
Dùng đường uống
Viên nén phân tán trong miệng nên khi được ngậm ở trong miệng sẽ tan nhanh trong nước bọt, do đó sẽ rất dễ nuốt.

Ngoài ra, viên nén phân tán trong miệng có thể được hòa tan vào nước trước khi uống. Không nên dùng nước bưởi chùm hoặc bất cứ nước trái cây nào khác để hòa tan viên thuốc (xem mục 4.5)

4.3. Chống chỉ định

Chống chỉ định cho các bệnh nhân quá mẫn với bilastine hoặc bất cứ thành phần tá dược nào của thuốc được liệt kê trong mục 6.1.

4.4. Lưu ý và thận trọng khi sử dụng

Trẻ em

Thông tin về hiệu quả và độ an toàn của bilastine trên trẻ em dưới 2 tuổi vẫn chưa được nghiên cứu đầy đủ và có ít kinh nghiệm lâm sàng về việc dùng thuốc cho trẻ từ 2 – 5 tuổi do đó không nên dùng bilastine cho nhóm tuổi này.

Trên bệnh nhân suy thận nặng hoặc trung bình, việc sử dụng đồng thời bilastine với các chất ức chế glycoprotein P như ketoconazol, erythromycin, cyclosporin, ritonavir hoặc diltiazem có thể làm tăng nồng độ bilastine trong huyết tương, do đó làm tăng nguy cơ xảy ra phản ứng bất lợi. Vì vậy, cần tránh sử dụng đồng thời bilastine và các chất ức chế glycoprotein P trên bệnh nhân suy thận nặng hoặc trung bình.

4.5. Tương tác thuốc và các dạng tương tác khác

Các nghiên cứu về tương tác thuốc chỉ được thực hiện trên người trưởng thành và được tóm tắt dưới đây:

Tương tác với thức ăn: Thức ăn có thể làm giảm sinh khả dụng đường uống của bilastine viên nén khoảng 30% và giảm sinh khả dụng đường uống của bilastine viên nén phân tán trong miệng là khoảng 20%.

Tương tác với nước bưởi chùm: uống bilastine 20 mg với nước bưởi chùm làm giảm sinh khả dụng của thuốc 30%. Hiện tượng này có thể xảy ra với các loại nước trái cây khác. Mức độ giảm sinh khả dụng có thể dao động giữa các chế phẩm và các loại hoa quả khác nhau. Cơ chế của tương tác này là thông qua quá trình ức chế OATP1A2, một chất vận chuyển bilastine từ đường tiêu hóa vào máu (xem mục 5.2). Các thuốc là cơ chất hoặc chất ức chế OATP1A2 như ritonavir hoặc rifampicin có thể làm giảm nồng độ bilastine trong huyết tương.

Tương tác với ketoconazol hoặc erythromycin: Uống đồng thời bilastine 20mg và ketoconazol 400mg ngày 1 lần hoặc erythromycin 500mg 3 lần/ngày có thể làm tăng AUC của bilastine 2 lần, tăng C_{max} 2-3 lần. Điều này có thể giải thích do tương tác với các chất vận chuyển đưa thuốc trở lại lòng ống tiêu hóa, do bilastine là cơ chất của P-gp và không bị chuyển hóa (xem phần P5.2). Những thay đổi này có thể không ảnh hưởng đến mức độ an toàn của bilastine cũng như ketoconazol hoặc erythromycin. Các thuốc khác cũng là cơ chất hoặc chất ức chế P-gp, ví dụ như cyclosporine, cũng có nguy cơ làm tăng nồng độ huyết tương của bilastine.

Tương tác với diltiazem: Uống đồng thời bilastine 20 mg 1 lần/ngày và diltiazem 60 mg 1 lần/ngày làm tăng nồng độ C_{max} của bilastine lên 50%. Điều này có thể lí giải do tương tác với các chất vận chuyển đưa thuốc trở lại lòng ống tiêu hóa (xem phần 5.2), và có thể không ảnh hưởng đến mức độ an toàn của bilastine.

Tương tác với rượu: Trạng thái tâm thần vận động sau khi uống đồng thời rượu và 20 mg bilastine 1 lần/ngày tương tự như kết quả ghi nhận sau khi uống đồng thời rượu và giả dược.

Tương tác với lorazepam: Uống đồng thời bilastine 20 mg 1 lần/ngày và lorazepam 3 mg 1 lần/ngày trong 8 ngày không làm tăng tác dụng trên hệ thần kinh trung ương của lorazepam.

Nhóm bệnh nhân trẻ em

Chưa có nghiên cứu về tương tác thuốc được thực hiện trên trẻ em dùng bilastine viên nén phân tán trong miệng. Vì không có kinh nghiệm lâm sàng về tương tác của bilastine với các thuốc khác, thức ăn hoặc nước trái cây trên trẻ em nên kết quả của các nghiên cứu tương tác trên người trưởng thành cũng được cân nhắc khi kê đơn thuốc bilastine cho trẻ em. Chưa có dữ liệu lâm sàng trên trẻ em cho thấy các thay đổi về AUC và C_{max} do tương tác ảnh hưởng đến tính an toàn của bilastine.

Thuốc này chứa ít hơn 1 mmol natri (23mg)/viên, nghĩa là về cơ bản là "không có natri"

4.6. Tác động trên khả năng sinh sản, phụ nữ có thai và cho con bú

Hệ cơ quan		Bilastine 20 mg N=1697	All Bilastine Doses N=2525
Tần suất	**Phản ứng bất lợi**		
Rối loạn tiêu hóa			
Không phổ biến	Đau bụng trên	11 (0,65%)	14 (0,55%)
	Đau bụng	5 (0,30%)	5 (0,20%)
	Buồn nôn	7 (0,41%)	10 (0,40%)
	Kích ứng dạ dày	3 (0,18%)	4 (0,16%)
	Tiêu chảy	4 (0,24%)	6 (0,24%)
	Khô miệng	2 (0,12%)	6 (0,24%)
	Khó tiêu	2 (0,12%)	4 (0,16%)
	Viêm dạ dày	4 (0,24%)	4 (0,16%)
Rối loạn da và mô mềm			
Không phổ biến	Mẩn ngứa	2 (0,12%)	4 (0,16%)
Rối loạn chung			
Không phổ biến	Mệt mỏi	14 (0,83%)	19 (0,75%)
	Khát	3 (0,18%)	4 (0,16%)
	Tăng tình trạng mệt mỏi sẵn có	2 (0,12%)	2 (0,08%)
	Sốt	2 (0,12%)	3 (0,12%)
	Suy nhược	3 (0,18%)	4 (0,16%)
Các chỉ số xét nghiệm			
Không phổ biến	Tăng gammaglutamyltransferase	7 (0,41%)	8 (0,32%)
	Tăng alanine aminotransferase	5 (0,30%)	5 (0,20%)
	Tăng aspartate aminotransferase	3 (0,18%)	3 (0,12%)
	Tăng nồng độ creatinin trong máu	2 (0,12%)	2 (0,08%)
	Tăng nồng độ triglicerid trong máu	2 (0,12%)	2 (0,08%)
	Tăng cân	8 (0,47%)	12 (0,48%)

Chưa rõ tần suất (không tính toán được từ các dữ liệu hiện có): đánh trống ngực, nhịp tim nhanh và phản ứng quá mẫn (như sốc phản vệ, phù mạch, khó thở, phát ban, sưng/phù tại chỗ và ban đỏ) và nôn đã được báo cáo trong quá trình hậu mãi.

Mô tả phản ứng bất lợi ở bệnh nhân trưởng thành và thanh thiếu niên
Các phản ứng bất lợi như buồn ngủ, đau đầu, hoa mắt chóng mặt và mệt mỏi đã được báo cáo ở cả nhóm điều trị với bilastine 20mg hoặc với giả dược. Đối với phản ứng buồn ngủ, tần suất khi dùng bilastine là 3,06% trong khi đó giả dược là 2,86%; Đối với phản ứng đau đầu, tần suất khi dùng bilastine là 4,01% trong khi đó giả dược là 3,38%; Đối với phản ứng hoa mắt tần suất khi dùng bilastine là 0,83% trong khi đó giả dược là 0,59%; Đối với phản ứng mệt mỏi, tần suất khi dùng bilastine là 0,83% trong khi đó giả dược là 1,32%.

Các thông tin thu thập được từ dữ liệu hậu mãi đã khẳng định đặc tính an toàn quan sát được trong các nghiên cứu phát triển lâm sàng.

Báo cáo các trường hợp nghi ngờ tác dụng không mong muốn
Báo cáo các trường hợp nghi ngờ tác dụng không mong muốn sau khi cấp phép lưu hành sản phẩm là rất quan trọng. Nó cho phép tiếp tục theo dõi cân bằng lợi ích/nguy cơ của sản phẩm. Các cán bộ y tế được yêu cầu báo cáo bất kỳ trường hợp nghi ngờ tác dụng không mong muốn nào thông qua hệ thống báo cáo quốc gia.

4.9. Quá liều

Chưa có dữ liệu về quá liều ở trẻ em.
Thông tin liên quan đến các trường hợp quá liều cấp của bilastine thu thập được từ các kết quả thử nghiệm lâm sàng trong giai đoạn phát triển thuốc và dữ liệu hậu mãi. Trong các nghiên cứu lâm sàng, sau khi dùng bilastine với liều cao gấp 10 đến 11 lần liều điều trị (220 mg (liều đơn); hoặc 200 mg/ngày trong 7 ngày), tần suất xuất hiện phản ứng không mong muốn trên người tình nguyện cao gấp 2 lần so với giả dược. Tác dụng không mong muốn được ghi nhận nhiều nhất là chóng mặt, nhức đầu và buồn nôn. Không ghi nhận phản ứng bất lợi nghiêm trọng nào cũng như sự kéo dài đáng kể khoảng QT trên điện tâm đồ. Thông tin thu thập được từ các dữ liệu hậu mãi thống nhất với các báo cáo trong các thử nghiệm lâm sàng.

Một nghiên cứu chéo thông qua thông số QT/QT hiệu chỉnh đã được tiến hành trên 30 người tình nguyện khỏe mạnh nhằm đánh giá tác động của bilastine liều lặp lại (100mg x 4 ngày) lên sự tái phân cực tâm thất. Nghiên cứu đã chỉ ra rằng chế độ dùng nêu trên không làm kéo dài đáng kể giá trị QT hiệu chỉnh.

Trong trường hợp quá liều, cần áp dụng các biện pháp điều trị triệu chứng và điều trị hỗ trợ. Chưa có thuốc đối kháng đặc hiệu cho bilastine.

5. ĐẶC TÍNH DƯỢC LÝ

5.1. Đặc tính dược lực học

Nhóm dược lý: Thuốc kháng histamin sử dụng đường toàn thân, các thuốc kháng histamin khác sử dụng đường toàn thân. Mã ATC là R06AX29.

Cơ chế tác dụng
Bilastine là một chất đối kháng histamin không gây buồn ngủ, có tác dụng kéo dài, đối kháng chọn lọc trên thụ thể H1 ngoại vi và không có ái lực với thụ thể muscarinic.

Bilastine ức chế các phản ứng mẩn ngứa, ban đỏ trên da do histamin trong vòng 24 giờ sau khi sử dụng một liều đơn.

Hiệu quả lâm sàng
Hiệu quả của bilastine đã được nghiên cứu trên người trưởng thành và thanh thiếu niên. Theo nguyên tắc, hiệu quả đã được chứng minh này có thể ngoại suy cho trẻ em, thì sự phơi nhiễm toàn thân với bilastine 10mg khi dùng cho trẻ em từ 6 – 11 tuổi có trọng lượng cơ thể ít nhất là 20kg tương đương với sự phơi nhiễm toàn thân với bilastine 20mg khi dùng cho người trưởng thành (Xem mục 5.2). Việc ngoại suy dữ liệu từ người trưởng thành và thanh thiếu niên là hoàn toàn phù hợp đối với thuốc này vì sinh lý bệnh học viêm mũi dị ứng và mày đay là như nhau đối với mọi lứa tuổi.

Trong các thử nghiệm lâm sàng được thực hiện trên người lớn và trẻ vị thành niên có viêm mũi dị ứng (theo mùa hoặc quanh năm), bilastine 20 mg, sử dụng một lần một ngày trong vòng 14-28 ngày, đem lại hiệu quả trong việc làm giảm các triệu chứng như hắt hơi, chảy nước mũi, ngứa mũi, ngạt mũi, chảy nước mắt và đỏ mắt. Bilastine kiểm soát hiệu quả các triệu chứng trong vòng 24 giờ.

Trong hai thử nghiệm lâm sàng được thực hiện trên bệnh nhân mày đay nguyên phát mãn tính, bilastine 20 mg, uống một lần/ngày trong 28 ngày chứng minh được hiệu quả trong làm giảm mức độ ngứa và giảm số lượng, kích thước của các vết sần cũng như cảm giác khó chịu của bệnh nhân do mày đay. Bệnh nhân cải thiện được chất lượng giấc ngủ và do đó, cải thiện chất lượng cuộc sống.

Không có trường hợp nào kéo dài khoảng QT hiệu chỉnh hoặc tác dụng không mong muốn trên tim mạch được ghi nhận trong các thử nghiệm lâm sàng của bilastine, ngay cả với liều 200 mg mỗi ngày (gấp 10 lần liều điều trị) trong vòng 7 ngày trên 9 bệnh nhân, hoặc thậm chí ngay cả khi cùng phối hợp với các thuốc ức chế P-gp, như ketoconazole (24 bệnh nhân) và erythromycin (24 bệnh nhân). Thêm vào đó, một nghiên cứu theo dõi khoảng QT cũng đã được thực hiện trên 30 người tình nguyện.

Trong các thử nghiệm lâm sàng có kiểm soát, khi sử dụng liều khuyến cáo là 20 mg một lần/ngày, dữ liệu về tính an toàn trên hệ thần kinh trung ương của bilastine tương đương với giả dược và tỉ suất ghi nhận tình trạng buồn ngủ không khác biệt có ý nghĩa thống kê so với giả dược. Các thử nghiệm lâm sàng cho thấy bilastine với liều 40 mg một lần/ngày không ảnh hưởng đến hoạt tính tâm thần vận động cũng như khả năng lái xe được đánh giá thông qua một bài kiểm tra lái xe quy chuẩn.

Người cao tuổi (≥ 65 tuổi) được lựa chọn trong nghiên cứu pha II và pha III, kết quả cho thấy không có sự khác biệt trong hiệu quả cũng như độ an toàn khi so sánh với nhóm bệnh nhân trẻ tuổi hơn.

Tính an toàn lâm sàng

https://vnras.com/drug

4.6. Tác động trên khả năng sinh sản, phụ nữ có thai và cho con bú

Phụ nữ có thai: Không có hoặc có rất ít dữ liệu về việc sử dụng bilastine trên phụ nữ có thai. Nghiên cứu trên động vật không cho thấy tác động có hại trực tiếp hoặc gián tiếp lên khả năng sinh sản, sự phát triển của bào thai và sau sinh (xem phần 5.3). Tuy nhiên, để đảm bảo an toàn, tránh sử dụng BILAXTEN trong giai đoạn mang thai.

Phụ nữ cho con bú: Chưa có nghiên cứu tiến hành trên người xem liệu bilastine có bài xuất vào sữa mẹ hay không. Dữ liệu dược động học hiện có trên động vật cho thấy bilastine được bài xuất vào trong sữa. Trên thực tế, cần quyết định tiếp tục/ngừng cho con bú hay tiếp tục/ngừng sử dụng BILAXTEN dựa trên tương quan giữa lợi ích của việc bú mẹ cho trẻ và lợi ích của mẹ khi sử dụng bilastine.

Tác động trên khả năng sinh sản: Chưa có hoặc rất ít bằng chứng lâm sàng. Một nghiên cứu trên chuột cho thấy không có tác động tiêu cực nào trên chức năng sinh sản (xem phần 5.3).

4.7. Tác động lên khả năng lái xe và vận hành máy móc

Một nghiên cứu được thực hiện để đánh giá tác động của bilastine lên khả năng lái xe đã cho thấy việc sử dụng liều 20 mg không ảnh hưởng đến khả năng lái xe. Tuy nhiên, bệnh nhân cần được thông báo rằng có một số trường hợp hiếm gặp có thể thấy buồn ngủ và ảnh hưởng đến khả năng vận hành máy móc tàu xe.

4.8. Tác dụng không mong muốn

Tóm tắt đặc tính an toàn trên đối tượng bệnh nhân trẻ em

Trong các thử nghiệm lâm sàng, tần suất, chủng loại và mức độ nặng của các tác dụng không mong muốn trên thanh thiếu niên (từ 12 – 17 tuổi) tương tự như trên người trưởng thành. Thông tin thu nhận được từ các nhóm bệnh nhân này (thanh thiếu niên) trong các nghiên cứu hậu mãi cũng tương tự như ghi nhận được trong các nghiên cứu lâm sàng.

Tỷ lệ trẻ em (2 – 11 tuổi) có báo cáo tác dụng không mong muốn sau khi điều trị bằng bilastine 10mg trong viêm mũi dị ứng hoặc mày đay tự phát mạn tính trong nghiên cứu lâm sàng 12 tuần có kiểm soát là tương tự so với bệnh nhân dùng giả dược (68,5% so với 67,5%).

Các tác dụng không mong muốn phổ biến nhất được báo cáo trong thử nghiệm lâm sàng trên 291 bệnh nhân trẻ em (2 – 11 tuổi) (260 trẻ em tham gia nghiên cứu về tính an toàn và 31 trẻ em tham gia nghiên cứu dược động học) dùng bilastine (viên nén phân tán trong miệng) là đau đầu, buồn ngủ, chóng mặt và mệt mỏi. Các phản ứng này xuất hiện với tần suất tương tự tần suất ghi nhận được trên 249 bệnh nhân sử dụng giả dược.

Bảng tóm tắt phản ứng bất lợi của thuốc trên trẻ em

Các phản ứng bất lợi ít nhất có thể liên quan đến bilastine và được báo cáo trong hơn 0,1% bệnh nhân trẻ em (từ 2 – 11 tuổi) dùng bilastine 20mg trong giai đoạn phát triển lâm sàng của thuốc được phân loại dưới đây.

Tần suất ghi nhận như sau:
Rất phổ biến (≥1/10)
Phổ biến (≥1/100 to <1/10)
Không phổ biến (≥1/1.000 to <1/100)
Hiếm gặp (≥1/10.000 to <1/1.000)
Rất hiếm gặp (<1/10.000)
Không rõ (không thể ước tính được từ các dữ liệu hiện có)
Các phản ứng hiếm gặp, rất hiếm gặp và không rõ không được ghi vào bảng.

Hệ cơ quan		Bilastine 10 mg (n=291)[#]	Placebo (n=249)
Tần suất	**Phản ứng bất lợi**		
Nhiễm trùng và nhiễm kí sinh trùng			
Phổ biến	Viêm mũi	3 (1.0%)	3 (1.2%)
Rối loạn hệ thần kinh			
Phổ biến	Đau đầu	6 (2.1%)	3 (1.2%)
Không phổ biến	Hoa mắt chóng mặt	1 (0.3%)	0 (0.0%)
	Mất tỉnh táo	1 (0.3%)	0 (0.0%)
Rối loạn về mắt			
Phổ biến	Viêm kết mạc dị ứng	4 (1.4%)	5 (2.0%)
Không phổ biến	Kích ứng về mắt	1 (0.3%)	0 (0.0%)
Rối loạn tiêu hóa			
Phổ biến	Đau bụng/đau vùng thượng vị	3 (1.0%)	3 (1.2%)
Không phổ biến	Tiêu chảy	2 (0.7%)	0 (0.0%)
	Buồn nôn	1 (0.3%)	0 (0.0%)
	Phù môi	1 (0.3%)	0 (0.0%)
Rối loạn da và mô mềm			
Không phổ biến	Chàm	1 (0.3%)	0 (0.0%)
	Mày đay	2 (0.7%)	2 (0.8%)
Rối loạn chung			
Không phổ biến	Mệt mỏi	2 (0.7%)	0 (0.0%)

[#]260 trẻ em tham gia nghiên cứu an toàn lâm sàng và 31 trẻ em tham gia nghiên cứu dược động học

Mô tả phản ứng bất lợi ở trẻ em

Đau đầu, đau bụng, viêm kết mạc dị ứng và viêm mũi đã được báo cáo ở cả nhóm trẻ điều trị với bilastine 10mg hoặc với giả dược. Tần suất được báo cáo là 2,1% và 1,2% bị đau đầu; 1% và 1,2% bị đau bụng, 1,4% và 2% bị viêm kết mạc dị ứng, 1% và 1,2% viêm mũi.

Tóm tắt đặc tính an toàn ở bệnh nhân trưởng thành và thanh thiếu niên

Trong các thử nghiệm lâm sàng, số lượng tác dụng không mong muốn gặp phải ở bệnh nhân trưởng thành và thanh thiếu niên bị viêm mũi dị ứng hoặc mày đay nguyên phát mãn tính được điều trị bằng bilastine 20 mg tương tự với số lượng ghi nhận trên bệnh nhân sử dụng giả dược (12,7% so với 12,8%).

Các thử nghiệm lâm sàng pha II và pha III được tiến hành trong giai đoạn phát triển lâm sàng trên 2525 bệnh nhân trưởng thành & thanh thiếu niên điều trị với các liều khác nhau của bilastine, trong đó có 1697 bệnh nhân dùng bilastine 20mg. Trong các thử nghiệm này có 1362 bệnh nhân dùng giả dược. Các phản ứng bất lợi của thuốc (ADRs) thường ghi nhận được trên bệnh nhân sử dụng bilastine 20mg để điều trị viêm mũi dị ứng và mày đay tự phát mạn tính là đau đầu, buồn ngủ, chóng mặt và mệt mỏi. Các phản ứng này xuất hiện với tần suất tương tự tần suất ghi nhận được trên bệnh nhân sử dụng giả dược.

Bảng tóm tắt phản ứng bất lợi của thuốc trên bệnh nhân trưởng thành và thanh thiếu niên

Các phản ứng bất lợi ít nhất có thể liên quan đến bilastine và được báo cáo trong hơn 0,1% bệnh nhân dùng bilastine 20mg trong giai đoạn phát triển lâm sàng của thuốc được phân loại dưới đây.

Tần suất ghi nhận như sau:
Rất phổ biến (≥1/10)
Phổ biến (≥1/100 to <1/10)
Không phổ biến (≥1/1.000 to <1/100)
Hiếm gặp (≥1/10.000 to <1/1.000)
Rất hiếm gặp (<1/10.000)
Không rõ (không thể ước tính được từ các dữ liệu hiện có)
Các phản ứng hiếm gặp, rất hiếm gặp và không rõ không được ghi vào bảng.

Hệ cơ quan		Bilastine 20 mg N=1697	All Bilastine Doses N=2525
Tần suất	**Phản ứng bất lợi**		
Nhiễm trùng và nhiễm kí sinh trùng			
Không phổ biến	Herpes miệng	2 (0,12%)	2 (0,08%)
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng			
Không phổ biến	Tăng cảm giác thèm ăn	10 (0,59%)	11 (0,44%)
Rối loạn tâm lý			
Không phổ biến	Lo lắng	6 (0,35%)	8 (0,32%)
	Mất ngủ	2 (0,12%)	4 (0,16%)
Rối loạn hệ thần kinh			
Phổ biến	Buồn ngủ	52 (3,06%)	82 (3,25%)
	Đau đầu	68 (4,01%)	90 (3,56%)
Không phổ biến	Hoa mắt, chóng mặt	14 (0,83%)	23 (0,91%)
Rối loạn ốc tai, tiền đình			
Không phổ biến	Ù tai	2 (0,12%)	2 (0,08%)
	Chóng mặt	3 (0,18%)	3 (0,12%)
Rối loạn nhịp tim			
Không phổ biến	Blốc nhánh phải	4 (0,24%)	5 (0,20%)
	Rối loạn nhịp xoang	5 (0,30%)	5 (0,20%)
	Kéo dài khoảng QT trên điện tâm đồ	9 (0,53%)	10 (0,40%)
	Bất thường khác trên điện tâm đồ	7 (0,41%)	11 (0,44%)
Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất			
Không phổ biến	Khó thở	2 (0,12%)	2 (0,08%)
	Khó chịu ở mũi	2 (0,12%)	2 (0,08%)
	Khô mũi	3 (0,18%)	6 (0,24%)

Tính an toàn lâm sàng

Trong một thử nghiệm lâm sàng có kiểm soát kéo dài 12 tuần thực hiện trên trẻ độ tuổi từ 2 – 11 tuổi (tổng số 509 trẻ, 260 trẻ được điều trị bằng bilastine 10mg: 58 trẻ ở độ tuổi từ 2 – 6 tuổi, 105 trẻ ở độ tuổi từ 6 – 9 tuổi và 97 trẻ ở độ tuổi từ 9 – 12 tuổi và 249 trẻ được được điều trị với giả dược: 58 trẻ ở độ tuổi từ 2 – 6 tuổi, 95 trẻ ở độ tuổi từ 6 – 9 tuổi và 96 trẻ ở độ tuổi từ 9 – 12 tuổi) ở liều khuyến cáo cho trẻ em là 10mg 1 lần/ngày, tính an toàn của bilastine (n=260) tương tự như với giả dược (n=249), tác dụng không mong muốn là 5,8% và 8% tương ứng ở bệnh nhân dùng bilastine 10mg và giả dược. Cả bilastine và giả dược đều làm giảm nhẹ tình trạng lơ mơ và an thần khi đánh giá thang điểm buồn ngủ ở trẻ (Peadiatric Sleep Questionaire) trong suốt nghiên cứu này, không có sự khác biệt đáng kể có tính thống kê giữa các nhóm điều trị. Ở nhóm trẻ có độ tuổi từ 2 – 11 tuổi, không quan sát thấy sự khác biệt đáng kể khoảng QT hiệu chỉnh sau khi dùng 10mg bilastine 1 lần/ngày so với giả dược. Các câu hỏi để đánh giá chất lượng cuộc sống (Quality of Life questionaire) dành riêng cho trẻ em viêm mũi dị ứng hoặc mày đay mạn tính cho thấy mức độ tăng chung của điểm đánh giá qua 12 tuần không có sự khác biệt đáng kể mang ý nghĩa thống kê giữa bilastine và giả dược. Trong tổng số 509 trẻ tham gia nghiên cứu thì có 479 trẻ bị viêm mũi dị ứng và 30 trẻ mày đay mạn tính. 260 trẻ được điều trị với bilastine có 252 (96,9%) trẻ bị viêm mũi dị ứng và 8 (3,1%) trẻ bị mày đay mạn tính. Tương tự, 249 trẻ dùng giả dược có 227 (91,2%) trẻ bị viêm mũi dị ứng và 22 (8,8%) trẻ bị mày đay mạn tính.

Trẻ em

Cơ quan quản lý dược phẩm Châu Âu (EMA) đã trì hoãn nghĩa vụ phải nộp kết quả nghiên cứu lâm sàng của bilastine trên nhóm đối tượng trẻ em dưới 2 tuổi (Xem thêm mục 4.2)

5.2. Đặc tính dược động học

Hấp thu

Bilastine được hấp thu nhanh sau khi uống và đạt nồng độ tối đa trong huyết tương sau khoảng 1,3 giờ. Thuốc không bị tích lũy. Giá trị sinh khả dụng đường uống trung bình của bilastine là 61%.

Phân bố

Nghiên cứu *in vitro* và *in vivo* cho thấy bilastine là một cơ chất của P-gp (xem mục 4.5: tương tác với ketoconazol, erythromycin và diltiazem) và cơ chất của OATP (xem mục 4.5, tương tác với nước bưởi chùm). Ở liều điều trị, tỉ lệ gắn với protein huyết tương của thuốc là 84-90%.

Chuyển hóa

Kết quả các nghiên cứu *in vitro* cho thấy bilastine không cảm ứng hoặc ức chế hoạt tính của CYP450.

Thải trừ

Trong một nghiên cứu cân bằng khối được thực hiện trên người tình nguyện khỏe mạnh, sau khi uống một liều đơn 20 mg ^{14}C-bilastine, gần như 95% liều dùng được tìm thấy trong nước tiểu (28,3%) và phân (66,5%) dưới dạng bilastine không biến đổi. Điều này cho thấy bilastine không được chuyển hóa nhiều trong cơ thể người. Thời gian bán thải trung bình tính trên người tình nguyện khỏe mạnh là 14,5 giờ.

Mức độ tuyến tính

Bilastine biểu hiện mô hình dược động học tuyến tính trong khoảng liều nghiên cứu (5 đến 220 mg), với mức độ dao động nhỏ giữa các cá thể.

Bệnh nhân suy thận

Hiệu quả của bilastine trên bệnh nhân suy thận được thực hiện trong các nghiên cứu trên người trưởng thành.

Trong một nghiên cứu trên các bệnh nhân suy thận, giá trị trung bình (SD) của $AUC_{0-\infty}$ tăng từ 737,4 (±260,8) ng x giờ/ml trên bệnh nhân chức năng thận bình thường (độ lọc cầu thận: >80 ml/phút/1,73 m^2) lên 967,4 (±140,2) ng x giờ/ml trên bệnh nhân suy thận nhẹ (Độ lọc cầu thận: 50-80 ml/phút/1,73 m^2), 1384,2 (±263,23) ng x giờ/ml trên bệnh nhân suy thận trung bình (Độ lọc cầu thận: 30 - <50 ml/phút/1,73 m^2), và 1708,5 (±699,0) ng x giờ/ml trên bệnh nhân suy thận nặng (Độ lọc cầu thận: < 30 ml/phút/1,73 m^2). Giá trị trung bình (SD) của thời gian bán thải của bilastine là 9,3 h (± 2,8) trên các bệnh nhân bình thường, 15,1 h (± 7,7) trên bệnh nhân suy thận nhẹ, 10,5 h (± 2,3) trên bệnh nhân suy thận trung bình và 18,4 h (± 11,4) trên bệnh nhân suy thận nặng. Quá trình bài xuất qua nước tiểu gần như được hoàn tất sau 48 -72 giờ trên tất cả các đối tượng. Những thay đổi về dược động học này không cho thấy ảnh hưởng rõ rệt trên lâm sàng trên độ an toàn của bilastine, do nồng độ thuốc trong huyết tương trong trường hợp bệnh nhân suy thận vẫn nằm trong khoảng điều trị.

Bệnh nhân suy gan

Không có dữ liệu về dược động học trên bệnh nhân suy gan. Ở người, bilastine không bị chuyển hóa. Do kết quả trong những nghiên cứu trên bệnh nhân suy thận cho thấy đường thải trừ qua thận là đường thải trừ chính, quá trình bài xuất qua mật chỉ đóng góp một phần rất nhỏ vào sự thải trừ của bilastine. Sự thay đổi chức năng gan có thể không làm thay đổi đáng kể dược động học của bilastine trên lâm sàng.

Trẻ em

Dữ liệu dược động học trên trẻ em thu được từ một nghiên cứu dược động học pha II bao gồm 31 trẻ em từ 4 – 11 tuổi bị viêm mũi dị ứng hoặc mày đay mạn tính dùng viên nén phân tán trong miệng bilastine 10mg 1 lần/ngày. Phân tích dược động học đối với dữ liệu nồng độ thuốc trong huyết tương cho thấy liều bilastine 10mg 1 lần/ngày cho trẻ em tạo ra sự phơi nhiễm toàn thân tương đương với liều bilastine 20mg dùng cho người lớn và thanh thiếu niên.

5.3. Dữ liệu an toàn tiền lâm sàng

Các nghiên cứu về độ an toàn dược lý, độc tính khi dùng liều lặp lại, độc tính trên gen, nguy cơ gây ung thư cho thấy không có nguy cơ đặc biệt khi sử dụng bilastine.

Trong các nghiên cứu về độc tính của bilastine trên sinh sản (nghiên cứu trên chuột trước và sau khi trứng làm tổ, nghiên cứu trên nguy cơ hình thành không hoàn chỉnh xương sọ, xương ức và xương chi của thỏ), các bất thường chỉ ghi nhận ở liều gây độc tính trên mẹ. Nồng độ thuốc tương ứng với NOAELs rất cao (> 30 lần) so với nồng độ tương ứng ở liều điều trị khuyến cáo trên người.

Trong một nghiên cứu về khả năng bài xuất qua sữa, bilastine được tìm thấy trong sữa của chuột mẹ sau khi uống liều đơn 20 mg/kg. Nồng độ bilastine trong sữa bằng ½ trong huyết tương của chuột mẹ. Chưa có các nghiên cứu liên quan trên người.

Trong một nghiên cứu về tác động của thuốc trên khả năng sinh sản của chuột, bilastine được sử dụng với liều lên tới 1000 mg/kg/ngày không gây ra tác động trên các cơ quan sinh sản đực và cái. Các chỉ số liên quan đến khả năng giao phối, sinh sản và mang thai đều không bị ảnh hưởng.

Một nghiên cứu đánh giá sự phân bố của thuốc trên chuột bằng cách đo nồng độ thuốc có gắn chất phóng xạ đã cho thấy bilastine không bị tích lũy trong hệ thần kinh trung ương.

6. ĐẶC TÍNH DƯỢC PHẨM

6.1. Danh sách tá dược

Mannitol
Croscarmellose sodium
Sodium stearyl fumarate
Sucralose (E955)
Hương nho đỏ (thành phần chính: gum arabic, ethyl butyrate, triacetin, methyl anthranilate, ethanol, d-limonene, linalool)

6.2. Tính tương kị

Chưa ghi nhận

6.3. Hạn dùng

5 năm kể từ ngày sản xuất

6.4. Điều kiện bảo quản

Bảo quản ở nhiệt độ không quá 30°C.

6.5. Bản chất và thành phần của bao bì

Bilaxten 10mg viên nén phân tán trong miệng được đóng gói trong vỉ OPA/Al/PVC//Al
Mỗi vỉ chứa 10 viên. Các vỉ được đựng trong hộp bìa cứng.
Quy cách đóng gói: Hộp 1 vỉ x 10 viên, 2 vỉ x 10 viên, 3 vỉ x 10 viên, 5 vỉ x 10 viên.
Không phải dạng nào kể trên cũng được bán trên thị trường.

6.6. Lưu ý khi sử dụng

Tất cả các sản phẩm không sử dụng nữa hoặc vỏ thuốc bỏ đi cần được xử lý theo quy định tại từng địa phương.

NGÀY DUYỆT NỘI DUNG

Tháng 7 năm 2018
Tiêu chuẩn chất lượng: TCCS

SẢN XUẤT BỞI

A. Menarini Manufacturing Logistics and Services S.r.l.
Via Campo di Pile, L'Aquila (AQ), I-67100, Italy/Ý