



Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

## HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC BILTIN TABLET

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng. Nếu cần thêm thông tin, xin hỏi ý kiến bác sĩ hoặc dược sĩ.

- Thông báo cho bác sĩ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc.
- Để thuốc xa tầm tay trẻ em.
- Không dùng thuốc quá hạn in trên bao bì.

### 1. Tên thuốc: BILTIN TABLET

### 2. Thành phần công thức thuốc

*Thành phần hoạt chất:* Mỗi viên nén chứa Bilastine 20 mg

*Thành phần tá dược:* Microcrystalline Cellulose (102), Sodium Starch Glycolate, Colloidal Anhydrous Silica, Magnesium Stearate.

### 3. Dạng bào chế: Viên nén.

**Mô tả:** Viên nén hai mặt lõm, màu trắng đến trắng nhạt, một mặt có khắc vạch (vạch này không có giá trị chia đôi liều lượng thuốc).

### 4. Chỉ định

Thuốc được chỉ định cho người lớn và thanh thiếu niên (từ 12 tuổi trở lên) để điều trị triệu chứng trong trường hợp viêm mũi dị ứng (quanh năm hoặc theo mùa) và mày đay.

### 5. Cách dùng, liều dùng

#### Liều dùng

► Sử dụng cho người lớn và thanh thiếu niên (từ 12 tuổi trở lên)

20 mg (1 viên) 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.

#### Thời gian điều trị

Đối với viêm mũi dị ứng, việc điều trị nên được giới hạn trong thời gian tiếp xúc với chất gây dị ứng. Đối với bệnh viêm mũi dị ứng theo mùa, có thể ngừng điều trị sau khi hết các triệu chứng và sử dụng lại khi triệu chứng xuất hiện trở lại. Trong bệnh viêm mũi dị ứng thường xuyên, nên sử dụng thuốc liên tục trong suốt thời gian tiếp xúc với chất gây dị ứng. Đối với nổi mày đay, thời gian điều trị phụ thuộc vào dạng mày đay, thời gian và diễn biến của triệu chứng.

► Đối tượng đặc biệt

#### Người cao tuổi

Không cần chỉnh liều trên người cao tuổi.

#### Suy thận



Nghiên cứu trên nhóm nguy cơ đặc biệt (bệnh nhân suy thận) cho thấy không cần chỉnh liều trên bệnh nhân người lớn bị suy thận.

#### *Suy gan*

Không có dữ liệu lâm sàng ở bệnh nhân người lớn bị suy gan. Tuy nhiên, vì bilastine không được chuyển hóa và được thải trừ dưới dạng không đổi qua nước tiểu và phân, suy gan có thể không làm nồng độ thuốc trong máu tăng vượt quá giới hạn an toàn. Do đó, không cần chỉnh liều ở bệnh nhân người lớn bị suy gan

#### ► Trẻ em

Trẻ em từ 6 đến 11 tuổi có trọng lượng tối thiểu 20 kg: viên nén bilastine 10 mg và dung dịch uống bilastine 2,5 mg/mL thích hợp cho đối tượng này.

Trẻ em dưới 6 tuổi và dưới 20 kg: không có khuyến nghị về liều lượng, vì vậy không nên sử dụng ở độ tuổi này.

Tính an toàn và hiệu quả của bilastine ở trẻ em suy thận và suy gan chưa được xác định.

#### **Cách dùng**

Thuốc được uống cùng với nước, nên dùng liều hàng ngày trong một lần uống duy nhất.

#### **6. Chống chỉ định**

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

#### **7. Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc**

*Trẻ em:* Hiệu quả và độ an toàn của bilastine ở trẻ em dưới 2 tuổi chưa được xác định và có ít kinh nghiệm lâm sàng ở trẻ từ 2 đến 5 tuổi, do đó không nên sử dụng bilastine ở nhóm tuổi này.

Ở những bệnh nhân suy thận trung bình hoặc nặng, sử dụng đồng thời bilastine với thuốc ức chế P-glycoprotein, như ketoconazol, erythromycin, cyclosporin, ritonavir hoặc diltiazem có thể làm tăng nồng độ bilastine trong huyết tương và từ đó làm tăng nguy cơ tác dụng phụ của bilastine. Vì vậy, nên tránh dùng đồng thời bilastine và thuốc ức chế P-glycoprotein ở bệnh nhân suy thận trung bình hoặc nặng.

#### *Tá dược*

Mỗi viên nén chứa ít hơn 1 mmol natri (23 mg natri), được xem là không chứa natri.

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

##### ***Sử dụng thuốc cho 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. Tuy nhiên, để đảm bảo an toàn, tránh sử dụng bilastine trong giai đoạn mang thai.

##### ***Sử dụng thuốc cho 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 được 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 bilastine 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.

### **9. Ảnh hưởng của thuốc lên khả năng lái xe, vận hành máy móc**

Một nghiên cứu thực hiện để đánh giá tác động của bilastine lên khả năng lái xe cho thấy việc sử dụng liều 20 mg không ảnh hưởng đến khả năng lái xe. Tuy nhiên, do phản ứng của từng cá nhân đối với thuốc có thể khác nhau, bệnh nhân không nên lái xe hoặc vận hành máy móc cho đến khi xác định được phản ứng riêng với bilastine.

### **10. Tương tác, tương kỵ của thuốc**

#### **Tương tác**

Các nghiên cứu về tương tác chỉ được thực hiện ở người lớn và được tóm tắt dưới đây.

**Tương tác với thực phẩm:** Thức ăn làm giảm đáng kể sinh khả dụng đường uống của bilastine khoảng 30%.

**Tương tác với nước bưởi chùm:** Dùng đồng thời bilastine 20 mg và nước bưởi làm giảm 30% sinh khả dụng của bilastine. Tương tác này cũng có thể xảy ra với các loại nước ép trái cây khác. Mức độ giảm sinh khả dụng có thể dao động giữa các chế phẩm và các loại trái cây khác nhau. Cơ chế của tương tác này là sự ức chế OATP1A2, một chất vận chuyển hấp thu mà bilastine là cơ chất. Các thuốc là cơ chất hoặc chất ức chế OATP1A2, như ritonavir hoặc rifampicin, cũng có thể có khả năng làm giảm nồng độ bilastine trong huyết tương.

**Tương tác với ketoconazol hoặc erythromycin:** Dùng đồng thời bilastine 20 mg một lần/ngày và ketoconazol 400 mg một lần/ngày hoặc erythromycin 500 mg ba lần/ngày làm tăng AUC bilastine gấp 2 lần và  $C_{max}$  2-3 lần. Điều này có thể giải thích do sự 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. Những thay đổi này dường như không ảnh hưởng đến tính an toàn của bilastine và ketoconazol hoặc erythromycin. Các thuốc khác là cơ chất hoặc chất ức chế P-gp, chẳng hạn như cyclosporine, cũng có khả năng làm tăng nồng độ bilastine trong huyết tương.

**Tương tác với diltiazem:** Dùng đồng thời bilastine 20 mg một lần/ngày và diltiazem 60 mg một lần/ngày tăng  $C_{max}$  của bilastine lên 50%. Điều này có thể giải thích do sự tương tác với các chất vận chuyển đưa thuốc trở lại lòng ống tiêu hóa, và có thể không ảnh hưởng đến tính an toàn của bilastine.

**Tương tác với rượu:** Trạng thái tâm thần vận động sau khi uống đồng thời rượu và 20 mg bilastine một lần/ngày tương tự như kết quả quan sát được sau khi uống đồng thời rượu và giả dược.

**Tương tác với lorazepam:** Dùng đồng thời bilastine 20 mg một lần/ngày và lorazepam 3 mg một lần/ngày trong 8 ngày không làm tăng tác dụng ức chế thần kinh trung ương của lorazepam.

#### **Trẻ em**

Nghiên cứu tương tác chỉ được thực hiện ở người lớn. Vì không có kinh nghiệm lâm sàng về tương tác của bilastine với các thuốc, thực phẩm hoặc nước ép trái cây khác ở trẻ em, hiện tại nên xem xét kết quả về tương tác ở người lớn khi kê đơn bilastine cho trẻ em. Không có dữ liệu lâm sàng ở trẻ em để nêu rõ liệu những thay đổi về AUC hoặc  $C_{max}$  do tương tác có ảnh hưởng đến tính an toàn của bilastine hay không.

### Tương kỵ

Do không có các nghiên cứu về tính tương kỵ của thuốc, không trộn lẫn thuốc này với các thuốc khác.

## 11. Tác dụng không mong muốn của thuốc

### Tóm tắt đặc tính an toàn trên người lớn và thanh thiếu niên

Trong các thử nghiệm lâm sàng, số lượng tác dụng không mong muốn gặp phải ở bệnh nhân 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 điều trị với các liều khác nhau của bilastine, trong đó có 1697 bệnh nhân dùng bilastine 20 mg. 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 20 mg 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 người lớn 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 20 mg trong giai đoạn phát triển lâm sàng của thuốc được phân loại dưới đây.

Tần suất ghi nhận như sau:

Rất thường gặp (> 1/10); Thường gặp ( $\geq$  1/100, < 1/10); Ít gặp ( $\geq$  1/1.000, < 1/100); Hiếm gặp ( $\geq$  1/10.000, < 1/1.000); Rất hiếm gặp (< 1/10.000), Không rõ (không thể ước tính tần suất từ dữ liệu có sẵn).

| Hệ cơ quan                                |                       | Bilastine 20 mg | Tất cả các liều Bilastine | Giả dược  |
|---|-----------------------|-----------------|---------------------------|-----------|
| Tần suất                                  | Phản ứng bất lợi      | N=1697          | N=2525                    | N=1362    |
| <b>Nhiễm trùng và nhiễm kí sinh trùng</b> |                       |                 |                           |           |
| Không phổ biến                            | Herpes miệng          | 2 (0,12%)       | 2 (0,08%)                 | 0 (0,0%)  |
| <b>Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng</b>  |                       |                 |                           |           |
| Không phổ biến                            | Tăng cảm giác thèm ăn | 10 (0,59%)      | 11 (0,44%)                | 7 (0,51%) |
| <b>Rối loạn tâm lý</b>                    |                       |                 |                           |           |
| Không phổ biến                            | Lo lắng               | 6 (0,35%)       | 8 (0,32%)                 | 0 (0,0%)  |

VIỆ  
TÂM  
THUỐC



|                              |                                    |           |            |           |
|------------------------------|------------------------------------|-----------|------------|-----------|
|                              | Tăng tình trạng mệt mỏi sẵn có     | 2 (0,12%) | 2 (0,08%)  | 1 (0,07%) |
|                              | Sốt                                | 2 (0,12%) | 3 (0,12%)  | 1 (0,07%) |
|                              | Suy nhược                          | 3 (0,18%) | 4 (0,16%)  | 5 (0,37%) |
| <b>Các chỉ số xét nghiệm</b> |                                    |           |            |           |
| Không phổ biến               | Tăng gamma-glutamyltransferase     | 7 (0,41%) | 8 (0,32%)  | 2 (0,15%) |
|                              | Tăng alanine aminotransferase      | 5 (0,30%) | 5 (0,20%)  | 3 (0,22%) |
|                              | Tăng aspartate aminotransferase    | 3 (0,18%) | 3 (0,12%)  | 3 (0,22%) |
|                              | Tăng nồng độ creatinine trong máu  | 2 (0,12%) | 2 (0,08%)  | 0 (0,0%)  |
|                              | Tăng nồng độ triglycerid trong máu | 2 (0,12%) | 2 (0,08%)  | 3 (0,22%) |
|                              | Tăng cân                           | 8 (0,47%) | 12 (0,48%) | 2 (0,15%) |

Không rõ tần suất (không thể ước tính từ dữ liệu có sẵn): đánh trống ngực, nhịp tim nhanh, phản ứng quá mẫn (chẳng hạn như sốc phản vệ, phù mạch, khó thở, phát ban, phù cục bộ/sưng cục bộ, ban đỏ) và nôn mửa được quan sát thấy trong giai đoạn hậu mãi.

#### **Mô tả các phản ứng bất lợi ở người lớn và thanh thiếu niên**

Tình trạng buồn ngủ, đau đầu, chóng mặt và mệt mỏi đã được quan sát thấy ở những bệnh nhân điều trị bằng bilastine 20 mg hoặc dùng giả dược. Tần suất buồn ngủ được báo cáo ở bệnh nhân điều trị bằng bilastine 20 mg hoặc dùng giả dược là 3,06% và 2,86%; đối với đau đầu là 4,01% và 3,38%; đối với chóng mặt là 0,83% và 0,59%, đối với mệt mỏi là 0,83% và 1,32%.

Thông tin được thu thập trong quá trình giám sát hậu mãi đã xác nhận hồ sơ an toàn trong quá trình phát triển lâm sàng.

#### **Tóm tắt đặc tính an toàn ở trẻ em**

Trong quá trình phát triển lâm sàng, tần suất, loại và mức độ nghiêm trọng của các phản ứng bất lợi ở thanh thiếu niên (12 đến 17 tuổi) giống như quan sát thấy ở người lớn. Thông tin được thu thập ở nhóm đối tượng này (thanh thiếu niên) trong quá trình giám sát sau khi đưa thuốc ra thị trường đã xác nhận các kết quả thử nghiệm lâm sàng.

Tỷ lệ trẻ em (2-11 tuổi) báo cáo các biến cố bất lợi sau khi sử dụng bilastine 10 mg điều trị viêm mũi dị ứng hoặc mày đay vô căn mãn tính trong một thử nghiệm lâm sàng có kiểm soát kéo dài 12 tuần tương đương với bệnh nhân dùng giả dược (68,5% so với 67,5%).

Các biến cố bất lợi liên quan được báo cáo phổ biến nhất ở 291 trẻ em (2-11 tuổi) dùng bilastine (dạng viên nén phân tán) trong các thử nghiệm lâm sàng (#260 trẻ em tiếp xúc với thuốc trong nghiên cứu an toàn lâm sàng, 31 trẻ em tiếp xúc với thuốc trong nghiên cứu được động học) bị đau đầu, viêm kết mạc dị ứng, viêm mũi và đau bụng. Những biến cố bất lợi liên quan này xảy ra với tần suất tương đương ở 249 bệnh nhân dùng giả dược.

### Bảng tóm tắt các phản ứng bất lợi ở trẻ em

Các tác dụng phụ có thể liên quan đến bilastine và được báo cáo ở hơn 0,1% trẻ em (2-11 tuổi) dùng bilastine trong quá trình phát triển lâm sàng được trình bày dưới đây

Tần suất ghi nhận như sau:

Rất thường gặp (> 1/10); Thường gặp ( $\geq 1/100$ , < 1/10); Ít gặp ( $\geq 1/1.000$ , < 1/100); Hiếm gặp ( $\geq 1/10.000$ , < 1/1.000); Rất hiếm gặp (< 1/10.000), Không rõ (không thể ước tính tần suất từ dữ liệu có sẵn).

| Hệ cơ quan   |                        | Bilastine 10 mg    | Giả dược |
|--|------------------------|--------------------|----------|
| Tần suất   | Phản ứng bất lợi       | N=291 <sup>#</sup> | N=249    |
| <b>Nhiễm trùng và nhiễm kí sinh trùng</b>              |                        |                    |          |
| Thường gặp   | Viêm mũi               | 3 (1,0%)           | 3 (1,2%) |
| <b>Rối loạn hệ thần kinh</b>                           |                        |                    |          |
| Thường gặp   | Đau đầu                | 6 (2,1%)           | 3 (1,2%) |
| Ít gặp   | Chóng mặt              | 1 (0,3%)           | 0 (0,0%) |
|  | Mất ý thức             | 1 (0,3%)           | 0 (0,0%) |
| <b>Rối loạn mắt</b>                                    |                        |                    |          |
| Thường gặp   | Viêm kết mạc dị ứng    | 4 (1,4%)           | 5 (2,0%) |
| Ít gặp   | Kích ứng mắt           | 1 (0,3%)           | 0 (0,0%) |
| <b>Rối loạn hệ tiêu hóa</b>                            |                        |                    |          |
| Thường gặp   | Đau bụng/Đau bụng trên | 3 (1,0%)           | 3 (1,2%) |
| Ít gặp   | Tiêu chảy              | 2 (0,7%)           | 0 (0,0%) |
|  | Buồn nôn               | 1 (0,3%)           | 0 (0,0%) |
|  | Sưng môi               | 1 (0,3%)           | 0 (0,0%) |
| <b>Rối loạn da và mô mềm</b>                           |                        |                    |          |
| Ít gặp   | Eczema                 | 1 (0,3%)           | 0 (0,0%) |
|  | Mày đay                | 2 (0,7%)           | 2 (0,8%) |
| <b>Rối loạn chung và tình trạng tại nơi dùng thuốc</b> |                        |                    |          |

379  
ING  
NH  
HÀN  
IC F  
ALT  
TF

|        |         |          |          |
|--------|---------|----------|----------|
| Ít gặp | Một mới | 2 (0,7%) | 0 (0,0%) |
|--------|---------|----------|----------|

# 260 trẻ em tiếp xúc với thuốc trong nghiên cứu an toàn lâm sàng, 31 trẻ em tiếp xúc với thuốc trong nghiên cứu dược động học.

### Mô tả các phản ứng bất lợi ở trẻ em

Đau đầu, đau bụng, viêm kết mạc dị ứng và viêm mũi đã được quan sát thấy ở trẻ em điều trị bằng bilastine 10 mg hoặc dùng giả dược. Tần suất được báo cáo ở trẻ em điều trị bằng bilastine 10 mg hoặc dùng giả dược là 2,1% và 1,2% đối với đau đầu; 1,0% và 1,2% đối với đau bụng; 1,4% và 2,0% đối với viêm kết mạc dị ứng; 1,0% và 1,2% đối với viêm mũi.

**Báo cáo tác dụng không mong muốn:** Thông báo cho bác sỹ, dược sỹ đối với các phản ứng có hại có thể gặp phải khi sử dụng thuốc hoặc báo cáo các phản ứng có hại của thuốc về Trung tâm Thông tin thuốc và Theo dõi phản ứng có hại của thuốc.

### 12. Quá liều và cách xử trí

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) ở 26 tình nguyện viên người lớn khỏe mạnh, tần suất xuất hiện biến cố bất lợi cao hơn gấp 2 lần so với giả dược. Phản ứng bất lợi được ghi nhận nhiều nhất là chóng mặt, đau 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 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 tình nguyện viên khỏe mạnh nhằm đánh giá tác động của bilastine liều lặp lại (100 mg x 4 ngày) lên sự tái phân cực tâm thất. Nghiên cứu đã chỉ ra rằng chế độ dùng liều nêu trên không làm kéo dài đáng kể giá trị QT hiệu chỉnh.

Không có dữ liệu quá liều trên trẻ em.

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.

### 13. 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: R06AX29.

### Cơ chế tác động:

Bilastine là một chất đối kháng histamin không gây buồn ngủ, có tác dụng kéo dài, đối kháng chọn lọc trên thụ thể H<sub>1</sub> ngoại vi và không có ái lực với thụ thể muscarinic.

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

### **An toàn và hiệu quả lâm sàng:**

Trong các thử nghiệm lâm sàng được thực hiện trên người lớn và thanh thiếu niên có viêm mũi dị ứng (theo mùa hoặc quanh năm), bilastine 20 mg sử dụng một lần/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 sử dụng 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 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 tình nguyện viên. 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 ( $\geq 65$  tuổi) được lựa chọn trong nghiên cứu pha II và pha III cho thấy không có sự khác biệt trong hiệu quả và an toàn khi so sánh với nhóm bệnh nhân trẻ tuổi hơn. Nghiên cứu hậu mãi trên 146 bệnh nhân cao tuổi cũng cho thấy không có sự khác biệt về tính an toàn so với nhóm bệnh nhân là người lớn.

### **Trẻ em**

Trong các nghiên cứu phát triển lâm sàng trên đối tượng thanh thiếu niên (từ 12 đến 17 tuổi) trong đó có 128 thanh thiếu niên dùng bilastine trong các nghiên cứu lâm sàng (81 người tham gia nghiên cứu mù đôi điều trị viêm mũi dị ứng). 116 thanh thiếu niên khác được lựa chọn ngẫu nhiên dùng thuốc hoặc giả dược, cho thấy không có sự khác biệt về hiệu quả và an toàn giữa đối tượng người lớn và thanh thiếu niên.

Theo các hướng dẫn, hiệu quả đã được chứng minh ở người lớn và thanh thiếu niên có thể được ngoại suy cho trẻ em, đã chứng minh rằng mức phơi nhiễm toàn thân với 10 mg bilastine ở trẻ em từ 6 đến 11 tuổi có trọng lượng cơ thể ít nhất 20kg là tương đương với mức phơi nhiễm toàn thân ở người lớn với 20 mg bilastine. Phép ngoại suy từ dữ liệu của người lớn và thanh thiếu niên được coi là phù hợp với sản phẩm này vì sinh lý bệnh của viêm mũi dị ứng và nổi mề đay là giống nhau ở mọi lứa tuổi.



Trong một thử nghiệm lâm sàng được kiểm soát kéo dài 12 tuần với trẻ em từ 2 đến 11 tuổi (tổng số 509 trẻ, 260 trẻ được điều trị bằng bilastine 10 mg: 58 trẻ từ 2 đến <6 tuổi, 105 trẻ từ 6 đến <9 tuổi và 97 trẻ từ 9 đến <12 tuổi và 249 trẻ được điều trị bằng giả dược: 58 ở độ tuổi 2 đến <6 tuổi, 95 ở độ tuổi 6 đến <9 tuổi và 96 ở độ tuổi 9 đến <12 tuổi), với liều khuyến cáo cho trẻ em là 10 mg mỗi ngày một lần, hồ sơ an toàn của bilastine (n = 260) tương tự như giả dược (n = 249), với phản ứng bất lợi của thuốc lần lượt gặp ở 5,8% và 8,0% bệnh nhân dùng bilastine 10 mg và giả dược. Cả bilastine 10 mg và giả dược đều cho thấy sự giảm nhẹ về điểm buồn ngủ và an thần trên Bảng câu hỏi về giấc ngủ ở trẻ em trong nghiên cứu này, không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa các nhóm điều trị. Ở những trẻ từ 2 đến 11 tuổi này, không quan sát thấy sự khác biệt đáng kể về QT hiệu chỉnh sau khi dùng bilastine 10 mg mỗi ngày so với giả dược. Các câu hỏi về chất lượng cuộc sống dành riêng cho trẻ em bị viêm mũi dị ứng hoặc nổi mề đay mãn tính cho thấy sự gia tăng điểm số chung trong 12 tuần mà không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa nhóm bilastine và nhóm giả dược. Tổng số 509 trẻ em bao gồm: 479 đối tượng bị viêm mũi dị ứng và 30 đối tượng được chẩn đoán mắc bệnh mày đay mãn tính. 260 trẻ dùng bilastine, 252 trẻ (96,9%) bị viêm mũi dị ứng và 8 trẻ (3,1%) bị mày đay mãn tính. Tương tự, 249 trẻ được dùng giả dược, 227 trẻ (91,2%) bị viêm mũi dị ứng và 22 trẻ (8,8%) bị nổi mề đay mãn tính.

Coq quan quản lý dược phẩm Châu Âu đã tri hoãn nghĩa vụ phải nộp kết quả nghiên cứu lâm sàng của bilastine trên một nhóm đối tượng trẻ em trong điều trị viêm mũi dị ứng và mày đay.

#### **14. 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 Tương tác, tương tác với ketoconazol hoặc erythromycin, tương tác với diltiazem) và cơ chất của OATP (xem mục Tương tác, tương tác với nước bưởi chùm). Bilastine không phải là cơ chất của các chất vận chuyển BCRP hoặc chất vận chuyển tại thận OCT2, OAT1 và OAT3. Theo các nghiên cứu *in vitro*, bilastine không được dự đoán là ức chế các chất vận chuyển trong toàn hệ thống, bao gồm: P-gp, MRP2, BCRP, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, OATP2B1, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2 và NTCP, do chỉ có mức độ ức chế thấp được ghi nhận với P-gp, OATP2B1 và OCT1, với giá trị IC<sub>50</sub> ước tính  $\geq 300 \mu\text{M}$ , cao hơn rất nhiều so với nồng độ tối đa ước tính trong huyết tương C<sub>max</sub>. Vì thế, các tương tác này không có nhiều ảnh hưởng trên lâm sàng. Tuy nhiên, cũng theo các nghiên cứu này, không thể loại trừ tác dụng ức chế của bilastine lên các chất vận chuyển trên niêm mạc ruột, ví dụ như P-gp.

Ở liều điều trị, bilastine liên kết 84-90% với protein huyết tương.

##### **Chuyển hóa**

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

3148  
CỘ  
1  
MỘT  
DƯC  
V HE  
AN

### **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 <sup>14</sup>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**

Trong một nghiên cứu trên các bệnh nhân suy thận, giá trị trung bình (SD) của AUC<sub>0-∞</sub> 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<sup>2</sup>) 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<sup>2</sup>), 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<sup>2</sup>) 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<sup>2</sup>). Giá trị trung bình (SD) của thời gian bán thải của bilastine là 9,3 giờ (± 2,8) trên các bệnh nhân bình thường, 15,1 giờ (±2,3) trên các bệnh nhân suy thận trung bình và 18,4 giờ (± 11,4) trên các 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 liên quan đến lâm sàng trên độ an toàn của bilastine, do nồng độ thuốc trong huyết tương đối với 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.

### **Người cao tuổi**

Có rất ít dữ liệu dược động học ở người trên 65 tuổi. Chưa có khác biệt có ý nghĩa thống kê nào được ghi nhận giữa các đặc tính dược động học của bilastine trên người cao tuổi so với người lớn từ 18 – 35 tuổi.

### **Trẻ em**

Không có dữ liệu dược động học ở thanh thiếu niên do có thể ngoại suy từ dữ liệu của người lớn. Dữ liệu dược động học ở trẻ em được thu thập trong một nghiên cứu dược động học pha II bao gồm 31 trẻ em từ 4 đến 11 tuổi bị viêm mũi dị ứng hoặc mày đay mãn tính, dùng viên nén phân tán trong miệng bilastine 10 mg một lần mỗi ngày. Phân tích dược động học của dữ liệu nồng độ trong huyết

300-  
3 TY  
HH  
NH VI  
PHAM  
.THCA  
P. HỒ

tương cho thấy rằng mức phơi nhiễm toàn thân với 10 mg bilastine ở trẻ em là tương đương với với 20 mg bilastine ở người lớn, nghĩa là giá trị AUC trung bình 1014 ng\* x giờ/mL đối với trẻ em từ 6 đến 11 tuổi. Những kết quả này phần lớn nằm dưới ngưỡng an toàn dựa trên dữ liệu về liều 80 mg một lần mỗi ngày ở người lớn theo hồ sơ an toàn của thuốc. Những kết quả này xác nhận liều bilastine 10 mg uống một lần/ngày là liều điều trị thích hợp cho trẻ em từ 6 đến 11 tuổi có trọng lượng cơ thể ít nhất là 20 kg.

**15. Quy cách đóng gói:** Hộp 3 vỉ x 10 viên.

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

**Điều kiện bảo quản:** Bảo quản nơi khô thoáng, ở nhiệt độ không quá 30°C, tránh ánh sáng.

**Hạn dùng:** 24 tháng kể từ ngày sản xuất.

**Tiêu chuẩn chất lượng của thuốc:** Tiêu chuẩn nhà sản xuất.

**17. Tên, địa chỉ cơ sở sản xuất thuốc:**

**ESKAYEF PHARMACEUTICALS LTD.**

Địa chỉ: 400 Squibb Road, Tongi Industrial Area, Tongi, Gazipur 1711, Bangladesh.

