

	PHẦN I:	TÀI LIỆU HÀNH CHÍNH	Trang 1/ 13
	HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC		
LAXTENAPI			

Ngày 11 tháng 01 năm 2025

Cơ sở đăng ký và sản xuất thuốc

Tổng Giám Đốc



Ds. Phạm Bảo Anh



Hướng dẫn sử dụng thuốc

Rx Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

LAXTENAPI

1. **TÊN THUỐC: LAXTENAPI**

2. **CÁC DẤU HIỆU LƯU Ý VÀ KHUYẾN CÁO KHI DÙNG THUỐC:**

“Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng”

“Để xa tầm tay trẻ em”

“Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc”

“Không được tiêm”

3. **THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC**

- Thành phần dược chất: Bilastine 0,25% (kl/tt) (Bilastine 2,5 mg/ml)
- Thành phần tá dược: Hydroxyethylcellulose, betacyclodextrin, sucralose, methylparaben, propylparaben, sodium hydroxide, hydrochloride acid 1N, cherry flavor (dạng lỏng), nước tinh khiết.

4. **DẠNG BẢO CHẾ**

- Dung dịch uống.
- Chất lỏng trong, không màu đến vàng nhạt, hương thơm, vị ngọt hơi đắng.

5. **CHỈ ĐỊNH**

- Điều trị triệu chứng viêm mũi dị ứng (theo mùa và quanh năm) và mày đay. LAXTENAPI được chỉ định ở trẻ em từ 2 đến 11 tuổi có trọng lượng cơ thể từ 15 kg trở lên.

6. **CÁCH DÙNG, LIỀU DÙNG**

Cách dùng:

- Dùng đường uống. Nên uống thuốc một giờ trước hoặc hai giờ sau khi ăn hoặc uống với nước trái cây.
- Dạng ống đơn liều (ống 4 ml, ống 8 ml): sử dụng hết ngay sau khi mở.
- Dạng chai đa liều (chai 60 ml, chai 100 ml, chai 120 ml): dùng cốc đong có chia vạch phân liều bao gồm trong mỗi hộp 1 chai, để đong thể tích thuốc uống. Rửa sạch cốc đong trước và sau khi dùng thuốc.

Liều dùng:

- **Trẻ em từ 2 đến 11 tuổi có cân nặng từ 15 kg trở lên:** 10 mg bilastine (1 ống 4 ml dung dịch uống) mỗi ngày một lần để giảm các triệu chứng viêm mũi dị ứng (viêm mũi dị ứng theo mùa và viêm mũi dị ứng quanh năm) và nổi mày đay.
- Người lớn và thanh thiếu niên (trên 12 tuổi) sử dụng bilastine 20 mg (1 ống 8 ml) là phù hợp.

Thời gian 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. Cụ thể là, 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 viêm mũi dị ứng mạn tính, 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.

Nhóm đối tượng đặc biệt

Suy thận

- Tính an toàn và hiệu quả của bilastine ở trẻ em suy thận vẫn chưa được xác định. Các nghiên cứu được tiến hành ở người lớn thuộc nhóm nguy cơ đặc biệt (bệnh nhân suy thận) chỉ ra rằng không cần điều chỉnh liều bilastine ở bệnh nhân người lớn.

Suy gan

- Tính an toàn và hiệu quả của bilastine ở trẻ em suy gan vẫn chưa được xác định. Không có kinh nghiệm lâm sàng ở cả bệnh nhân suy gan trẻ em và người lớn. Tuy nhiên, vì bilastine không bị chuyển hóa và được thải trừ dưới dạng không biến đổi trong 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 điều chỉnh liều ở bệnh nhân người lớn có suy gan.

Nếu quên uống một liều thuốc, người bệnh uống ngay khi nhớ. Tuy nhiên, nếu gần thời gian uống liều tiếp theo thì bỏ qua liều đã quên. Không uống gấp đôi liều để bù liều đã quên.

Tham khảo ý kiến bác sĩ trước khi dùng thuốc.

Không có yêu cầu đặc biệt về xử lý thuốc sau khi sử dụng.

7. CHỐNG CHỈ ĐỊNH

- Quá mẫn với bilastine hoặc bất kỳ thành phần nào của thuốc.

8. CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

- Tính an toàn và hiệu quả của bilastine ở trẻ em dưới 2 tuổi và trẻ em có cân nặng dưới 15 kg vẫn chưa được xác định, vì thế bilastine không nên sử dụng cho trẻ em dưới 2 tuổi hoặc có cân nặng dưới 15 kg.
- Đối với bệnh nhân bị suy thận trung bình hoặc nặng, việc sử dụng đồng thời bilastine với thuốc ức chế P-glycoprotein, ví dụ 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, nên tránh sử dụng đồng thời các thuốc ức chế P-glycoprotein và bilastine ở bệnh nhân suy thận trung bình hoặc nặng.
- Kéo dài khoảng QT trên điện tâm đồ đã được ghi nhận ở một số bệnh nhân sử dụng bilastine. Các thuốc có khả năng gây kéo dài khoảng QT/QTc có thể làm tăng nguy cơ xuất hiện xoắn đỉnh (Torsade de pointes). Do đó, cần thận trọng khi sử dụng bilastine cho những bệnh nhân có nguy cơ cao bị kéo dài khoảng QT/QTc bao gồm những người có tiền sử rối loạn nhịp tim, hạ kali máu, hạ magesi máu, hoặc hạ calci máu, tiền sử kéo dài QT, nhịp tim chậm, hoặc đang dùng các thuốc khác có khả năng kéo dài khoảng QT/QTc.
- Cảnh báo tá dược:
- + Thuốc này có chứa methylparaben và propylparaben, có thể gây các phản ứng dị ứng (có thể xảy ra chậm).
- + Thuốc này có chứa dưới 1 mmol (23 mg) natri trong mỗi 4 ml, về cơ bản được xem như “không chứa natri”.

9. SỬ DỤNG THUỐC CHO 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.
- Các 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 cho bệnh nhân đang mang thai.

Phụ nữ cho con bú:

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

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 khả năng sinh sản.

10. ẢNH HƯỞNG CỦA THUỐC LÊN KHẢ NĂNG LÁI XE, VẬN HÀNH MÁY MÓC

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

11. TƯƠNG TÁC, TƯƠNG Kỵ CỦA THUỐC

❖ Tương tác thuốc:

Các nghiên cứu về tương tác được tóm tắt dưới đây được thực hiện trên người trưởng thành.

Tương tác với thực phẩm:

- Thực phẩm làm giảm đáng kể (đến 30%) sinh khả dụng đường uống của bilastine 20 mg dạng viên nén và 20% đối với dung dịch uống bilastine 2,5 mg/ ml.

Tương tác với nước ép bưởi:

- Uống đồng thời bilastine 20 mg và nước ép bưởi làm giảm đến 30% sinh khả dụng của bilastine. Hiện tượng này cũng có thể xảy ra với các loại nước quả 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. 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 20 mg một lần một ngày và ketoconazol 400 mg một lần một ngày hoặc erythromycin 500 mg ba lần một ngày làm tăng AUC của bilastine lên 2 lần và Cmax lên 2-3 lần. Những thay đổi này có thể được 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-glycoprotein và không bị chuyển hóa. Những thay đổi này có thể không ảnh hưởng đến tính an toàn của bilastine và ketoconazol hoặc erythromycin. Các thuốc khác cũng là cơ chất hoặc chất ức chế P-glycoprotein, như cyclosporin, cũng có thể làm tăng nồng độ bilastine trong huyết tương.

Tương tác với diltiazem:

- Uống đồng thời bilastine 20 mg một lần một ngày và diltiazem 60 mg một lần một ngày làm tăng Cmax của bilastine thêm 50%. Điều này có thể được lý giải do 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 với bilastine 20 mg một lần một ngày tương tự như sau khi uống rượu và dùng giả dược.

Tương tác với lorazepam:

- Uống đồng thời bilastine 20 mg một lần một ngày và lorazepam 3 mg một lần một ngày trong 8 ngày không làm tăng tác dụng ức chế thần kinh trung ương của lorazepam.

Trẻ em

- Chưa có các nghiên cứu về tương tác thuốc được thực hiện ở trẻ em khi dùng dung dịch uống bilastine. Vì không có kinh nghiệm lâm sàng về tương tác của bilastine với các thuốc, thức ăn hoặc nước ép trái cây ở trẻ em, nên xem xét kết quả thu được từ các nghiên cứu về tương tác ở người lớn khi kê đơn bilastine cho trẻ em. Không có dữ liệu lâm sàng ở trẻ em để biết được liệu những thay đổi về AUC hay Cmax do tương tác có ảnh hưởng đến đặc tính an toàn của bilastine hay không.

❖ **Tương kỵ thuốc:**

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

12. TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC

Tóm tắt dữ liệu an toàn ở trẻ em

- Trong quá trình nghiên cứu lâm sàng, tần suất, chủng loại và mức độ nghiêm trọng của các phản ứng bất lợi ở thanh thiếu niên (từ 12 đến 17 tuổi) là tương tự so với ở người lớn. Thông tin thu thập được ở đối tượng thanh thiếu niên từ dữ liệu hậu mãi đã khẳng định dữ liệu an toàn quan sát được trong các nghiên cứu phát triển lâm sàng.
- Tỷ lệ trẻ em (2-11 tuổi) báo cáo các phản ứng bất lợi (AEs) sau khi sử dụng bilastine 10 mg điều trị viêm mũi dị ứng hoặc mày đay vô căn mạn tính trong một thử nghiệm lâm sàng có đối chứng kéo dài 12 tuần tương đương với tỷ lệ ở nhóm dùng giả dược (68,5% so với 67,5%).
- Các phản ứng bất lợi liên quan được báo cáo thường xuyên nhất ở 328 trẻ em (2-11 tuổi) sau khi sử dụng bilastine 10 mg (dạng viên nén phân tán trong miệng) trong các thử nghiệm lâm sàng (#260 trẻ tham gia nghiên cứu an toàn lâm sàng, 68 trẻ tham gia nghiên cứu được động học) là đau đầu, viêm kết mạc dị ứng, viêm mũi và đau bụng. Các phản ứng bất lợi này xảy ra với tần suất tương đương ở 249 bệnh nhân sử dụng giả dược.

Bảng tóm tắt các phản ứng bất lợi ở trẻ em

Các phản ứng bất lợi ít nhất có thể liên quan đến bilastine và được báo cáo ở hơn 0,1% trẻ em (2-11 tuổi) dùng bilastine trong giai đoạn phát triển lâm sàng được trình bày ở bảng bên dưới.

Bảng tóm tắt các phản ứng có hại được phân nhóm theo tần suất như sau: rất thường gặp (ADR $\geq 1/10$), thường gặp ($1/100 \leq \text{ADR} < 1/10$), ít gặp ($1/1.000 \leq \text{ADR} < 1/100$), hiếm gặp ($1/10.000 \leq \text{ADR} < 1/1.000$), rất hiếm gặp ($\text{ADR} < 1/10.000$), chưa rõ (không thể ước tính từ các dữ liệu hiện có). Các phản ứng hiếm gặp, rất hiếm gặp và chưa rõ tần suất không được đưa vào bảng dưới đây.

Hệ cơ quan		Bilastine 10 mg (n = 328) [#]	Giả dược (n = 249)
Tần suất	Phản ứng bất lợi		
Nhiễm trùng và nhiễm ký sinh trùng			
Ít gặp	Viêm mũi	3 (0,9%)	3 (1,2%)
Rối loạn thần kinh			
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%)
Rối loạn thị giác			
Thường gặp	Viêm kết mạc dị ứng	4 (1,2%)	5 (2,0%)
Ít gặp	Kích ứng mắt	1 (0,3%)	0 (0,0%)
Rối loạn tiêu hóa			
Ít gặp	Đau bụng/ Đau bụng trên	3 (0,9%)	3 (1,2%)
	Tiêu chảy	2 (0,6%)	0 (0,0%)
	Buồn nôn	1 (0,3%)	0 (0,0%)
	Sung môi	1 (0,3%)	0 (0,0%)
Rối loạn da và mô dưới da			
Ít gặp	Eczema	1 (0,3%)	0 (0,0%)
	Mày đay	2 (0,6%)	2 (0,8%)
Rối loạn toàn thân và tại vị trí dùng thuốc			
Ít gặp	Mệt mỏi	3 (0,9%)	0 (0,0%)

[#] 260 trẻ tham gia nghiên cứu an toàn lâm sàng, 68 trẻ tham gia nghiên cứu được động học.

Mô tả các phản ứng bất lợi chọn lọc ở trẻ em

Đau đầu, đau bụng, viêm kết mạc dị ứng và viêm mũi được quan sát thấy ở trẻ điều trị bằng bilastine 10 mg hoặc dùng giả dược. Tần suất được báo cáo cho đau đầu là 1,8% và 1,2%; đau bụng là 0,9% và 1,2%; viêm kết mạc dị ứng là 1,2% và 2,0% và viêm mũi là 0,9% và 1,2%.

Tóm tắt dữ liệu an toàn ở bệnh nhân người lớn và thanh thiếu niên

Trong các thử nghiệm lâm sàng, tỷ lệ gặp phải các phản ứng bất lợi ở bệnh nhân viêm mũi dị ứng hoặc mày đay vô căn mạn tính được điều trị bằng bilastine 20 mg tương tự với tỷ lệ gặp phải ở các bệnh nhân sử dụng giả dược (12,7% so với 12,8%).

Các thử nghiệm lâm sàng phase II và phase III được tiến hành trong giai đoạn phát triển lâm sàng ở 2525 bệnh nhân người lớn và thanh thiếu niên được điều trị bằng bilastine với liều khác nhau, trong đó có 1697 bệnh nhân sử dụng bilastine liều 20 mg. Trong các thử nghiệm này, có 1362 bệnh nhân sử dụng giả dược. Các phản ứng bất lợi (ADRs) được báo cáo thường xuyên nhất ở các bệnh nhân sử dụng bilastine 20 mg để điều trị viêm mũi dị ứng hoặc mày đay vô căn mạn tính là đau đầu, buồn ngủ, chóng mặt và mệt mỏi. Các phản ứng bất lợi này xảy ra với tần suất tương tự với nhóm bệnh nhân sử dụng giả dược.

Bảng tóm tắt các phản ứng bất lợi ở bệnh nhân người lớn và thanh thiếu niên

Các phản ứng bất lợi ít nhất có thể liên quan đến bilastine và được báo cáo ở hơn 0,1% bệnh nhân sử dụng bilastine 20 mg trong giai đoạn phát triển lâm sàng (N = 1697) được trình bày ở bảng bên dưới.

Bảng tóm tắt các phản ứng có hại được phân nhóm theo tần suất như sau: rất thường gặp (ADR ≥ 1/10), thường gặp (1/100 ≤ ADR < 1/10), ít gặp (1/1.000 ≤ ADR < 1/100), hiếm gặp (1/10.000 ≤ ADR < 1/1.000), rất hiếm gặp (ADR < 1/10.000), chưa rõ (không thể ước tính từ các dữ liệu hiện có). Các phản ứng hiếm gặp, rất hiếm gặp và chưa rõ tần suất không được đưa vào bảng sau.

Hệ cơ quan		Bilastine 20 mg N=1697	Tất cả các liều Bilastine N=2525	Giả dược N=1362
Tần suất	Phản ứng bất lợi			
Nhiễm trùng và nhiễm ký sinh trùng				
Ít gặp	Herpes miệng	2 (0,12%)	2 (0,08%)	0 (0,0%)
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng				
Ít gặp	Tăng cảm giác thèm ăn	10 (0,59%)	11 (0,44%)	7 (0,51%)
Rối loạn tâm lý				
Ít gặp	Lo lắng	6 (0,35%)	8 (0,32%)	0 (0,0%)
	Mất ngủ	2 (0,12%)	4 (0,16%)	0 (0,0%)
Rối loạn thần kinh				
Thường gặp	Buồn ngủ	52 (3,06%)	82 (3,25%)	39 (2,86%)
	Đau đầu	68 (4,01%)	90 (3,56%)	46 (3,38%)
Ít gặp	Chóng mặt	14 (0,83%)	23 (0,91%)	8 (0,59%)
Rối loạn ốc tai và tiền đình				
Ít gặp	Ù tai	2 (0,12%)	2 (0,08%)	0 (0,0%)
	Chóng mặt	3 (0,18%)	3 (0,12%)	0 (0,0%)
Rối loạn tim				
Ít gặp	Blốc bó nhánh phải	4 (0,24%)	5 (0,20%)	3 (0,22%)
	Rối loạn nhịp xoang	5 (0,30%)	5 (0,20%)	1 (0,07%)



Hệ cơ quan		Bilastine 20 mg N=1697	Tất cả các liều Bilastine N=2525	Giả dược N=1362
Tần suất	Phản ứng bất lợi			
	Kéo dài khoảng QT trên điện tâm đồ*	9 (0,53%)	10 (0,40%)	5 (0,37%)
	Bất thường khác trên điện tâm đồ	7 (0,41%)	11 (0,44%)	2 (0,15%)
Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất				
Ít gặp	Khó thở	2 (0,12%)	2 (0,08%)	0 (0,0%)
	Khó chịu ở mũi	2 (0,12%)	2 (0,08%)	0 (0,0%)
	Khô mũi	3 (0,18%)	6 (0,24%)	4 (0,29%)
Rối loạn tiêu hóa				
Ít gặp	Đau bụng trên	11 (0,65%)	14 (0,55%)	6 (0,44%)
	Đau bụng	5 (0,30%)	5 (0,20%)	4 (0,29%)
	Buồn nôn	7 (0,41%)	10 (0,40%)	14 (1,03%)
	Kích ứng dạ dày	3 (0,18%)	4 (0,16%)	0 (0,0%)
	Tiêu chảy	4 (0,24%)	6 (0,24%)	3 (0,22%)
	Khô miệng	2 (0,12%)	6 (0,24%)	5 (0,37%)
	Khó tiêu	2 (0,12%)	4 (0,16%)	4 (0,29%)
	Viêm dạ dày	4 (0,24%)	4 (0,16%)	0 (0,0%)
Rối loạn da và mô dưới da				
Ít gặp	Ngứa	2 (0,12%)	4 (0,16%)	2 (0,15%)
Rối loạn toàn thân và tại vị trí dùng thuốc				
Ít gặp	Mệt mỏi	14 (0,83%)	19 (0,75%)	18 (1,32%)
	Khát	3 (0,18%)	4 (0,16%)	1 (0,07%)
	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%)
Các chỉ số xét nghiệm				
Ít gặp	Tăng gamma- glutamyl-transferase	7 (0,41%)	8 (0,32%)	2 (0,15%)
	Tăng alanine aminotransferase	5 (0,30%)	5 (0,20%)	3 (0,22%)

Hệ cơ quan		Bilastine 20 mg N=1697	Tất cả các liều Bilastine N=2525	Giả dược N=1362
Tần suất	Phản ứng bất lợi			
	Tăng aspartate aminotransferase	3 (0,18%)	3 (0,12%)	3 (0,22%)
	Tăng nồng độ creatinin máu	2 (0,12%)	2 (0,08%)	0 (0,0%)
	Tăng nồng độ triglycerid máu	2 (0,12%)	2 (0,08%)	3 (0,22%)
	Tăng cân	8 (0,47%)	12 (0,48%)	2 (0,15%)

* Kéo dài khoảng QT trên điện tâm đồ đã được báo cáo sau khi đưa thuốc ra thị trường.

Chưa rõ tần suất (không thể ước tính từ các dữ liệu hiện có): Đánh trống ngực, nhịp tim nhanh, phản ứng quá mẫn (như sốc phản vệ, phù mạch, khó thở, phát ban, phù cục bộ/ sưng cục bộ, ban đỏ) và nôn mửa đã được báo cáo trong quá trình thuốc lưu hành ra thị trường.

Mô tả các phản ứng bất lợi chọn lọc ở người lớn và thanh thiếu niên

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

Các thông tin thu thập được từ dữ liệu sau khi thuốc lưu hành ra thị trường đã khẳng định dữ liệu an toàn quan sát được trong các nghiên cứu phát triển lâm sàng.

Báo cáo các phản ứng có hại: Báo cáo các phản ứng có hại của thuốc về Trung tâm Thông tin thuốc và Theo dõi phản ứng có hại của thuốc (ADR) Quốc Gia. Địa chỉ: 13 – 15 Lê Thánh Tông – Hoàn Kiếm – Hà Nội. Điện thoại: 024.3.9335.618; Fax: 024.3.9335642; Email: di.pvcenter@gmail.com

13. QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

- Không có dữ liệu về sử dụng 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 thử nghiệm lâm sàng, sau khi dùng bilastine với liều gấp 10 đến 11 lần liều điều trị (220 mg (liều đơn) hoặc 200 mg/ ngày trong 7 ngày) ở 26 tình nguyện viên trưởng thành khỏe mạnh, tần suất xuất hiện tác dụng không mong muốn cao gấp hai 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 (100 mg x 4 ngày) lên sự tái phân cực tâm thất. Nghiên cứu chỉ ra rằng chế độ dùng liều 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.

14. ĐẶC TÍNH DƯỢC LÝ HỌC

- **Nhóm tác dụng dược lý:** Thuốc kháng histamin sử dụng toàn thân.

- **Mã ATC:** R06AX29

Cơ chế tác dụng:

- Bilastine là thuốc đối kháng histamine tác dụng kéo dài, không gây buồn ngủ, có ái lực chọn lọc đối với thụ thể H_1 ngoại vi và không có ái lực với thụ thể muscarinic.
- Bilastine ức chế phản ứng phát ban và mẩn ngứa do histamine gây ra trong 24 giờ sau khi dùng liều duy nhất.

Hiệu quả lâm sàng:

- Hiệu quả của bilastine đã được nghiên cứu ở 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 liều bilastine 10 mg ở trẻ em từ 2 đến 11 tuổi có cân nặng từ 15 kg trở lên là tương đương với mức phơi nhiễm ở người lớn với liều bilastine 20 mg. 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 mày đay là giống nhau ở mọi lứa tuổi.
- Trong các thử nghiệm lâm sàng được thực hiện trên bệnh nhân trưởng thành và thanh thiếu niên bị viêm mũi dị ứng (theo mùa và mạn tính), liều bilastine 20 mg một lần mỗi ngày trong 14-28 ngày, có hiệu quả làm giảm các triệu chứng hắt hơi, chảy nước mũi, ngứa mũi, nghẹt mũi, ngứa vùng mắt, 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 những bệnh nhân bị mày đay vô căn mạn tính, liều bilastine 20 mg một lần mỗi ngày trong 28 ngày làm giảm cường độ ngứa và làm giảm số lượng cũng như kích thước của vùng da bị tổn thương, làm giảm sự khó chịu do tình trạng mày đay gây ra. Giấc ngủ và chất lượng cuộc sống của bệnh nhân đã được cải thiện.
- Không quan sát thấy sự kéo dài khoảng QTc có ý nghĩa lâm sàng hoặc bất kỳ tác dụng tim mạch nào khác trong các thử nghiệm lâm sàng được thực hiện với bilastine, ngay cả ở liều 200 mg mỗi ngày (gấp 10 lần liều lâm sàng) trong 7 ngày ở 9 đối tượng, hoặc ngay cả khi dùng chung với thuốc ức chế P-gp, chẳng hạn như ketoconazole (24 đối tượng) và erythromycin (24 đối tượng). Ngoài ra, một nghiên cứu kỹ lưỡng về QT trên 30 tình nguyện viên đã được thực hiện.
- Trong các thử nghiệm lâm sàng có đối chứng ở liều khuyến cáo 20 mg, 1 lần/ ngày, tính an toàn trên hệ thần kinh trung ương của bilastine tương tự như giả dược và tỷ lệ gây buồn ngủ không khác biệt có ý nghĩa thống kê so với giả dược. Bilastine với liều lên tới 40 mg mỗi ngày không ảnh hưởng đến tâm lý vận động trong các thử nghiệm lâm sàng và không ảnh hưởng đến khả năng lái xe trong bài kiểm tra lái xe tiêu chuẩn.
- Bệnh nhân cao tuổi (≥ 65 tuổi) được đưa vào nghiên cứu phase II và III cho thấy không có sự khác biệt về hiệu quả hoặc tính an toàn so với bệnh nhân trẻ tuổi.

An toàn lâm sàng

- Trong một thử nghiệm lâm sàng có đối chứng kéo dài 12 tuần ở trẻ em từ 2 - 11 tuổi (tổng cộng có 509 trẻ, trong đó 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 trẻ từ 2 tuổi đến < 6 tuổi, 95 trẻ từ 6 tuổi đến < 9 tuổi và 96 trẻ từ 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 với nhóm sử dụng giả dược (n=249), với các phản ứng bất lợi của thuốc lần lượt là 5,8% và 8,0% ở nhóm bệnh nhân sử dụng bilastine 10 mg và nhóm sử dụng giả dược. Cả bilastine 10 mg và giả dược đều cho thấy sự giảm nhẹ về điểm gây buồn ngủ và an thần trong 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 QTc sau khi dùng bilastine 10 mg mỗi ngày so với giả dược. Các câu hỏi về chất lượng cuộc sống dành riêng cho trẻ bị viêm mũi dị ứng hoặc mày đay mạn 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 sử dụng bilastine và nhóm sử dụng giả dược. Tổng số 509 trẻ em bao gồm: 479 đối tượng bị viêm mũi dị ứng và 30 đối tượng được chẩn đoán bị mày đay mạn tính. 260 trẻ sử dụng bilastine, 252 trẻ (96,9%) bị viêm mũi dị ứng và 8 trẻ (3,1%) bị mày đay mạn tính. Tương tự, 249 trẻ sử dụng giả dược, 227 trẻ (91,2%) bị viêm mũi dị ứng và 22 trẻ (8,8%) bị mày đay mạn tính.

Bệnh nhân trẻ em

- Cơ quan Dược phẩm Châu Âu đã miễn trừ nghĩa vụ nộp kết quả nghiên cứu về bilastine trên tất cả các phân nhóm đối tượng trẻ em dưới 2 tuổi.

15. ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

Hấp thu:

Bilastine được hấp thu nhanh sau khi uống với thời gian đạt nồng độ đỉnh trong huyết tương khoảng 1,3 giờ. Không có tình trạng tích lũy thuốc. Giá trị sinh khả dụng đường uống trung bình của bilastine là 61%.

Phân bố:

Các nghiên cứu *in vitro* và *in vivo* đã cho thấy bilastine là cơ chất của P-glycoprotein (xem thêm phần “tương tác với ketoconazol hoặc erythromycin” và “tương tác với diltiazem” ở mục *Tương tác thuốc*) và OATP (xem thêm phần “tương tác với nước ép bưởi” ở mục *Tương tác thuốc*).

Ở liều điều trị, tỷ lệ gắn với protein huyết tương của bilastine là 84-90%.

Chuyển hóa:

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

Thải trừ:

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

Tính tuyến tính

Bilastine thể hiện đặc tính dược động học tuyến tính trong khoảng liều nghiên cứu (5 đến 220 mg), với độ biến thiên giữa các cá thể thấp.

Nhóm đối tượng đặc biệt

Bệnh nhân suy thận

Tác dụng của bilastine ở bệnh nhân suy thận đã được nghiên cứu ở người lớn.

Trong một nghiên cứu trên các bệnh nhân suy thận, $AUC_{0-\infty}$ trung bình ($\pm SD$) tăng từ 737,4 ($\pm 260,8$) ng x giờ/ml trên bệnh nhân chức năng thận bình thường ($GFR: > 80$ ml/ phút/ $1,73$ m²) đến: 967,4 ($\pm 140,2$) ng x giờ/ml ở bệnh nhân suy thận nhẹ ($GFR: 50-80$ ml/ phút/ $1,73$ m²), 1384,2 ($\pm 263,23$) ng x giờ/ml ở bệnh nhân suy thận trung bình ($GFR: 30 - < 50$ ml/ phút/ $1,73$ m²) và 1708,5 ($\pm 699,0$) ng x giờ/ml ở bệnh nhân suy thận nặng ($GFR: < 30$ ml/ phút/ $1,73$ m²). Thời gian bán thải trung bình ($\pm SD$) của bilastine là 9,3 giờ ($\pm 2,8$) trên bệnh nhân chức năng thận bình thường, 15,1 giờ ($\pm 7,7$) ở bệnh nhân suy thận nhẹ, 10,5 giờ ($\pm 2,3$) ở bệnh nhân suy thận trung bình và 18,4 giờ ($\pm 11,4$) ở bệnh nhân suy thận nặng. Sự bài tiết bilastine qua nước tiểu về cơ bản hoàn tất sau 48 - 72 giờ ở tất cả các đối tượng. Những thay đổi về dược động học này không có ảnh hưởng có ý nghĩa lâm sàng đến tính an toàn của bilastine, vì nồng độ bilastine trong huyết tương ở bệnh nhân suy thận vẫn nằm trong khoảng điều trị của bilastine.

Bệnh nhân suy gan

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

Trẻ em

Dữ liệu dược động học ở trẻ em thu được trong một nghiên cứu dược động học phase II bao gồm 66 trẻ từ 2 đến 11 tuổi bị viêm mũi dị ứng hoặc mày đay mạn tính, sử dụng bilastine 10 mg một lần mỗi ngày dưới dạng viên nén phân tán trong miệng. Công thức này đã được chứng minh là tương đương sinh học với dung dịch uống bilastine 2,5 mg/ ml. Phân tích dược động học của dữ liệu nồng độ trong huyết tương cho thấy rằng liều bilastine 10 mg một lần mỗi ngày ở trẻ em cho nồng độ toàn thân tương đương với nồng độ được thấy sau khi dùng liều 20 mg ở người lớn và thanh thiếu niên, giá trị AUC nằm trong khoảng là 511,5 đến 1450 ng x giờ/ml ở trẻ em từ 2 đến 11 tuổi. Những kết quả này phần lớn nằm dưới ngưỡng an toàn dựa trên dữ liệu về liều 80 mg, uống một lần mỗi ngày ở người lớn theo hồ sơ an toàn thuốc. Những kết quả này đã chứng minh liều dùng bilastine 10 mg, uống một lần mỗi ngày là liều điều trị thích hợp cho trẻ em trong độ tuổi từ 2 đến 11 tuổi có cân nặng từ 15 kg trở lên.

16. QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

- Hộp 10 ống x 4 ml, ống thủy tinh.
- Hộp 20 ống x 4 ml, ống thủy tinh.
- Hộp 10 ống x 8 ml, ống thủy tinh.
- Hộp 20 ống x 8 ml, ống thủy tinh.
- Hộp 1 chai x 60 ml, chai thủy tinh, kèm 1 cốc đong.
- Hộp 1 chai x 100 ml, chai thủy tinh, kèm 1 cốc đong.
- Hộp 1 chai x 120 ml, chai thủy tinh, kèm 1 cốc đong.

17. ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN, HẠN DÙNG, TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG CỦA THUỐC

- **Điều kiện bảo quản trước và sau khi mở nắp:** Để nơi khô ráo, tránh ánh sáng, nhiệt độ không quá 30°C.

- **Hạn dùng:**
24 tháng kể từ ngày sản xuất.
Chỉ sử dụng trong vòng 30 ngày kể từ khi mở nắp chai lần đầu.
- **Tiêu chuẩn chất lượng:** Tiêu chuẩn cơ sở.

18. CƠ SỞ SẢN XUẤT

Công ty Cổ phần Dược APIMED

- Địa chỉ trụ sở: 263/9 Lý Thường Kiệt, Phường 15, Quận 11, Thành phố Hồ Chí Minh, Việt Nam.
- Địa chỉ nhà máy: Đường N1, cụm công nghiệp Phú Thạnh - Vĩnh Thanh, xã Vĩnh Thanh, huyện Nhơn Trạch, tỉnh Đồng Nai, Việt Nam.