



TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

Viên nén **VALDES**

Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc
Đề xa tầm tay trẻ em

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

Thông báo ngay cho bác sỹ hoặc dược sỹ những tác dụng không mong muốn khi sử dụng thuốc

1. THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC

Mỗi viên nén VALDES chứa:

Thành phần dược chất:

Bilastin..... 20 mg

Thành phần tá dược:

Cellulose vi tinh thể M112, natri starch glycolat, silicon dioxyd, magnesi stearat.

2. DẠNG BÀO CHẾ

Viên nén dài, một mặt dập hình logo, một mặt dập vạch ngang.

3. CHỈ ĐỊNH

Điều trị triệu chứng viêm kết mạc do dị ứng (theo mùa và quanh năm) và nổi mề đay. Thuốc được dùng ở người lớn và thanh thiếu niên từ 12 tuổi trở lên.

4. CÁCH DÙNG, LIỀU DÙNG

Liều dùng

Người lớn và thanh thiếu niên (từ 12 tuổi trở lên): 20 mg bilastin (1 viên) x 1 lần/ngày để giảm các triệu chứng viêm kết mạc do dị ứng (theo mùa và quanh năm) và nổi mề đay.

Nên uống thuốc một giờ trước hoặc hai giờ sau khi ăn hoặc uống nước ép trái cây.

Thời gian điều trị

Đối với viêm kết mạc do dị ứng thì việc điều trị nên được giới hạn trong thời gian tiếp xúc với các chất gây dị ứng. Đối với điều trị viêm mũi dị ứng theo mùa có thể được dùng lại sau khi các triệu chứng đã hồi phục và sử dụng lại khi có triệu chứng xuất hiện trở lại. Đối với viêm mũi dị ứng quanh năm thì điều trị liên tục có thể được đề xuất cho bệnh nhân trong thời gian tiếp xúc với chất gây dị ứng. Đối với nổi mề đay, thời gian điều trị phụ thuộc vào loại, thời gian và quá trình diễn biến của bệnh.

Đối tượng đặc biệt

Người già: Không cần điều chỉnh liều dùng ở người già.

Suy thận: Các nghiên cứu được thực hiện ở người lớn thuộc các nhóm nguy cơ đặc biệt (bệnh nhân suy giảm chức năng gan) cho thấy không cần điều chỉnh liều dùng ở bệnh nhân suy thận.

Suy gan: Không có kinh nghiệm lâm sàng ở người lớn bị suy gan. Tuy nhiên, vì bilastin không được chuyển hóa và được loại bỏ dưới dạng không đổi qua nước tiểu và phân, nên suy gan sẽ không làm tăng phơi nhiễm toàn thân trên ngưỡng an toàn ở bệnh nhân trưởng thành. Do đó, không cần điều chỉnh liều ở bệnh nhân suy gan.

Trẻ em:

Trẻ em từ 6 - 11 tuổi có cân nặng ít nhất 20 kg: Nên chọn viên nén phân tán bilastin 10 mg hoặc thuộc bột pha hỗn dịch uống bilastin 2,5 mg/ mL cho nhóm đối tượng này.

Trẻ em dưới 6 tuổi và cân nặng dưới 20 kg: Các dữ liệu sẵn có hiện tại không có khuyến nghị nào về việc sử dụng bilastin cho nhóm đối tượng này. Do đó, không nên sử dụng bilastin ở trẻ em dưới 6 tuổi và cân nặng dưới 20 kg.

Độ an toàn và hiệu quả của bilastin ở trẻ em bị suy gan và suy thận chưa được chứng minh.

Cách dùng:

Thuốc được dùng đường uống, cùng với nước. Nên dùng thuốc dưới dạng đơn liều trong ngày.

5. CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Quá mẫn cảm với bilastin hoặc với bất kỳ thành phần nào của thuốc.

6. CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Trẻ em

Hiệu quả và độ an toàn của bilastin ở trẻ em dưới 2 tuổi chưa được chứng minh và có ít kinh nghiệm lâm sàng ở trẻ em từ 2 đến 5 tuổi, do đó không nên sử dụng bilastin ở những nhóm tuổi này.

Ở những bệnh nhân suy thận vừa hoặc nặng, việc sử dụng đồng thời bilastin với thuốc ức chế P-glycoprotein, như ketoconazol, erythromycin, cyclosporin, ritonavir hoặc diltiazem, có thể làm tăng nồng độ bilastin trong huyết thanh. Do đó, nên tránh dùng đồng thời bilastin với các thuốc ức chế P-glycoprotein ở bệnh nhân suy thận vừa hoặc nặng.

7. SỬ DỤNG THUỐC CHO PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ

Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai

Không có hoặc hạn chế dữ liệu về việc sử dụng bilastin ở phụ nữ có thai.

Các nghiên cứu trên động vật không thấy có tác động có hại trực tiếp hoặc gián tiếp liên quan đến độc tính sinh sản, sự phát triển của bào thai hoặc sau sinh. Để đảm bảo an toàn tốt nhất nên tránh sử dụng bilastin trong thai kỳ.

Sử dụng thuốc cho phụ nữ cho con bú

Sự bài tiết của bilastin qua sữa mẹ chưa được nghiên cứu ở người. Dữ liệu dược động học có sẵn ở động vật đã cho thấy bilastin được bài tiết vào sữa mẹ. Việc đưa ra quyết định nên tiếp tục/ngừng cho con bú hay ngừng/ không dùng liệu pháp bilastin phải dựa trên việc cân nhắc giữa lợi ích của việc nuôi con bằng sữa mẹ đối với đứa trẻ và lợi ích của liệu pháp bilastin cho người mẹ.

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

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

9. TƯƠNG TÁC, TƯƠNG Kỵ CỦA THUỐC

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

Tương tác với thức ăn: Thức ăn có thể làm giảm sinh khả dụng đường uống của bilastin khoảng 30 %.

Tương tác với nước ép bưởi: Uống bilastin 20 mg cùng với nước ép bưởi làm giảm sinh khả dụng của thuốc 30 %. Hiện tượng này 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 nước ép trái cây khác nhau. Cơ chế của tương tác này là thông qua quá trình ức chế OATP1A2, một chất vận chuyển bilastin 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 bilastin trong huyết tương.

Tương tác với ketoconazol hoặc erythromycin: Uống đồng thời bilastin với ketoconazol hoặc erythromycin có thể làm tăng AUC của bilastin 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 bilastin là cơ chất của P-gp và không bị chuyển hóa. Những thay đổi này có thể không ảnh hưởng đến mức độ an toàn của bilastin cũng như ketoconazol hoặc erythromycin. Các thuốc khác cũng là cơ chất hoặc chất ức chế P-gp, ví dụ như cyclosporin, cũng có nguy cơ làm tăng nồng độ huyết tương của bilastin.

Tương tác với diltiazem: Uống đồng thời bilastin 20 mg với diltiazem 60 mg làm tăng C_{max} của bilastin lên 50 %. Điều này có thể 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 độ an toàn của bilastin.

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

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

Tương kỵ: Không áp dụng.

10. TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC

Tóm tắt độ an toàn của thuốc ở 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 kết mạc dị ứng hoặc mày đay vô căn mạn tính được điều trị với bilastin 20 mg tương tự như trên bệnh nhân sử dụng giả dược (12,7 % so với 12,8 %).

Các phản ứng không mong muốn của thuốc (ADRs) thường ghi nhận được trên bệnh nhân sử dụng bilastin 20 mg trong thử nghiệm lâm sàng pha II và pha III 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.

Thường gặp, 1/10 > ADR ≥ 1/100

Thần kinh: Buồn ngủ, đau đầu.

Ít gặp, 1/100 > ADR ≥ 1/1000

Nhiễm trùng và ký sinh trùng: Mụn rộp ở môi (do virus Herpes).

Chuyển hóa và dinh dưỡng: Tăng cảm giác thèm ăn.

Tâm thần: Lo âu, mất ngủ.

Thần kinh: Hoa mắt.

Tai: Ò tai, chóng mặt.

Tim: Block nhánh phải, loạn nhịp xoang, kéo dài khoảng QT trên điện tâm đồ, các bất thường ECG khác.

Hô hấp: Khó thở, khô mũi, khó chịu ở mũi.

Tiêu hóa: Đau bụng trên, đau bụng, nôn, khó chịu dạ dày, tiêu chảy, khô môi, khó tiêu, viêm dạ dày.

Da và mô dưới da: Ngứa.

Toàn thân: Mệt mỏi, khát, tăng tình trạng mệt mỏi sẵn có, sốt, suy nhược.

Xét nghiệm: Tăng gamma-glutamyltransferase, tăng alanin aminotransferase, tăng aspartat aminotransferase, tăng creatinin huyết, tăng triglycerid huyết, tăng cân.

Tỷ lệ gặp chưa rõ (không thể đánh giá dựa trên 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 và ban đỏ), và nôn mửa đã được quan sát khi thuốc ra thị trường.

Mô tả các phản ứng không mong muốn nghiêm trọng ở người lớn và thanh thiếu niên

Buồn ngủ, đau đầu, chóng mặt và mệt mỏi đã được quan sát ở cả bệnh nhân được điều trị với bilastin 20 mg và với giả dược. Tần suất được báo cáo là 3,06 % so với 2,86 % đối với buồn ngủ; 4,01 % so với 3,38 % đối với đau đầu; 0,83 % so với 0,59 % đối với chóng mặt và 0,83 % so với 1,32 % đối với mệt mỏi.

Thông tin được thu thập trong quá trình giám sát sau khi thuốc ra thị trường đã xác nhận độ an toàn quan sát được trong quá trình phát triển lâm sàng.

Thuốc có thể gây ra các tác dụng không mong muốn khác, khuyến bệnh nhân thông báo các tác dụng không mong muốn gặp phải khi dùng thuốc.

11. QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Thông tin liên quan đến các trường hợp quá liều cấp tính với bilastin mới chỉ giới hạn trong các kết quả thử nghiệm lâm sàng trong giai đoạn phát triển thuốc. Sau khi dùng bilastin 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 không mong muốn nghiêm trọng nào cũng như sự kéo dài đáng kể khoảng QT trên điện tâm đồ.

Một nghiên cứu chéo thông qua thông số QT/QTc hiệu chỉnh đã được tiến hành trên 30 người tình nguyện khỏe mạnh nhằm đánh giá tác động của bilastin liều lặp lại (100 mg 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.

Không có dữ liệu về quá liều xảy ra ở 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 bilastin.

12. ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

Nhóm dược lý: Thuốc chống histamin dùng đường toàn thân.

Mã ATC: R06AX29.

Cơ chế tác dụng

Bilastin là thuốc đối kháng histamin không gây buồn ngủ, có tác dụng kéo dài, đối kháng chọn lọc trên thụ thể H_1 ngoại vi và không có ái lực với thụ thể muscarinic.

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

Hiệu quả và độ an toàn trên lâm sàng

Trong các thử nghiệm lâm sàng được thực hiện trên người lớn và thanh thiếu niên có viêm kết mạc dị ứng (theo mùa hoặc quanh năm), bilastin 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, ngẹt mũi, ngứa mắt, chảy nước mắt và đỏ mắt. Bilastin kiểm soát hiệu quả các triệu chứng trong vòng 24 giờ.

Trong hai thử nghiệm lâm sàng được thực hiện trên bệnh nhân nổi mề đay nguyên phát mạn tính, bilastin 20 mg, uống 1 lần/ ngày trong 28 ngày chứng minh có 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 mề đay. Bệnh nhân được cải thiện tình trạng giấc ngủ và chất lượng cuộc sống.

Không có trường hợp nào kéo dài khoảng QT có ý nghĩa lâm sàng hoặc tác dụng không mong muốn trên tim mạch được ghi nhận trong các thử nghiệm lâm sàng của bilastin, ngay cả với liều 200 mg/ 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 ketoconazol (24 bệnh nhân) và erythromycin (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 bilastin tương đương với giả dược và tần 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 bilastin với liều 40 mg một lần/ngày không ảnh hưởng đến hoạt động 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.

Trẻ em từ 12 - 17 tuổi: Thanh thiếu niên (từ 12 - 17 tuổi) được nghiên cứu trong giai đoạn phát triển lâm sàng. 128 thanh thiếu niên đã được dùng bilastin trong các nghiên cứu lâm sàng (81 trẻ em trong các nghiên cứu mù đôi về viêm kết mạc do dị ứng). Hơn 116 thanh thiếu niên được chọn ngẫu nhiên để so sánh với các thuốc khác hoặc giả dược. Không có sự khác biệt về hiệu quả và an toàn giữa người lớn và thanh thiếu niên được ghi nhận.

13. ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

Hấp thu

Bilastin 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 bilastin là 61 %.

Phân bố

Nghiên cứu *in vitro* và *in vivo* cho thấy bilastin là một cơ chất của P-gp và cơ chất của OATP. Bilastin 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*, bilastin không được dự đoán là ức chế các chất vận chuyển trong hệ tuần hoàn, 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_{50} ước tính $\geq 300 \mu M$, cao hơn rất nhiều so với nồng độ tối đa ước tính trong huyết tương C_{max} . 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 bilastin lên các chất vận chuyển trên niêm mạc ruột như là P-gp .
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 bilastin không gây 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 ¹⁴C-bilastin, gần như 95% liều dùng được tìm thấy trong nước tiểu (28,3 %) và phân (66,5 %) dưới dạng bilastin không thay đổi. Điều này cho thấy bilastin 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.

Tính tuyến tính

Bilastin có 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_{0-∞} 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 m²) 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 m²), 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 m²), và 1708,5 (± 699,0) ng x giờ/ ml trên bệnh nhân suy thận nặng (Độ lọc cầu thận: < 30 ml/ phút/ 1,73 m²). Giá trị trung bình (SD) của thời gian bán thải của bilastin là 9,3 giờ (± 2,8) trên các bệnh nhân bình thường, 15,1 giờ (± 7,7) trên bệnh nhân suy thận nhẹ, 10,5 giờ (± 2,3) trên bệnh nhân suy thận trung bình và 18,4 giờ (± 11,4) trên bệnh nhân suy thận nặng. Sự đào thải bilastin qua nước tiểu gần như là hoàn toàn 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 bilastin, do nồng độ thuốc trong huyết tương ở 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. Bilastin không bị chuyển hóa ở người. Do kết quả trong những nghiên cứu trên bệnh nhân suy thận cho thấy thuốc được thải trừ chủ yếu qua thận, quá trình bài xuất qua mật chỉ đóng góp một phần rất nhỏ vào sự thải trừ của bilastin. Sự thay đổi chức năng gan có thể không làm thay đổi đáng kể dược động học của bilastin trên lâm sàng.

Người già

Có rất ít dữ liệu về việc sử dụng thuốc cho bệnh nhân trên 65 tuổi. Chưa có khác biệt có ý nghĩa thống kê nào được ghi nhận giữa đặc tính dược động học của bilastin trên người già và trên người trẻ tuổi từ 18 - 35.

Trẻ em

Không có dữ liệu dược động học ở thanh thiếu niên (từ 12 - 17 tuổi) nên việc ngoại suy từ dữ liệu người lớn được coi là phù hợp đối với thuốc này.

14. QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

- Hộp 3 vỉ x 10 viên.
- Hộp 6 vỉ x 10 viên.
- Hộp 10 vỉ x 10 viên.

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

Điều kiện bảo quản: Để thuốc nơi khô ráo, tránh ánh sáng, nhiệt độ không quá 30°C và ngoài tầm với của trẻ em.

Hạn dùng: 36 tháng kể từ ngày sản xuất.

Tiêu chuẩn chất lượng: TCCS.

16. TÊN, ĐỊA CHỈ VÀ BIỂU TƯỢNG CỦA CƠ SỞ SẢN XUẤT

Cơ sở sản xuất:



DAVIPHARM

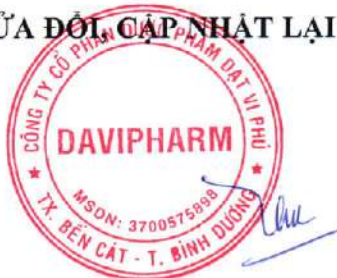
**CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM ĐẠT VI PHÚ
(DAVIPHARM)**

Lô M7A, Đường D17, Khu Công nghiệp Mỹ Phước 1, Phường Thới Hòa, Thị xã Bến Cát, Tỉnh
Bình Dương, Việt Nam

Tel: 0274.3567.687

Fax: 0274.3567.688

**17. NGÀY XEM XÉT SỬA ĐỔI, CẬP NHẬT LẠI NỘI DUNG HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG
THUỐC**



TP.ĐẢM BẢO CHẤT LƯỢNG
DS. Nguyễn Văn Anh Chi

