

Rx Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

Bilazin 20

- Tên thuốc**
Bilazin 20
- Các dấu hiệu lưu ý và khuyến cáo khi dùng thuốc**
Để xa tầm tay trẻ em
Cảnh báo hướng dẫn sử dụng trước khi dùng
- Thành phần công thức thuốc**
Thành phần hoạt chất:
Bilazin 20 mg
Thành phần tá dược:
Lactose monohydrate, wheat starch, sodium starch glycolate, povidone K30, magnesium stearate.
- Dạng bào chế**
Viên nén.
Viên nén hình trụ det, màu trắng, một mặt có khắc vạch hình chữ thập.
- Chỉ định**
Bilazin 20 được chỉ định để điều trị triệu chứng trong trường hợp viêm mũi dị ứng (quanh năm hoặc theo mùa) và mày đay.
- Cách dùng, liều dùng**
Bilazin 20 được dùng bằng đường uống.
Sử dụng cho người lớn và trẻ em trên 12 tuổi.
Liều dùng 20 mg (1 viên) x 1 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. Nên uống toàn bộ liều trong 1 lần duy nhất trong ngày.
Người cao tuổi: Không cần chỉnh liều trên người cao tuổi, chưa có nhiều bằng chứng về việc sử dụng thuốc ở bệnh nhân trên 65 tuổi.
Trẻ em dưới 12 tuổi: Thông tin về độ an toàn và hiệu quả của bilazine trên trẻ em dưới 12 tuổi vẫn chưa được nghiên cứu đầy đủ.
Bệnh nhân suy thận: Không cần chỉnh liều trên bệnh nhân suy thận.
Bệnh nhân suy gan: Chưa có dữ liệu lâm sàng về việc dùng thuốc trên bệnh nhân suy gan. Do bilazine không chuyển hóa qua gan mà chủ yếu thải trừ qua thận, 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 suy gan.
Độ dài đợt điều trị: Trong điều trị viêm mũi dị ứng, việc điều trị chỉ giới hạn trong khoảng thời gian 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 điều trị viêm mũi dị ứng quanh năm, nên sử dụng thuốc liên tục trong thời gian tiếp xúc với yếu tố 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.
- Chống chỉ định**
Chống chỉ định cho các bệnh nhân quá mẫn với bilazine hoặc bất cứ thành phần tá dược nào trong thành phần thuốc.
- Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc**
Thận trọng về hiệu quả và độ an toàn của bilazine trên trẻ em dưới 12 tuổi vẫn chưa được nghiên cứu đầy đủ.
Trên bệnh nhân suy thận nặng hoặc trung bình, việc sử dụng đồng thời bilazine với các chất ức chế glycoprotein P như ketoconazole, erythromycin, cyclosporine, ritonavir hoặc diltiazem có thể làm tăng nồng độ bilazine trong huyết tương, do đó làm tăng nguy cơ xảy ra phản ứng bất lợi. Vì vậy, cần tránh sử dụng đồng thời bilazine và các chất ức chế glycoprotein P trên bệnh nhân suy thận nặng hoặc trung bình.
Bilazin 20 có chứa tá dược lactose. Không nên dùng thuốc này cho bệnh nhân có các vấn đề về di truyền hiếm gặp không dung nạp galactose, thiếu hụt enzym lactase toàn phần hay kém hấp thu glucose-galactose.
- 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 bilazine 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 bilazine trong giai đoạn mang thai.
Phụ nữ cho con bú
Thông tin về khả năng bài xuất qua sữa mẹ của bilazine vẫn chưa được biết rõ. Đặc điểm này cũng chưa được nghiên cứu trên động vật. Trên thực tế, cần quyết định tiếp tục cho con bú hay tiếp tục ngưng sử dụng bilazine dựa trên tương quan giữa lợi ích của việc bú mẹ cho trẻ và lợi ích của mẹ khi sử dụng bilazine.
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.
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 bilazine 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 tạm thời.
- Tương tác, tương kỵ của thuốc**
Tương tác của thuốc
- **Tương tác với thức ăn:** Thức ăn có thể làm giảm sinh khả dụng đường uống của bilazine khoảng 30%.
- **Tương tác với nước bưởi chùm:** Uống bilazine 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 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 bilazine từ đường tiêu hóa vào máu. Các thuốc ức chế chất vận chuyển này như ritonavir hoặc rifampicin có thể làm giảm nồng độ bilazine trong huyết tương.
- **Tương tác với ketoconazole hoặc erythromycin** đồng thời bilazine và ketoconazole hoặc erythromycin có thể làm tăng AUC của bilazine 2 lần, tăng Cmax 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 bilazine 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 bilazine cũng như ketoconazole 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 bilazine.
- **Tương tác với diltiazem:** Uống đồng thời bilazine 20 mg và diltiazem 60 mg làm tăng nồng độ Cmax của bilazine lên 50%. Điều này có thể là hiệu ứng tương tác với các chất vận chuyển đưa thuốc trở lại lòng ống tiêu hóa, và có thể không ảnh hưởng đến mức độ an toàn của bilazine.
- **Tương tác với rượu:** Trạng thái tâm thần vận động sau khi uống đồng thời rượu và 20 mg bilazine tương tự như kết quả khi nhận sau khi uống đồng thời rượu và giả dược.
- **Tương tác với lorazepam:** Uống đồng thời bilazine 20 mg và lorazepam 3 mg trong 8 ngày không làm tăng tác dụng trên hệ thần kinh trung ương của lorazepam.
Tương kỵ của thuốc
Do không có các nghiên cứu về tương kỵ của thuốc, không nên trộn thuốc này với các thuốc khác.
- Tác dụng không mong muốn của thuốc**
Trong các thử nghiệm lâm sàng, tương tác dụng không mong muốn gặp phải ở bệnh nhân viêm mũi dị ứng hoặc mày đay nghiên cứu trên bệnh nhân sử dụng giả dược (12,7% so với 12,8%).
Các phản ứng bất lợi của thuốc (ADRs) thường ghi nhận được trên bệnh nhân sử dụng bilazine 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.
Các phản ứng bất lợi ít nhất có thể liên quan đến bilazine và được báo cáo trong hơn 0,1% bệnh nhân dùng bilazine 20 mg trong giai đoạn phát triển lâm sàng của thuốc được phân loại dưới đây.
Tần suất được ghi nhận như sau:
Rất phổ biến (≥ 1/10)
Phổ biến (≥ 1/100 và < 1/10)
Không phổ biến (≥ 1/1.000 và < 1/100)
Hiếm gặp (≥ 1/10.000 và < 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.

Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất			
Khô thở	2 (0,12%)	2 (0,08%)	0 (0,0%)
Khô mũi	2 (0,12%)	2 (0,08%)	0 (0,0%)
Khô mắt	3 (0,18%)	6 (0,24%)	4 (0,29%)
Rối loạn tiêu hóa			
Đau bụng trên	11 (0,66%)	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%)
Khó nuốt	3 (0,18%)	4 (0,16%)	0 (0,0%)
Tiểu chảy	4 (0,24%)	6 (0,24%)	3 (0,22%)
Khó miệng	2 (0,12%)	6 (0,24%)	5 (0,37%)
Khó tiêu	2 (0,12%)	4 (0,16%)	4 (0,29%)
Viêm da dầy	4 (0,24%)	4 (0,16%)	0 (0,0%)
Rối loạn da và mô mềm			
Không phổ biến	Mẩn ngứa	2 (0,12%)	4 (0,16%) 2 (0,15%)
Rối loạn chung			
Mệt mỏi	14 (0,83%)	19 (0,75%)	18 (1,32%)
Khát	3 (0,18%)	4 (0,16%)	1 (0,07%)
Không phổ biến	Tăng tình trạng mệt mỏi sản cổ	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			
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 triglyceride trong máu	2 (0,12%)	2 (0,08%)	3 (0,22%)
Tăng cân	8 (0,47%)	12 (0,48%)	2 (0,15%)

Hướng dẫn cách xử trí ADR
Khi xảy ra ADR với các biểu hiện trên, có thể xử trí như các trường hợp của triệu chứng quá liều (xem mục Quá liều và cách xử trí).

Quá liều và cách xử trí
Thông tin liên quan đến các trường hợp quá liều cấp của bilazine mới chỉ giới hạn trong các kết quả thử nghiệm lâm sàng trong giai đoạn phát triển thuốc. Sau khi dùng bilazine với liều cao gấp 10 đến 11 lần liều điều trị (220 mg (liều điều) hoặc 200 mg/ngày trong 7 ngày), lần 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.
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 bilazine liều lặp lại (100 mg x 4 ngày) lên sự lặp phân cực tâm thất. Nghiên cứu đã chỉ ra rằng chế độ dùng liều như 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 bilazine.

Độc tính được liệt kê
Nhóm được liệt kê: Thuốc kháng histamine khác tác dụng toàn thân.
Mã ATC: R06AX23
Bilazine là một chất đối kháng histamine không gây buồn ngủ, có tác dụng kéo dài, đối kháng chọn lọc trên thụ thể H1 ngoại vi, không có tác dụng kích thích muscarinic. Bilazine ức chế các phản ứng mẫn ngứa, buồn nôn do trên da do histamine trong vòng 2 giờ sau khi sử dụng một liều đơn.
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), bilazine 20 mg sử dụng một lần mỗi ngày trong vòng 14 - 28 ngày, đem lại hiệu quả trong việc giảm các triệu chứng như hắt hơi, chảy nước mũi, ngứa mắt, ngứa mũi, chảy nước mắt và đỏ mắt. Bilazine 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 nghiên cứu thực nghiệm mở, uống một lần/ngày trong 28 ngày chứng minh được hiệu quả trong làm giảm mức độ ngứa và giảm số cơn ngứa. Kích thước của các vết sưng ngứa cảm giác khó chịu của bệnh nhân do mày đay. Bệnh nhân có triệu chứng ngứa mắt (theo mùa hoặc quanh năm), bilazine 20 mg sử dụng một lần mỗi ngày trong vòng 14 - 28 ngày, đem lại hiệu quả trong việc giảm ngứa. Không có tương tác 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 bilazine, 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 thời kỳ 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 x 1 lần/ngày, độ liều về tính an toàn trên hệ thần kinh trung ương của bilazine tương đương với giả dược và ít xuất hiện hơn tình trạng buồn ngủ hoặc khó chịu do ngứa thông kê so với giả dược. Các thử nghiệm lâm sàng cho thấy bilazine ít ảnh hưởng đến khả năng lái xe và vận hành máy móc hơn so sánh với nhóm bệnh nhân trẻ tuổi hơn.

Độc tính được đồng học
Hấp thu
Bilazine 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 bilazine là 61%.

Phân bố
Nghiên cứu *in vitro* và *in vivo* cho thấy bilazine là một cơ chất của P-gp và cơ chất của OATP. Bilazine được phân bố rộng rãi qua các chất vận chuyển BCRP hoặc chất vận chuyển tại thận OCT2, OAT1 và OAT3. Theo các nghiên cứu *in vitro*, bilazine không được dự đoán là ức chế các chất vận chuyển trong toàn bộ hệ thống bao gồm 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 IC50 ước tính > 300 μM, cao hơn rất nhiều so với nồng độ tối đa được tính trong huyết tương Cmax. Vì thế, các tương tác này không được dự đoán ảnh hưởng đến sinh khả dụng. Tuy nhiên, cũng theo các nghiên cứu này, không thể loại trừ tác dụng ức chế của bilazine lên các chất vận chuyển trên niêm mạc ruột.
Ở liều điều trị, ít liên quan với protein huyết tương của thuốc là 84 - 90%.

Chuyển hóa
Kết quả các nghiên cứu *in vitro* cho thấy bilazine 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 ¹⁴C-bilazine, gần như 95% liều dùng được tìm thấy trong nước tiểu (28,3%) và phân (66,5%) dưới dạng bilazine không biến đổi. Điều này cho thấy bilazine 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 tinh
Bilazine biểu hiện mức hình được đồng học tuyến tinh 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) 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 bilazine là 9,3 giờ (± 2,8) trên các bệnh nhân bình thường, 15,1 giờ (± 7,7) trên các bệnh nhân suy thận nhẹ, 10,5 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 độ lọc. Những thay đổi về dược động học này không cho thấy ảnh hưởng rõ rệt trên lâm sàng trên độ an toàn của bilazine, 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, bilazine không bị chuyển hóa. Do kết quả những nghiên cứu trên bệnh nhân suy thận cho thấy đường thải trừ qua thận là đường chính, quá trình bài xuất qua mật chỉ đóng góp một phần rất nhỏ vào sự thải trừ của bilazine. Sự thay đổi của chức năng gan có thể không làm thay đổi đáng kể dược động học của bilazine trên lâm sàng.

Người cao tuổi
Có rất ít dữ liệu về việc sử dụng thuốc cho người trên 65 tuổi. Chưa có khác biệt về ý nghĩa thống kê nào được ghi nhận giữa đặc tính dược động học của bilazine trên người cao tuổi và trên người trẻ tuổi.

Quy cách đóng gói
Vi 10 viên. Hộp 2 vi.
Vi 10 viên. Hộp 10 vi.

Điều kiện bảo quản, hạn dùng, tiêu chuẩn chất lượng của thuốc
17.1. Điều kiện bảo quản
Bảo quản trong bao bì kín, nơi khô, tránh ánh sáng. Nhiệt độ không quá 30°C.
17.2. Hạn dùng
36 tháng kể từ ngày sản xuất.
17.3. Tiêu chuẩn chất lượng
T.C.C.

18. Tên, địa chỉ của cơ sở sản xuất thuốc