

1. IME ZDRAVILA

Bilador 6 mg/ml kapljice za oko, raztopina

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

1 ml raztopine vsebuje 6 mg bilastina.

Ena kapljica vsebuje 0,2 mg bilastina.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

kapljice za oko, raztopina

Bistra, brezbarvna raztopina.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje očesnih znakov in simptomov sezonskega in celoletnega alergijskega konjunktivitisa. Zdravilo Bilador je indicirano pri odraslih in pediatrični populaciji stari 2 leti ali več.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Priporočeni dnevni odmerek za odrasle in pediatrično populacijo staro 2 leti ali več je: ena kapljica v prizadeto oko (očesi) enkrat na dan.

Trajanje zdravljenja:

Izboljšanje znakov in simptomov je običajno vidno že po nekaj dneh zdravljenja z zdravilom Bilador, vendar je včasih potrebno daljše zdravljenje, do največ 8 tednov. Po izboljšanju simptomov je treba z zdravljenjem nadaljevati toliko časa, da se po prenehanju zdravljenja, simptomi več ne povrnejo. Brez posveta z zdravnikom zdravila ne smemo uporabljati več kot 8 tednov.

Posebne populacije

Starejši

Za starejše bolnike ni potrebna prilagoditev odmerka (glejte poglavji 5.1 in 5.2).

Okvara jeter in ledvic

Bilastin v farmacevtski obliki kapljice za oko ni bil preizkušan pri bolnikih z okvaro ledvic ali jeter. Vendar v primeru okvare jeter in ledvicni pričakovati, da bi bila potrebna prilagoditev odmerka (glejte poglavje 5.2).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost bilastina v farmacevtski obliki kapljice za oko pri otrocih starih manj kot 2 leti nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

Za okularno uporabo.

Po uporabi je potrebno vrh nastavka vsebnika (šobo) obrisati s čisto krpo, da se odstrani ostanke raztopine.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Bilastin je antialergijska/antihistaminska učinkovina. Čeprav se uporablja lokalno, se absorbira sistemsko. Če se pojavijo znaki resne reakcije ali preobčutljivosti, mora bolnik prenehati z uporabo tega zdravila.

Po vnosu zdravila Bilador antialgerijskih kapljic za oko v očesno veznico se lahko ostrina vida zaradi motenj v očesu za nekaj minut poslabša.

Reakcije na mestu dajanja:

Če se pojavijo neželeni učinki na mestu dajanja, kot na primer draženje očesa, bolečina, rdečina ali sprememba vida, ali če se stanje poslabša, je potrebno razmisliti o prenehanju zdravljenja.

Pediatrična populacija

Učinkovitost in varnost uporabe bilastina v farmacevtski obliki kapljice za oko pri otrocih starih manj kot 2 leti nista bili dokazani, zato se bilastin ne sme uporabljati pri tej starostni skupini (glejte poglavje 5.1).

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študije medsebojnega delovanja z drugimi zdravili niso izvedli. Glede na to, da je sistemska izpostavljenost bilastina po okularnem odmerjanju majhna, se ne pričakuje nobenih klinično pomembnih interakcij z drugimi zdravili.

Pri sočasni uporabi več lokalnih očesnih zdravil, naj jih bolnik uporabi z razmikom najmanj 5 minut. Mazila za oko mora uporabiti nazadnje.

Kontaktne leče:

Fizična združljivost s kontaktnimi lečami je bila dokazana *in vitro*. Bolniki lahko med zdravljenjem s tem zdravilom še naprej uporabljajo kontaktne leče.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatkov o peroralni ali okularni uporabi bilastina pri nosečnicah ni oziroma jih je malo.

Reproduktivno toksičnost pri živalih so opazili le pri izpostavljenosti s peroralnimi odmerki, ki so bili 1000x višji kot odmerki po okularni uporabi pri ljudeh (glejte poglavje 5.3).

Med nosečnostjo se ne pričakuje nobenih učinkov, saj je sistemska izpostavljenost bilastina po okularni uporabi zanemarljiva. Zdravilo Bilador se lahko uporablja med nosečnostjo.

Dojenje

Izločanja bilastina v mleko pri ljudeh niso preučili. Glede na nizko sistemska absorpcijo bilastina po okularni uporabi (glejte poglavje 5.2), se učinek na dojene novorojence/dojenčke zdravljenih žensk ne pričakuje.

Zdravilo Bilador se lahko uporablja med dojenjem.

Plodnost

V študijah na podganah niso opazili škodljivih vplivov na plodnost (glejte poglavje 5.3). Pri ljudeh se ne pričakuje učinka na plodnost, saj je sistemska izpostavljenost bilastina po okularni uporabi zanemarljiva (glejte poglavje 5.2).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Začasno zamegljen vid ali druge motnje vida, lahko vplivajo na sposobnost za vožnjo ali upravljanje strojev. Če se po vkapanju pojavi zamegljen vid, je treba bolnika opozoriti, da mora v primeru prehodnih motenj vida počakati, da se mu vid zbistri, preden lahko spet vozi ali upravlja stroje.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila pri odraslih bolnikih

V kliničnih študijah je 682 bolnikov prejelo en odmerek bilastina 6 mg/ml kapljice za oko, raztopina na dan do 8 tednov. Pri približno 9,7% bolnikov lahko pričakujemo pojav neželenih učinkov povezanih z uporabo bilastin 6 mg/ml kapljice za oko, raztopina. Niso poročali o nobenih resnih ali hudih neželenih učinkih.

Povzetek neželenih učinkov v preglednici pri odraslih bolnikih

Naslednji neželeni učinki, o katerih so poročali v kliničnih študijah, so razvrščeni v skladu z naslednjim dogovorom:

Zelo pogosti ($\geq 1/10$)

Pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

Občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)

Redki ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$)

Zelo redki ($< 1/10\,000$)

Neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

	Občasni
Bolezni živčevja	disgevrzija, glavobol
Očesne bolezni	suhe oči izcedek iz oči draženje očesa povečano solzenje nelagodje v očesu

V obdobju trženja zdravila so za peroralne oblike bilastina poročali o preobčutljivostnih reakcij z neznano pogostnostjo.

Povzetek varnostnega profila pri pediatrični populaciji

V pediatrični klinični študiji o varnosti, je 59 bolnikov (od česar jih je 42 prejelo bilastin in 17 placebo), starih od 2 do manj kot 18 let, 8 tednov prejelo en odmerek bilastina 6 mg/ml kapljice za oko, raztopina na dan. Odstotek bolnikov, ki so poročali o neželenih učinkih med 8-tedenskim zdravljenjem z bilastinom 6 mg/ml v kapljicah za oko, raztopina, je bil primerljiv z odstotkom bolnikov, ki so dobivali placebo (23,8 % v primerjavi s 23,5 %). Odstotek je bil primerljiv tudi za neželene učinke na očesu (16,7 % v primerjavi s 17,6 %).

Odstotek bolnikov, glede neželenih dogodkov, zdravljenih z bilastin 6 mg/ml kapljice za oko, raztopina je bil 0%. O resnih ali hudih neželenih dogodkih niso poročali.

Varnost bilastina v farmacevtski obliki kapljice za oko pri otrocih starih manj kot 2 leti ni bila ugotavljana.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno.

Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke, Sektor za

farmakovigilanco, Nacionalni center za farmakovigilanco, Slovenčeva 22, SI-1000 Ljubljana, Tel:

+386 (0)8 2000 500, Faks: +386 (0)8 2000 510, e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si, spletna stran

www.jazmp.si.

4.9 Preveliko odmerjanje

V primeru prevelikega odmerjanja po okularni uporabi ni znanih specifičnih reakcij in jih pri tej poti uporabe ne pričakujemo, saj prekomerna tekočina hitro izteče iz očesa.

V kliničnih preskušanjih 1. faze, kjer so preizkušali peroralne oblike, v odmerkih do 11-kratnega (enkratni odmerek) in do 10-kratnega (večkratni odmerek) priporočenega odmerka za uporabo pri človeku, ni bilo varnostnih zapletov.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za zdravljenje očesnih bolezni; dekonjestivi in protialergijska zdravila

Oznaka ATC: S01GX13

Mehanizem delovanja

Bilastin je nesedativen, dolgodelujoči antagonist histamina s selektivno antagonistično afiniteto za periferne receptorje H_1 in brez afinitete za muskarinske receptorje. Bilastin je antagonist histamina, ki stabilizira mastocite in preprečuje s histaminom povzročeno tvorbo vnetnih citokinov v človeških vezničnih epitelijskih celicah. Tako zavira srbenje, vazodilatacijo in prepustnost žil, ki vodi v rdečino očesa, otekline in blefaritis.

Klinična učinkovitost in varnost

Učinkovitost in varnost bilastina 6 mg/ml kapljice za oko, raztopina je bila dokazana v multicentrični, dvojno slepi, randomizirani, paralelni, s placebo in učinkovino kontrolirani študiji 3. faze, kjer je 228 preiskovancev uporabljalo model Conjunctival Allergen Challenge (CAC). Primarni cilj je bil opredeljen kot očesno srbenje, ki ga je preiskovanec ocenil pri 3, 5 in 7 minutah po izvedbi CAC modela, 16 ur po zdravljenju (1. dan) in 15 minut po zdravljenju (8. dan). Po obeh obiskih pri zdravniku (1. dan in 8. dan) so ugotovili statistično pomembne razlike ($p < 0.05$) v zdravljenju srbenja očesa z bilastin 6 mg/ml kapljice za oko, raztopina v primerjavi z vehiklom. Razlika v zdravljenju srbenja oči z bilastin 6 mg/mL kapljice za oko, raztopina je bila statistično pomembna ($p < 0.05$) pri obeh obiskih pri zdravniku (1. dan in 8. dan) v primerjavi z vehiklom. Povprečna vrednost vsote najmanjših kvadratov (LSM – *Least Squares Mean*) razlike v zdravljenju je bila na 5-stopenjski lestvici srbenja oči v vseh časovnih točkah -1,167 (15 minut po zdravljenju) in -0,710 (16 ur po zdravljenju).

Za sekundarni glavni cilj, ki je bil rdečina veznice, so ugotovili statistično pomembne razlike ($p < 0.05$) pri zdravljenju z bilastin 6 mg/ml kapljice za oko, raztopina v primerjavi z vehiklom za vse časovne točke po CAC modelu, ki so bile izvedene v 8. dnevu (15 minut po zdravljenju).

Naknadno so izvedli multicentrično, randomizirano, dvojno slepo, s placebo kontrolirano, paralelno študijo 3. faze, kjer so ocenjevali varnost, prenosljivost in učinkovitost bilastina 6 mg/ml kapljice za oko, raztopina in ugotovili, da je bilo zdravilo dobro prenosljivo in učinkovito, ko se je pri 218 odraslih bolnikih uporabljalo do 8 tednov. Število neželenih učinkov na oči, ki so bili povezani z zdravljenjem, je bilo nizko, 7 neželenih učinkov pri 6 bolnikih (0,6%) v skupini, ki je uporabljala bilastin in 5 neželenih učinkov (4,3%) v skupini, ki je uporabljala placebo.

Prav tako so preučevali varnost in prenašanje kot primarna glavna cilja in učinkovitost kot sekundarni glavni cilj bilastina, 6 mg/ml kapljice za oko, raztopina v dvojno slepi, randomizirani, s placebom kontrolirani, paralelni, klinični študiji 3. faze. V študiji se je 59 bolnikov, starih 2 leti in manj kot 18 let, s sezonskim ali celoletnim alergijskim konjunktivitisom, zdravilo z bilastin 6 mg/ml kapljice za oko, raztopina v 8 tedenskem obdobju. V tej študiji je bilastin 6 mg/ml kapljice za oko, raztopina pokazal varnostni profil primerljiv s placebom in skladen z varnostnim profilom odraslih, brez kakršnih koli novih varnostnih pomislekov po njegovi uporabi.

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij s tem zdravilom za pediatrično populacijo od rojstva do mlajših od 2 let pri zdravljenju alergijskega konjunktivitisa (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetične lastnosti bilastina so bile za peroralno farmacevtsko obliko obširno raziskane. Da bi ocenili farmakokinetične lastnosti bilastina 6 mg/ml v farmacevtski obliki kapljice za oko, raztopina, je v študiji 1. faze dvanajst zdravih oseb 5 dni prejelo eno kapljico na dan v vsako oko (odmerek 0,42 mg/dan).

Absorbcija

Bilastin se po okularni aplikaciji hitro absorbira v krvni obtok. V stanju dinamičnega ravnovesja je bilastin v času 2,52 ur po odmerjanju dosegel največjo vrednost v krvi, 2,7 ng/ml t.j. približno 1,5 % C_{max} , ki je dosežen v stanju dinamičnega ravnovesja za bilastin 20 mg tablete.

Porazdelitev

Pri ljudeh je 84 do 90 % bilastina vezanega na beljakovine v plazmi v območju koncentracije od 0,2 µg/ml do 1 µg/ml, kar vključuje plazemske koncentracije terapevtskih odmerkov po peroralnem jemanju tablet z bilastinom. Navidezni osrednji volumen porazdelitve (V_c/F) je bil 59,2 l, navidezni periferni volumen porazdelitve (V_p/F) pa 30,2 l.

Biotransformacija

Malo ali nič presnove je bilo za bilastin po peroralni uporabi izmerjeno v *in vitro* in *in vivo* študijah. V študijah *in vitro* bilastin ni ne induciral ne inhibiral delovanja izoenzimov CYP450. Z bilastinom niso odkrili nobenih inhibicij ali indukcij jetrnih encimov.

Izločanje

V študiji masnega ravnovesja pri zdravih odraslih prostovoljcih se je po uporabi enkratnega peroralnega odmerka 20 mg ^{14}C -bilastina skoraj 95 % uporabljenega odmerka izločilo v urinu (28,3 %) in blatu (66,5 %) kot nespremenjeni bilastin; to potrjuje, da se bilastin pri človeku signifikantno ne presnovi. Povprečni razpolovni čas izločanja, izračunan pri zdravih prostovoljcih, je bil 14,5 ure, medtem ko je bil po okularni uporabi 7,88 ure.

Linearnost

V preučevanih odmerkih (5 mg do 220 mg) ima bilastin linearno farmakokinetiko z nizko interindividualno variabilnostjo.

Okvara ledvic

Za določitev farmakokinetike bilastina (peroralna uporaba, 20 mg tablete) je bila pri preiskovancih z ledvično okvaro izvedena študija, s katero so ocenjevali ali je potrebna prilagoditev odmerka pri bolnikih z ledvično okvaro. Na podlagi rezultatov te študije, so lahko zaključili, da se lahko pri teh bolnikih varno in učinkovito uporablja enak odmerek v enakih intervalih ne glede na GFR. Zato se za bilastin 20 mg tablete ne pričakuje potreba po prilagoditvi odmerka ali skrbi za varnost pri bolnikih z ledvično okvaro, še manj pa za raztopino za oko, saj so koncentracije v plazmi veliko manjše.

Okvara jeter

Farmakokinetičnih podatkov za bolnike z okvaro jeter ni. Bilastin se pri človeku ne presnovi. Rezultati študije pri okvari ledvic kažejo, da ledvice najbolj prispevajo k izločanju zdravila, zato je mogoče pričakovati, da je izločanje bilastina preko žolča le obrobne pomena. Ni pričakovati, da bi spremenjeno delovanje jeter klinično pomembno vplivalo na farmakokinetiko bilastina.

Starejši

Na voljo je malo farmakokinetičnih podatkov iz kliničnih študij 2. in 3. faze za peroralne odmerke bilastina (20 mg tablete) za preiskovance, starejše od 65. let. Za farmakokinetiko bilastina, niso ugotovili statistično značilnih razlik med starejšimi bolniki, starimi nad 65 let in odraslo populacijo staro med 18 in 35 let.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki za bilastin na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih, genotoksičnosti in kancerogenega potenciala ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

V študijah na sposobnost razmnoževanja pri podganah ni bilo učinkov peroralno uporabljenega bilastina v odmerkih do 1000 mg/kg telesne teže na plodnost samca in samice ali na peri- in postnatalni razvoj. V embrio-fetalnih razvojnih študijah so pri peroralno danem bilastinu, samo pri odmerkih, ki so za več kot 1000-krat presegli izpostavljenost človeka priporočenega odmerka za uporabo v očeh, opazali rahlo povečano pred- in poimplantacijsko izgubo pri podganah ter zapoznelo osifikacijo in povečano retardiranost pri kuncih.

Bilastin je bil v študiji dojenja najden v mleku podgan v laktaciji, ki so prejele enkratno peroralno odmerko (20 mg/kg). Koncentracija bilastina v mleku je približno za polovico nižja od koncentracije, izmerjene v plazmi matere podgane. Glede na nizko sistemsko absorpcijo bilastina po okularni uporabi (glejte poglavje 5.2), lahko pričakujemo nižjo stopnjo bilastina v materinem mleku.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

hidroksipropil β -ciklodekstrin
metilceluloza
natrijev hialuronat
glicerol (E 422)
natrijev hidroksid 1 N (za uravnavanje pH)
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnost

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

Rok uporabnosti po prvem odprtju vsebnika: 2 meseca brez posebnih navodil.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Za shranjevanja zdravila po prvem odpiranju, glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Večodmerni bel LDPE vsebnik (5 ml raztopine brez konzervansov, napolnjene v 7,6 ml vsebniku) in šoba bele barve iz HDPE z zaporko z zaščito pred poseganjem v zdravilo.

Velikost pakiranja: 1 x 5 ml vsebnik.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeni zdravili ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

MENARINI INTERNATIONAL Operations Luxembourg S.A.
1, Avenue de la Gare, L-1611 Luksemburg
Luksemburg

**8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z
ZDRAVILOM**

H/11/00281/012

**9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z
ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 29. 6. 2011

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

28. 5. 2025