

1. IME ZDRAVILA

Bilador 20 mg tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta vsebuje 20 mg bilastina.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta

Ovalne, bikonveksne bele tablete z razdelilno zarezo (dolžina 10 mm, širina 5 mm).

Razdelilna zareza je namenjena le delitvi tablete za lažje požiranje in ne delitvi na dva enaka odmerka.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Simptomatsko zdravljenje alergijskega rinokonjunktivitisa (sezonskega in celoletnega) in urtikarije.

Zdravilo Bilador je indicirano pri odraslih in mladostnikih (12 let in več).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Odrasli in mladostniki (stari 12 let in več)

20 mg bilastina enkrat na dan za ublažitev simptomov alergijskega rinokonjunktivitisa (sezonski in celoletni) in urtikarije.

Tableto je treba vzeti eno uro pred ali dve uri po zaužitju hrane ali sadnega soka (glejte poglavje 4.5).

Trajanje zdravljenja

Zdravljenje alergijskega rinokonjunktivitisa mora biti omejeno na obdobje izpostavljenosti alergenom. Zdravljenje sezonskega alergijskega rinitisa se lahko prekine, ko simptomi izginejo in ponovno prične, ko se spet pojavijo. Pri celoletnem alergijskem rinitisu bolnikom priporočamo neprekinjeno zdravljenje v obdobju izpostavljenosti alergenom. Trajanje zdravljenja urtikarije je odvisno od vrste, trajanja in poteka bolezni.

Posebne populacije

Starejši

Starejšim bolnikom odmerka ni treba prilagoditi (glejte poglavji 5.1 in 5.2).

Okvara ledvic

Študije pri posebnih rizičnih skupinah odraslih (bolniki z okvaro ledvic) so pokazale, da odraslim bolnikom z okvaro ledvic odmerka bilastina ni potrebno prilagoditi (glejte poglavje 5.2).

Okvara jeter

Kliničnih izkušenj pri odraslih bolnikih z okvaro jeter ni. Ker se bilastin ne presnovi in se nespremenjen izloči z urinom ali fecesom, ni pričakovati, da bi okvara jeter povečala sistemsko

izpostavljenost nad varno mejo pri odraslih bolnikih. Zato odraslim bolnikom z okvaro jeter odmerka ni treba prilagoditi (glejte poglavje 5.2).

Pediatrična populacija

- Otroci stari od 2 do 11 let in s telesno maso vsaj 15 kg
Za to populacijo sta namenjeni obliki Bilador 10 mg orodisperzibilne tablete in Bilador 2,5 mg peroralna raztopina.

Varnost in učinkovitost bilastina pri otrocih z okvaro ledvic in jeter nista bili dokazani.

Način uporabe

Peroralna uporaba.

Tableto je potrebno pogoltniti s kozarcem vode. Dnevni odmerek je priporočljivo vzeti naenkrat.

4.3 Kontraindikacije

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

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Pediatrična populacija

Učinkovitost in varnost uporabe bilastina pri otrocih, mlajših od 2 let in s telesno maso manj kot 15 kg, nista bili dokazani. Zato se bilastina pri otrocih mlajših od 2 let ali s telesno maso manj kot 15 kg ne sme uporabljati.

Pri bolnikih z zmerno ali hudo okvaro ledvic lahko sočasna uporaba bilastina z zaviralci P-glikoproteina, npr. ketokonazola, eritromicina, ciklosporina, ritonavirja ali diltiazema, poveča koncentracijo bilastina v plazmi in tako poveča tveganje za pojav neželenih učinkov bilastina. Zato se je treba sočasni uporabi bilastina in P-glikoproteina pri bolnikih z zmerno ali hudo okvaro ledvic izogniti.

Pri bolnikih, ki uporabljajo bilastin, so poročali o primerih podaljšanega intervala QT na elektrokardiogramu (glejte poglavja 4.8, 4.9 in 5.1). Za zdravila, ki povzročajo podaljšanje intervala QT/QTc, obstaja sum, da povečajo tveganje za pojav torsade de pointes.

Zato je pri dajanju bilastina bolnikom s povečanim tveganjem za podaljšanje intervala QT/QTc potrebna previdnost. Mednje spadajo bolniki z anamnezo srčnih aritmij; bolniki s hipokaliemijo, hipomagneziemijo, hipokalcemijo; bolniki z znanim podaljšanim intervalom QT ali pomembno bradikardijo; bolniki, ki sočasno uporabljajo druga zdravila, povezana s podaljšanjem intervala QT/QTc.

Pomožne snovi

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mm natrija (23 mg) na tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih in so povzete spodaj.

Medsebojno delovanje s hrano: Hrana bistveno zmanjša peroralno biološko uporabnost bilastina za 30 %.

Medsebojno delovanje z grenivkinim sokom: Sočasno zaužitje 20 mg bilastina z grenivkinim sokom je zmanjšalo biološko uporabnost bilastina za 30 %. Ta učinek morda velja tudi za druge sadne sokove. Stopnja zmanjšanja biološke uporabnosti se lahko med izdelovalci in sokovi razlikuje. Mehanizem interakcije je zaviranje prenašalca OATP1A2 za privzem substrata

bilastina (glejte poglavje 5.2). Zdravila, ki so substrati ali inhibitorji OATP1A2, kot npr. ritonavir ali rifampicin, lahko prav tako znižajo plazemsko koncentracijo bilastina.

Medsebojno delovanje s ketokonazolom ali eritromicinom: Sočasno jemanje 20 mg bilastina enkrat na dan in 400 mg ketokonazola enkrat na dan ali 500 mg eritromicina na dan je povečalo AUC bilastina za 2-krat in njegovo C_{max} za 2- do 3-krat. Te spremembe je mogoče pojasniti z interakcijo s prenašalci za privzem v črevesju, kajti bilastin je substrat za P-glikoprotein in se ne presnovi (glejte poglavje 5.2). Kot kaže, te spremembe ne vplivajo na varnostne značilnosti bilastina oz. ketokonazola ali eritromicina. Zdravila, ki so substrati ali inhibitorji P-gp, kot je ciklosporin, lahko tudi zvečajo plazemsko koncentracijo bilastina.

Medsebojno delovanje z diltiazemom: Sočasna uporaba 20 mg bilastina enkrat na dan in 60 mg diltiazema enkrat na dan je povečala C_{max} bilastina za 50 %. Ta učinek je mogoče pojasniti z interakcijo s prenašalci za privzem v črevesju (glejte poglavje 5.2) in kot kaže ne vpliva na varnostne značilnosti bilastina.

Medsebojno delovanje z alkoholom: Psihomotorična zmogljivost po sočasnem zaužitju alkohola in 20 mg bilastina enkrat na dan je bila podobna kot po zaužitju alkohola in placeba.

Medsebojno delovanje z lorazepamom: Sočasno jemanje 20 mg bilastina enkrat na dan in 3 mg lorazepama 8 dni enkrat na dan ni povečalo zaviralnih učinkov lorazepama na osrednje živčevje.

Pediatrska populacija

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih. Glede na to, da ni nobenih kliničnih izkušenj o medsebojnem delovanju bilastina z drugimi zdravili, hrano ali sadnimi sokovi pri otrocih, je pri predpisovanju zdravila pri otrocih potrebno upoštevati rezultate medsebojnega delovanja, pridobljene za odrasle. Na voljo ni kliničnih podatkov za otroke, s katerimi bi lahko ugotovili, če spremembe AUC ali C_{max} zaradi medsebojnega delovanja vplivajo na varnostni profil bilastina.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost: O uporabi bilastina pri nosečnicah podatkov ni ali jih je malo.

Študije na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov v zvezi z vplivi na sposobnost razmnoževanja, porodom ali poporodnim razvojem (glejte poglavje 5.3). Zaradi previdnosti se je uporabi zdravila Bilador med nosečnostjo bolje izogniti.

Dojenje: Izločanja bilastina v mleko pri ljudeh niso preučili. Razpoložljivi farmakokinetični podatki pri živalih kažejo na izločanje bilastina v mleko (glejte poglavje 5.3). Pri odločitvi ali nadaljevati/prenehati oziroma nadaljevati/vzdržati se zdravljenja z bilastinom je treba upoštevati korist dojenja za otroka in korist zdravljenja z bilastinom za žensko.

Plodnost: Kliničnih podatkov ni ali jih je malo. Študija na podganah ni pokazala neugodnega vpliva na plodnost (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Študija, opravljena na odraslih za oceno vpliva bilastina na sposobnost vožnje, je pokazala, da zdravljenje z 20 mg ne vpliva na sposobnost vožnje. Ker pa se pri zdravljenju odziv posameznika razlikuje, je priporočljivo bolnikom svetovati, da ne vozijo avtomobila ali upravljajo strojev, dokler ne ugotovijo, kako se odzovejo na bilastin.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila pri odraslih bolnikih in mladostnikih

Pojavnost neželenih učinkov pri odraslih bolnikih in mladostnikih z alergijskim rinokonjunktivitisom ali kronično idiopatično urtikarijo, v kliničnih preskušanjih zdravljenih z

20 mg bilastina, je bila primerljiva pri bolnikih, ki so dobivali placebo (12,7 % v primerjavi z 12,8 %).

Klinična preskušanja II. in III. faze, ki so bila izvedena med kliničnim razvojem zdravila, so vključevala 2525 odraslih bolnikov in mladostnikov, zdravljenih z različnimi odmerki bilastina, od česar je bilo 1697 bolnikov zdravljenih z 20 mg bilastina. V teh preskušanjih je prejelo 1362 bolnikov placebo. Neželeni učinki, ki so jih bolniki najpogosteje navajali med uporabo 20 mg bilastina za indikacijo alergijski rinokonjunktivitis in kronična idiopatska urtikarija, so bili glavobol, zaspanost, omotica in utrujenost. Ti neželeni učinki so se s primerljivo pogostnostjo pojavljali pri bolnikih, ki so dobivali placebo.

Povzetek neželenih učinkov v preglednici pri odraslih bolnikih in mladostnikih

V spodnji preglednici so prikazani neželeni učinki, ki so vsaj verjetno povezani z bilastinom in so jih med kliničnim razvojem zabeležili pri več kot 0,1 % bolnikov (N=1697), ki so dobivali 20 mg bilastina.

Pogostnosti so opredeljene takole:

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 (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

Redki, zelo redki in neželeni učinki z neznano pogostnostjo niso vključeni v preglednico.

Organski sistem		Bilastin n = 1697	Placebo n = 1362
Pogostnost	Neželeni učinek		
<i>Infekcijske in parazitske bolezni</i>			
Občasni	Oralni herpes	2 (0,12 %)	0 (0,0 %)
<i>Presnovne in prehranske motnje</i>			

Občasni	Povečan apetit	7 (0,51)	7 (0,51 %)
<i>Psihiatrične motnje</i>			
Občasni	Anksioznost	0 (0,0)	0 (0,0 %)
	Nespečnost	0 (0,0)	0 (0,0 %)
<i>Bolezni živčevja</i>			
Pogosti	Zaspanost	39 (2,86)	39 (2,86 %)
	Glavobol	46 (3,38)	46 (3,38 %)
Občasni	Omotica	8 (0,59)	8 (0,59 %)
<i>Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta</i>			

Občasni	Tinitus	2 (0,12 %)	0 (0,0 %)		
	Vrtoglavica	3 (0,18 %)	0 (0,0 %)		
<i>Srčne bolezni</i>					
Občasni	Desnokračni blok	4 (0,24 %)	3 (0,22 %)		
	Sinusna aritmija	5 (0,30 %)	1 (0,07 %)		
	Podaljšani QT interval na elektrokardiogramu*	9 (0,53 %)	5 (0,37 %)		
	Ostale EKG nenormalnosti	7 (0,41 %)	2 (0,15 %)		
<i>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</i>					
Občasni	Dispneja		2 (0,12 %)		

	Neprijeten občutek v nosu	2 (0,12 %)		
	Suhost nosu	3 (0,18 %)		
<i>Bolezni prebavil</i>				
Občasni	Bolečine v zgornjem delu trebuha	11 (0,65 %)		
	Bolečine v trebuhu	5 (0,30 %)		
	Navzea	7 (0,41 %)		
	Nelagodje v želodcu	3 (0,18 %)		
	Driska	4 (0,24 %)		

	Suha usta	2 (0,12 %)		
	Dispepsija	2 (0,12 %)		
	Gastritis	4 (0,24 %)		
<i>Bolezni kože in podkožja</i>				
Občasni	Srbenje	2 (0,12 %)		
<i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</i>				
Občasni	Utrujenost	14 (0,83 %)		
	Žeja	3 (0,18 %)		
	Izboljšanje predobstoječega stanja	2 (0,12 %)		

	Pireksija	2 (0,12 %)		
	Astenija	3 (0,18 %)		
<i>Preiskave</i>				
Občasni	Zvišane vrednosti gama-glutamiltransferaza	7 (0,41 %)		
	Zvišane vrednosti alanin-aminotransferaza	5 (0,30 %)		
	Zvišane vrednosti aspartat aminotransferaza	3 (0,18 %)		
	Zvišane vrednosti kreatinina v krvi	2 (0,12 %)		
	Zvišane vrednosti trigliceridov v krvi	2 (0,12 %)		

	Povečanje telesne mase	8 (0,47 %)	
--	------------------------	------------	--

*O podaljšanju intervala QT na elektrokardiogramu so poročali tudi v obdobju po začetku trženja zdravila.

Neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov): v obdobju trženja so opazili palpitacije, tahikardijo, preobčutljivostne reakcije (vključno z anafilakso, angioedemom, dispnejo, izpuščajem, lokaliziranim edemom/lokalno oteklino in eritemom) in bruhanje.

Opis izbranih neželenih učinkov pri odraslih bolnikih in mladostnikih

Zaspanost, glavobol, omotica in utrujenost so bili opaženi med zdravljenjem z 20 mg bilastina ali placebom. Pogostnost je bila 3,06 % proti 2,86 % za zaspanost; 4,01 % proti 3,38 % za glavobol; 0,83 % proti 0,59 % za omotico in 0,83 % proti 1,32 % za utrujenost.

Zbrani podatki v obdobju trženja so potrdili varnostni profil opažen med kliničnim razvojem.

Opis izbranih neželenih učinkov pri pediatrični populaciji

Med kliničnim razvojem je bila pogostnost, vrsta in resnost neželenih učinkov med mladostniki (12 let do 17 let) enaka kot med odraslimi. Podatki, zbrani pri tej populaciji (mladostniki) v obdobju trženja so potrdili ugotovitve kliničnih preskušanj.

Odstotek otrok (2 do 11 let), ki so poročali o neželenih učinkih po zdravljenju z 10 mg bilastina za alergijski rinokonjunktivitis ali kronično idiopatično urtikarijo v 12-tedenski kontrolirani klinični študiji, je bil primerljiv z odstotkom bolnikov, ki so prejeli placebo (68,5 % proti 67,5 %).

Z bilastinom povezani najbolj pogosto poročani neželeni učinki pri 328 otrocih (2 do 11 let), ki so v klinični študiji prejeli bilastin (v obliki orodisperzibilne tablete) (#260 otrok je bilo izpostavljeno klinično varnostni študiji, 68 otrok je bilo izpostavljeno farmakokinetičnim študijam), so bili glavobol, alergijski konjunktivitis, rinitis in abdominalna bolečina. Ti z bilastinom povezani neželeni učinki so se pojavili s primerljivo pogostnostjo pri 249 bolnikih, ki so prejeli placebo.

Povzetek neželenih učinkov v preglednici pri pediatrični populaciji

V spodnji preglednici so prikazani neželeni učinki, ki so vsaj verjetno povezani z bilastinom in so jih med kliničnim razvojem zabeležili pri več kot 0,1 % otrok (2 do 11 let), ki so prejeli bilastin.

Pogostnosti so opredeljene takole:

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)

Redki, zelo redki in neželeni učinki z neznano pogostnostjo niso vključeni v preglednico.

Organski sistem		Bilastin 10 mg (n=328) [#]	Placebo (n=249)
Pogostnost	Neželeni učinek		
Infekcijske in parazitske bolezni			
Občasni	Rinitis	3 (0,9 %)	3 (1,2 %)
Bolezni živčevja			
Pogosti	Glavobol	6 (1,8 %)	3 (1,2 %)

Občasni	Omotica	1 (0,3 %)	0 (0,0 %)
	Izguba zavesti	1 (0,3 %)	0 (0,0 %)
<i>Bolezni oči</i>			
Pogosti	Alergijski konjunktivitis	4 (1,2 %)	5 (2,0 %)
Občasni	Draženje oči	1 (0,3 %)	0 (0,0 %)
<i>Bolezni prebavil</i>			
Občasni	Abdominalna bolečina/ bolečina v zgornjem delu trebuha	3 (0,9%)	3 (1,2 %)
	Driska	2 (0,6 %)	0 (0,0 %)
	Navzea	1 (0,3 %)	0 (0,0 %)
	Otekanje ustnice	1 (0,3 %)	0 (0,0 %)
<i>Bolezni kože in podkožja</i>			
Občasni	Ekcem	1 (0,3 %)	0 (0,0 %)
	Urtikarija	2 (0,6 %)	2 (0,8 %)
<i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</i>			
Občasni	Utrujenost	3 (0,9 %)	0 (0,0 %)

#260 otrok vključenih v študijo o varnosti, 68 otrok vključenih v farmakokinetične študije

Opis izbranih neželenih učinkov v pediatrični populaciji

Glavobol, abdominalna bolečina, alergijski konjunktivitis in rinitis so bili opaženi pri otrocih, zdravljeni z 10 mg bilastina ali s placebom. Pogostnost pri bilastinu v primerjavi s placebom je bila 1,8 % proti 1,2 % za glavobol; 0,9 % proti 1,2 % za abdominalno bolečino; 1,2 % proti 2,0 % za alergijski konjunktivitis in 0,9 % proti 1,2 % za rinitis.

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 ulica 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

Informacije o akutnem prevelikem odmerjanju bilastina so povzete po izkušnjah iz kliničnih preskušanj, opravljenih med razvojem in podatkov v obdobju trženja zdravila. V kliničnih preskušanjih je bila po uporabi bilastina v odmerkih, ki so bili 10- do 11-kratnik terapevtskega odmerka (220 mg v enkratnem odmerku ali 200 mg/dan 7 dni), pri 26 odraslih zdravih prostovoljcih pogostnost med zdravljenjem nastalih neželenih učinkov dvakrat večja kot pri placebu. Najpogostejše zabeleženi neželeni učinki so bili omotica, glavobol in navzea. Ugotovili niso nobenih resnih neželenih učinkov in nobenega pomembnega podaljšanja intervala QTc. Zbrani podatki v obdobju trženja so skladni s podatki iz kliničnih preskušanj.

Kritična ocena vpliva več odmerkov bilastina (100 mg x 4 dni) na repolarizacijo prekatov s "podrobno navzkrižno študijo QT/QTc", ki je zajela 30 zdravih odraslih prostovoljcev, ni pokazala pomembnega podaljšanja QTc.

Ni podatkov o prevelikem odmerjanju za otroke.

V primeru prevelikega odmerjanja je priporočljivo simptomatsko in podporno zdravljenje.

Specifičen antidot za bilastin ni znan.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antihistaminiki za sistemsko zdravljenje, drugi antihistaminiki za sistemsko zdravljenje
Oznaka ATC: R06AX29.

Mehanizem delovanja

Bilastin je nesedativen, dolgodelujoč antihistaminik s selektivno antagonistično afiniteto za periferne receptorje H₁ in brez afinitete za muskarinske receptorje.

Bilastin je zavrl s histaminom izzvano urtikio in rdečino za 24 ur po enkratnih odmerkih.

Klinična učinkovitost in varnost

V kliničnih preskušanjih pri odraslih in mladostnikih z alergijskim rinokonjunktivitisom (sezonskim in celoletnim) je bilastin v odmerku 20 mg enkrat na dan od 14 do 28 dni učinkovito ublažil simptome, kot so kihanje, izcedek iz nosu, srbenje v nosu, nosno kongestijo, srbenje oči, solzenje in pordelost oči. Bilastin je simptome učinkovito zaviral 24 ur.

V dveh kliničnih preskušanjih pri bolnikih s kronično idiopatično urtikarijo je 20 mg bilastina, uporabljenega enkrat na dan 28 dni, učinkovito ublažilo intenzivnost srbenja, število in velikost urtik ter nelagodje bolnikov zaradi urtikarije. Bolnikom sta se izboljšala spanje in kakovost življenja.

V kliničnih preskušanjih z bilastinom niso ugotovili klinično pomembnega podaljšanja intervala QTc ali kakršnegakoli drugega kardiovaskularnega učinka, celo v odmerkih 200 mg na dan (10-kratni klinični odmerek) 7 dni pri 9 preiskovancih ter celo med sočasno uporabo z zaviralci P-gp, kakršna sta ketokonazol (24 preiskovancev) in eritromicin (24 preiskovancev). Poleg tega je bila opravljena natančna študija QT, ki je zajela 30 prostovoljcev.

V kontroliranih kliničnih preskušanjih s priporočenim odmerkom 20 mg enkrat na dan je bil varnostni profil bilastina glede bolezni živčevja primerljiv s placebom in tudi incidenca zaspanosti se ni statistično razlikovala od placeba. Bilastin v odmerkih do 40 mg na dan v kliničnih preskušanjih ni vplival na psihomotorično zmogljivost in ni poslabšal sposobnosti za vožnjo v standardnem testu vožnje.

Pri starejših bolnikih (≥ 65 let), vključenih v študije II. in III. faze, niso ugotovili razlik v učinkovitosti ali varnosti v primerjavi z mlajšimi bolniki. Študija po pridobitvi dovoljenja za promet pri 146 starejših bolnikih ni pokazala nobenih razlik v varnostnem profilu glede na odraslo populacijo.

Pediatrična populacija

Mladostniki (12 do 17 let) so bili vključeni v klinični razvoj. 128 mladostnikov je prejelo bilastin med kliničnimi preskušnji (81 v dvojno slepi študiji za alergijski rinokonjunktivitis). Nadaljnjih 116 mladostnikov je bilo randomiziranih, da so prejeli ali primerjalno učinkovino ali placebo. V učinkovitosti in varnosti niso opazili razlik med odraslimi in mladostniki.

V skladu s smernicami je lahko odobrena učinkovitost pri odraslih in mladostnikih ekstrapolirana na otroke, saj je dokazano, da je sistemska izpostavljenost 10 mg bilastina pri otrocih od 2 do 11 let in s telesno maso vsaj 15 kg ekvivalentna izpostavljenosti bilastina v odmerku 20 mg pri odraslih (glejte poglavje 5.2). Ekstrapolacija z odraslih in mladostnikov na otroke je primerna za to zdravilo, saj je patofiziologija alergijskega rinokonjunktivitisa in urtikarije enaka za vse starostne skupine.

V 12-tedenski kontrolirani študiji na otrocih, starih od 2-11 let (celotno število 509 otrok, 260 zdravljenih z bilastinom 10 mg: 58 starih od 2 do <6 let, 105 starih 6 do <9 let in 97 starih 9 do <12 let in 249 zdravljenih s placebom: 58 starih 2 do <6 let, 95 starih 6 do <9 let in 96 starih 9 do <12 let), s priporočenim pediatričnim odmerkom 10 mg enkrat na dan, je bil varnostni profil bilastina (n=260) podoben kot pri placebo (n=249), z neželenimi učinki pri 5,8 % bolnikih, ki so jemali bilastin v odmerku 10 mg oziroma pri 8,0 % bolnikih, ki so jemali placebo. Tako bilastin

v odmerku 10 mg kot tudi placebo sta pokazala rahlo zmanjšanje v rezultatih zaspanosti in sedacije po izpolnjevanju vprašalnika Paediatric Sleep Questionnaire med to študijo, brez statistično značilne razlike med zdravljenimi skupinami. Pri teh otrocih, starih od 2 do 11 let, ni bilo opažene značilne razlike v QTc intervalu po prejetju bilastina v dnevnem odmerku 10 mg glede na placebo. Vprašalnik o kakovosti življenja, narejen specifično za otroke z alergijskim rinokonjunktivitisom ali kronično urtikarijo je pokazal splošno izboljšanje rezultatov v 12 tednih, brez statistično značilne razlike med skupinama, ki sta prejemale bilastin oziroma placebo. Celotna populacija je zajela 509 otrok: 479 preiskovancev z alergijskim rinokonjunktivitisom in 30 preiskovancev z diagnosticirano kronično urtikarijo. 260 otrok je prejelo bilastin, 252 (96,9%) za alergijski rinokonjunktivitis in 8 (3,1%) za kronično urtikarijo. Po analogiji je 249 otrok prejelo placebo, 227 (91,2%) za alergijski rinokonjunktivitis in 22 (8,8%) za kronično urtikarijo.

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z bilastinom za vse podskupine pediatrične populacije mlajše od 2 let (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorbcija

Bilastin se po peroralni uporabi hitro absorbira in čas do največje koncentracije v plazmi je približno 1,3 ure. Kopičenja niso opažali. Povprečna vrednost biološke uporabnosti peroralnega bilastina je 61%.

Porazdelitev

Študije *in vitro* in *in vivo* so pokazale, da je bilastin substrat P-gp (glejte poglavje 4.5, »Medsebojno delovanje s ketokonazolom ali eritromicinom« in »Medsebojno delovanje z diltiazemom«) in OATP (glejte poglavje 4.5, Medsebojno delovanje z grenivkinim sokom). Zdi pa se, da bilastin ni substrat prenašalca BCRP ali prenašalca OCT2, OAT1 in OAT3 v ledvicah. Na osnovi študij *in vitro* bilastin verjetno ne bo zaviral naslednjih prenašalcev v sistemskem krvnem obtoku: P-gp, MRP2, BCRP, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, OATP2B1, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2 in NTCP, ker je bila določena inhibicija P-gp, OATP2B1 in OCT1 blaga, z ocenjeno $IC_{50} \geq 300 \mu M$, ki je veliko večja od izračunane klinične plazemske C_{max} , zato te interakcije ne bodo klinično pomembne. Vendar pa glede na te rezultate zaviralen učinek bilastina na ostale našete prenašalce v sluznici črevesja, npr. P-gp, ni mogoče izključiti.

Med uporabo terapevtskih odmerkov je bilastin od 84 do 90 % vezan na beljakovine v plazmi.

Biotransformacija

V študijah *in vitro* bilastin ni ne induciral ne zavrl delovanja izoenzimov CYP450.

Izločanje

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

Linearnost

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

Okvara ledvic

V študiji bolnikov z okvaro ledvic se je srednja vrednost (std. odklon) $AUC_{0-\infty}$ povečala s 737,4 ($\pm 260,8$) ngxh/ml pri osebah brez okvare (hitrost glomerularne filtracije [GFR]: $> 80 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) na: 967,4 ($\pm 140,2$) ngxh/ml pri bolnikih z blago okvaro (GFR: $50\text{--}80 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), 1384,2 ($\pm 263,23$) ngxh/ml pri bolnikih z zmerno okvaro (GFR: $30\text{--}< 50 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) in 1708,5 ($\pm 699,0$) ngxh/ml pri bolnikih s hudo okvaro (GFR:

< 30 ml/min/1,73 m²). Povprečni (std. odklon) razpolovni čas bilastina je bil 9,3 (± 2,8) ure pri osebah brez okvare, 15,1 (± 7,7) ure pri bolnikih z blago okvaro, 10,5 (± 2,3) ure pri bolnikih z zmerno okvaro in 18,4 (± 11,4) ure pri bolnikih s hudo okvaro. Po 48 do 72 urah je bilo izločanje bilastina v urinu pri vseh preiskovancih skoraj popolno. Ni pričakovati, da bi te farmakokinetične spremembe klinično pomembno vplivale na varnost bilastina, kajti koncentracija bilastina v plazmi bolnikov z okvaro ledvic je še vedno v varnostnem razponu bilastina.

Okvara jeter

Farmakokinetičnih podatkov za bolnike z okvaro jeter ni. Bilastin se pri človeku ne presnovi. Rezultati študije pri okvari ledvic kažejo, da odstranjevanje skozi ledvice v glavnem pripomore k odstranjevanju, zato je mogoče pričakovati, da je biliarno izločanje pri odstranjevanju bilastina le obrobne pomena. Ni pričakovati, da bi spremenjeno delovanje jeter klinično pomembno vplivalo na farmakokinetiko bilastina.

Starostniki

Za osebe, starejše od 65 let, je na voljo omejena količina farmakokinetičnih podatkov. Kar zadeva farmakokinetiko bilastina, niso ugotovili statistično značilnih razlik med starejšimi bolniki, starimi nad 65 let in odraslo populacijo staro med 18 in 35 let.

Pediatrična populacija

Na voljo ni farmakokinetičnih podatkov za mladostnike (12 do 17 let), saj je ekstrapolacija podatkov za odrasle primerna za to zdravilo. Farmakokinetične analize pri otrocih so bile pridobljene na podlagi podatkov v dveh študijah, ki sta vključevali 66 otrok, starih od 2 do 11 let z rinokonjunktivitisom ali kronično urtikarijo, ki so prejeli bilastin 10 mg orodisperzibilne tablete enkrat na dan. Farmakokinetična analiza podatkov o plazemski koncentraciji je pokazala, da je sistemska izpostavljenost pri pediatričnem odmerku 10 mg bilastina enkrat na dan v takem obsegu kot je bil dosežen z odmerkom 20 mg pri odraslih in mladostnikih, kjer je vrednost AUC (95 % CI) 511,5 do 1450 ng hr/ml za otroke od 2 do 11 let. Ti rezultati so bili močno pod varnostnim pragom, ki temelji na podatkih odmerjanja 80 mg enkrat na dan pri odraslih v skladu z varnostnim profilom. Ti rezultati potrjujejo, da je peroralni odmerek bilastina 10 mg enkrat na dan ustrezen terapevtski odmerek za pediatrično populacijo v starostnem razponu od 2 do 11 let, s telesno maso vsaj 15 kg.

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 vplivov na sposobnost razmnoževanja so učinke bilastina na plod (pred- in poimplantacijsko izgubo pri podganah ter nepopolno osifikacijo lobanjskih kosti, sterneber in okončin pri kuncih) opazili samo pri odmerkih, toksičnih za samice-matere. Raven izpostavljenosti pri NOAEL dovolj (> 30-krat) presega izpostavljenost človeka pri priporočenem terapevtskem odmerku.

V študiji dojenja je bilastin najden v mleku doječih podgan, ki so prejele enkratni peroralni odmerek (20 mg/kg). Koncentracija bilastina v mleku je približno za polovico nižja od koncentracije, najdene v materini plazmi. Relevantnost teh rezultatov za ljudi ni znana.

V študiji plodnosti pri podganah peroralno uporabljeni bilastin v odmerkih do 1000 mg/kg/dan ni imel vpliva na spolne organe samic in samcev. Kazalniki parjenja, plodnosti in nosečnosti niso bili prizadeti.

Glede na distribucijsko študijo na živalih, kjer je bila koncentracija zdravila določena z avtoradiografijo, se bilastin ne kopiči v osrednjem živčevju.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

mikrokristalna celuloza
natrijev karboksimetilni škrob (vrsta A), pridobljen iz krompirja
brezvodni koloidni silicijev dioksid
magnezijev stearat

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

5 let

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Zdravilo je pakirano v pretisni omot, sestavljen iz dveh delov:
laminata, izdelanega iz orientiranega poliamida (zunanja stran laminata), aluminija in PVC
(notranja stran laminata)
Aluminijasta folija
Aluminijasta folija je po oblikovanju laminata in polnjenju tablet na laminat termično zavarjena
z lakom za toplotno lepljenje (kopolimer PVC-PVAC in smole butilmetakrilata).
En pretisni omot vsebuje 10 tablet. Pretisni omoti so pakirani v kartonske škatle.

Velikosti pakiranj z 10, 20, 30, 40 ali 50 tabletami.
Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo 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/11/00281/001-005

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 29. 6. 2011

Datum zadnjega podaljšanja: 2. 6. 2016

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

11. 2. 2026