

1. IME ZDRAVILA

Bilador 2,5 mg/ml peroralna raztopina

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

1 ml peroralne raztopine vsebuje 2,5 mg bilastina.

Pomožne snovi z znanim učinkom: metilparahidroksibenzoat (E218) (1,0 mg/ml), propilparahidroksibenzoat (E216) (0,2 mg/ml), etanol (0,11 mg/ml).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

peroralna raztopina

Bistra, brezbarvna, rahlo viskozna vodna raztopina s pH 3,0 – 4,0, brez oborin.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Simptomatsko zdravljenje alergijskega rinokonjunktivitisa (sezonskega in celoletnega) in urtikarije. Zdravilo Bilador je indicirano pri otrocih starih od 2. do 11. leta starosti, s telesno težo vsaj 15 kg.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Pediatrična populacija

- Otroci od 2 do 11 let, s telesno težo vsaj 15 kg
10 mg bilastina (4 ml peroralne raztopine) enkrat na dan za lajšanje simptomov alergijskega rinokonjunktivitisa (sezonski in celoletni alergijski rinitis) in urtikarije.

Peroralno raztopino je potrebno vzeti eno uro pred ali dve uri po zaužitju hrane ali sadnih sokov (glejte poglavje 4.5).

Za odrasle in mladostnike (12 let in več) so primerne 20 mg bilastin tablete.

Trajanje zdravljenja:

Zdravljenje alergijskega rinitisa 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

Okvara ledvic

Varnost in učinkovitost uporabe bilastina pri otrocih z okvaro ledvic nista bili dokazani. Študije delane na odraslih v posebnih rizičnih skupinah (bolniki z okvarjenimi ledvicami) so pokazale, da odraslim bolnikom z okvaro ledvic ni potrebno odmerka prilagoditi (glejte poglavje 5.2).

Okvara jeter

Varnost in učinkovitost uporabe bilastina pri otrocih z okvaro jeter nista bili dokazani. Kliničnih izkušenj tako pri odraslih kot tudi pri pediatričnih 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. Zato odraslim, z okvaro jeter, odmerka ni treba prilagoditi (glejte poglavje 5.2).

Način uporabe

peroralna uporaba

Steklenica s peroralno raztopino ima za otroke varno zaporko, ki jo je potrebno odpreti na naslednji način: pritisnite plastični pokrov navzdol in ga obenem zavrtite v nasprotni smeri urinega kazalca. Peroralni raztopini je priložen merilni lonček z oznako 4 ml (=10 mg bilastina na odmerek).

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 bilastin ni namenjen za uporabo pri otrocih mlajših od 2 let ali s telesno maso manj kot 15 kg.

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.

Zdravilo Bilador 2,5 mg/ml peroralna raztopina vsebuje metilparahidroksibenzoat (E218) in propilparahidroksibenzoat (E216), ki lahko povzročita alergijske reakcije (lahko zapoznele).

To zdravilo vsebuje 0,44 mg alkohola (etanola) v enem odmerku (4 ml), kar ustreza 11 mg/100 ml (0,011% m/v). Količina v 4 ml zdravila ustreza manj kot 0,02 ml piva oziroma 0,005 ml vina. Majhna količina etanola v zdravilu ne bo imela nobenih opaznih učinkov.

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na 4 ml, 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 značilno zmanjša peroralno biološko uporabnost bilastina, v 20 mg tabletah za 30% in v 2,5 mg/ml peroralni raztopini za 20%.

Medsebojno delovanje z grenivkinim sokom: Sočasno zaužitje bilastina 20 mg in grenivkininega soka je zmanjšalo biološko uporabnost bilastina za 30%. Ta učinek lahko 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 ritonavir ali rifampicin, lahko prav tako znižajo plazemsko koncentracijo bilastina.

Medsebojno delovanje s ketokonazolom ali eritromicinom: Sočasno jemanje bilastina 20 mg enkrat na dan in ketokonazola 400 mg enkrat na dan ali eritromicina 500 mg dvakrat 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 enkrat na dan 8 dni ni povečalo zaviralnih učinkov lorazepama na osrednje živčevje.

Pediatrična populacija

Študije medsebojnega delovanja s peroralno raztopino na otrocih niso izvedli. 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 potrebno upoštevati rezultate medsebojnega delovanja pridobljene za odrasle. Na voljo ni kliničnih podatkov za otroke, s katerimi bi lahko ugotovili, ali 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:

Izločanje bilastina v mleko pri ljudeh niso preučili. Razpoložljivi farmakokinetični podatki pri živalih kažejo na izločanje bilastina v mleko (glejte poglavje 5.3). Pri odločitvi prenehanja oziroma vzdržati se zdravljenja z zdravilom Bilador je treba upoštevati korist dojenja za otroka in korist zdravljenja z bilastinom za mater.

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 strojev

Študija, opravljena na odraslih, za oceno vpliva bilastina na sposobnost vožnje, je pokazala, da zdravljenje z 20 mg bilastina ne vpliva na sposobnost vožnje. Ker pa se pri zdravih 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 pediatrični populaciji

Med kliničnim razvojem je bila pogostnost, vrsta in resnost neželenih učinkov med mladostniki (12 do 17 let) enaka kot med odraslimi. Podatki zbrani v 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 bilastinom 10 mg za alergijski rinokonjunktivitis ali kronično idiopatsko 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 10 mg bilastina (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 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%)
Bolezni oči			
Pogosti	Alergijski konjunktivitis	4 (1,2%)	5 (2,0%)
Občasni	Draženje oči	1 (0,3%)	0 (0,0%)
Bolezni prebavil			
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%)
Bolezni kože in podkožja			
Občasni	Ekcem	1 (0,3%)	0 (0,0%)
	Urtikarija	2 (0,6%)	2 (0,8%)
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije			
Občasni	Utrujenost	3 (0,9%)	0 (0,0%)

[#]260 otrok vključenih v študijo o varnosti, 68 otrok vključenih v farmakokinetično študijo

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 placebo. Pogostnost pri bilastinu proti placebo 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.

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 pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

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

Organski sistem		Bilastin	Vsi odmerki	Placebo
Pogostnost	Neželeni učinek	20 mg n=1697	bilastina n=2525	n=1362
Infekcijske in parazitske bolezni				
Občasni	Labialni herpes	2 (0,12%)	2 (0,08%)	0 (0,0%)
Presnovne in prehranske motnje				
Občasni	Povečan apetit	10 (0,59%)	11 (0,44%)	7 (0,51%)
Psihiatrične motnje				
Občasni	Anksioznost	6 (0,35%)	8 (0,32%)	0 (0,0%)
	Nespečnost	2 (0,12%)	4 (0,16%)	0 (0,0%)
Bolezni živčevja				
Pogosti	Zaspanost	52 (3,06%)	82 (3,25%)	39 (2,86%)
	Glavobol	68 (4,01%)	90 (3,56%)	46 (3,38%)
Občasni	Omotica	14 (0,83%)	23 (0,91%)	8 (0,59%)
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta				
Občasni	Tinitus	2 (0,12%)	2 (0,08%)	0 (0,0%)
	Vrtoglavica	3 (0,18%)	3 (0,12%)	0 (0,0%)
Srčne bolezni				
Občasni	Desnokračni blok	4 (0,24%)	5 (0,20%)	3 (0,22%)
	Sinusna aritmija	5 (0,30%)	5 (0,20%)	1 (0,07%)
	Podaljšan QT interval na elektrokardiogramu*	9 (0,53%)	10 (0,40%)	5 (0,37%)

Organski sistem Pogostnost Neželeni učinek		Bilastin 20 mg n=1697	Vsi odmerki bilastina n=2525	Placebo n=1362
	Ostale EKG nenormalnosti	7 (0,41%)	11 (0,44%)	2 (0,15%)
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora				
Občasni	Dispneja	2 (0,12%)	2 (0,08%)	0 (0,0%)
	Neprijeten občutek v nosu	2 (0,12%)	2 (0,08%)	0 (0,0%)
	Suhost nosu	3 (0,18%)	6 (0,24%)	4 (0,29%)
Bolezni prebavil				
Občasni	Bolečine v zgornjem delu trebuha	11 (0,65%)	14 (0,55%)	6 (0,44%)
	Abdominalna bolečina	5 (0,30%)	5 (0,20%)	4 (0,29%)
	Navzea	7 (0,41%)	10 (0,40%)	14 (1,03%)
	Nelagodje v trebuhu	3 (0,18%)	4 (0,16%)	0 (0,0%)
	Driska	4 (0,24%)	6 (0,24%)	3 (0,22%)
	Suha usta	2 (0,12%)	6 (0,24%)	5 (0,37%)
	Dispepsija	2 (0,12%)	4 (0,16%)	4 (0,29%)
	Gastritis	4 (0,24%)	4 (0,16%)	0 (0,0%)
Bolezni kože in podkožja				
Občasni	Pruritus	2 (0,12%)	4 (0,16%)	2 (0,15%)
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije				
Občasni	Utrujenost	14 (0,83%)	19 (0,75%)	18 (1,32%)
	Žeja	3 (0,18%)	4 (0,16%)	1 (0,07%)
	Izboljšanje predobstoječega stanja	2 (0,12%)	2 (0,08%)	1 (0,07%)
	Pireksija	2 (0,12%)	3 (0,12%)	1 (0,07%)
	Astenija	3 (0,18%)	4 (0,16%)	5 (0,37%)
Preiskave				
Občasni	Zvišane vrednosti gama-glutamyltransferaza	7 (0,41%)	8 (0,32%)	2 (0,15%)
	Zvišane vrednosti alanin-aminotransferaza	5 (0,30%)	5 (0,20%)	3 (0,22%)
	Zvišane vrednosti aspartat aminotransferaza	3 (0,18%)	3 (0,12%)	3 (0,22%)
	Zvišane vrednosti kreatinina v krvi	2 (0,12%)	2 (0,08%)	0 (0,0%)
	Zvišane vrednosti trigliceridov v krvi	2 (0,12%)	2 (0,08%)	3 (0,22%)
	Povečanje telesne mase	8 (0,47%)	12 (0,48%)	2 (0,15%)

*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, tahikardija, preobčutljivostne reakcije (vključno z anafilakso, angioedemom, dispnejo, izpuščajem, lokaliziranim edemom/lokalno oteklino in eritemom) in bruhanje.

Opis izbranih neželenih učinkov pri odraslih in mladostnikih

Zaspanost, glavobol, omotica in utrujenost so bili opaženi pri bolnikih zdravljenimi z 20 mg bilastina ali s placebo. Pogostnost pri bilastinu proti placebo 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.

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

Ni podatkov o prevelikem odmerjanju pri otrocih.

Informacije o akutnem prevelikem odmerjanju bilastina so povzete po izkušnjah iz kliničnih preskušanj na odraslih, 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 kot enkratni odmerek ali 7 dni 200 mg/dan), pri 26 odraslih zdravih prostovoljcih, pogostnost med zdravljenjem nastalih neželenih učinkov dvakrat večja kot pri placebo. Najpogosteje 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 poročani v kliničnih preskušanjih.

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.

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 antagonist histamina 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

Učinkovitost bilastina je bila preučevana pri odraslih in mladostnikih. V skladu s smernicami lahko dokazano učinkovitost pri odraslih in mladostnikih prenesemo na otroke. Ta kaže, da je sistemska izpostavljenost 10 mg bilastina pri otrocih od 2 do 11 let, s telesno težo vsaj 15 kg, ekvivalentna izpostavljenosti 20 mg bilastina pri odraslih (glejte poglavje 5.2). Patofiziologija alergijskega rinokonjunktivitisa in urtikarije je enaka za vse starostne skupine, zato se smatra, da je ekstrapolacija podatkov z odraslih in mladostnikov primerna.

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 ublažil 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 boleznih 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.

Klinična varnost

V 12-tedenski kontrolirani klinični študiji na otrokih starih od 2 do 11 let (skupaj 509 otrok, 260 zdravljenih z bilastinom 10 mg: 58 pri starosti 2 do < 6 let, 105 pri starosti od 6 do < 9 let in 97 pri starosti 9 do < 12 let in 249 zdravljenih s placebo: 58 pri starosti 2 do < 6 let, 95 pri starosti od 6 do < 9 let in 96 pri starosti 9 do < 12 let s priporočenim pediatričnim odmerkom 10 mg enkrat na dan, je bil varnostni profil bilastina (n=260) podoben profilu placeba (n=249) z neželenimi učinki izraženimi pri 5,8% bolnikov, ki so prejeli bilastin 10 mg in 8,0% bolnikov, ki so prejeli placebo. Bolniki, ki so prejeli tako bilastin 10 mg kot placebo, je točkovanje po vprašalniku »Paediatric Sleep Questionnaire« med študijo, pokazalo rahlo zmanjšanje zaspanosti in sedacije brez statistično značilne razlike v zdravljenih skupinah. Pri teh otrocih, starih od 2 do 11 let, ni bilo statistično značilne razlike v QTc med skupino, ki je prejela 10 mg bilastina in placebo. Vprašalniki »Quality of Life questionnaires« značilni za otroke z rinokonjunktivitisom ali kronično urtikarijo so po 12 tednih pokazali splošno povečanje točk brez statistično značilne razlike za bilastin in placebo. Celotna populacija 509 otrok je obsegala: 479 oseb z alergijskim rinokonjunktivitisom in 30 oseb z diagnosticirano kronično urtikarijo. Med 260 otroki, ki so prejeli bilastin, je bilo 252 (96,9%) otrok z alergijskim rinokonjunktivitisom in 8 (3,1%) otrok s kronično urtikarijo. Med 249 otroki, ki so prejeli placebo, je imelo 227 (91,2%) otrok z alergijskim rinokonjunktivitisom in 22 (8,8%) otrok s kronično urtikarijo.

Pediatrična populacija

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, eritromicinom« in »Medsebojno delovanje z diltiazemom«) in OATP (glejte poglavje 4.5 »Medsebojno delovanje z grenivkinim sokom«).

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

Biotransformacija

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

Izločanje

V študiji masnega ravnovesja pri zdravih odraslih prostovoljcih se je po uporabi enkratnega odmerka 20 mg ¹⁴C-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

Učinek bilastina na bolnike z okvaro ledvic je bil preučevan na odraslih.

V študiji bolnikov z okvaro ledvic se je srednja vrednost (\pm SD - standardni odklon) $AUC_{0-\infty}$ povečala s 737,4 ngxh/ml (\pm 260,8) pri osebah brez okvare (hitrost glomerularne filtracije [GFR]: > 80 ml/min/1,73 m²) na: 967,4 ngxh/ml (\pm 140,2) pri bolnikih z blago okvaro (GFR: 50-80 ml/min/1,73 m²), 1384,2 ngxh/ml (\pm 263,23) pri bolnikih z zmerno okvaro (GFR: 30 - < 50 ml/min/1,73 m²) in 1708,5 ngxh/ml (\pm 699,0) pri bolnikih s hudo okvaro (GFR: < 30 ml/min/1,73 m²). Povprečni (\pm SD - standardni odklon) razpolovni čas bilastina je bil 9,3 ure (\pm 2,8) pri osebah brez okvare, 15,1 ure (\pm 7,7) pri bolnikih z blago okvaro, 10,5 ure (\pm 2,3) pri bolnikih z zmerno okvaro in 18,4 ure (\pm 11,4) 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.

Pediatrična populacija

Farmakokinetične analize pri otrocih so bili pridobljene na podatkih dveh študij, ki sta vključevali 66 otrok starih od 2 do 11 let z alergijskim rinokonjunktivitisom ali kronično urtikarijo, ki so prejeli bilastin 10 mg orodisperzibilne tablete enkrat na dan. Dokazano je, da je ta formulacija bioekvivalentna peroralni raztopini bilastina 2,5 mg/ml. Farmakokinetična analiza podatkov koncentracije v plazmi je pokazala, da pediatrični odmerek bilastina 10 mg enkrat na dan povzroči sistemsko izpostavljenost v območju tiste, opažene po odmerku 20 mg pri odraslih in mladostnikih, pri čemer je razpon vrednosti AUC (95 % IZ) 511,5 do 1450 ng hr/ml za otroke od 2 do 11 let. Ti rezultati so bili v veliki meri pod varnostnim pragom, v primerjavi z rezultati, ki temeljijo na podatkih po prejemanju 80 mg odmerka 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 težo 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) opazali samo pri odmerkih, toksičnih za samice-matere. Raven izpostavljenosti pri NOAEL dovolj (> 30 -krat) presega izpostavljenost človeka pri priporočenem terapevtskem odmerku.

V študiji, ki se je nanašala na dojenje, so bilastin po enkratnem peroralnem odmerku (20 mg/kg), našli v mleku doječih podgan. Koncentracija bilastina v mleku je polovica vrednosti tiste v plazmi matere. Pomembnost teh rezultatov za človeka 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

Betadeks (E459)

hidroksietilceluloza

metilparahidroksibenzoat (E218)

propilparahidroksibenzoat (E216)

sukraloza (E955)

aroma maline (glavne sestavine: etanol, triacetin, voda, etil butiracat, linalil acetat)

klorovodikova kislina, koncentrirana (37%) ali razredčena (10%) (za uravnavanje pH)

natrijev hidroksid (za uravnavanje pH)

prečiščena voda

6.2 Inkompatibilnost

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

Rok uporabnosti po prvem odpiranju je 6 mesecev.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Zdravilo Bilador 2,5 mg/ml peroralna raztopina je pakirano v steklenico jantarjeve barve (steklo tipa III), zaprto z navojno aluminijevo zaporko z zaščito pred poseganjem v zdravilo in LDPE folijo ali zaprto s polipropilensko za otroke varno zaporko in LDPE folijo. Pakiranja vsebujejo 15-ml ali 25-ml polipropilenski merilni lonček z oznako 4 ml. Ena steklenička vsebuje 120 ml peroralne raztopine.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite 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/11/00281/010-011

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

Datum prve odobritve: 29. 06. 2011

Datum zadnjega podaljšanja: 24. 10. 2022

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

11. 4. 2025