

1. IME ZDRAVILA

Bilador 20 mg orodisperzibilne tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena orodisperzibilna tableta vsebuje 20 mg bilastina.

Pomožne snovi z znanim učinkom: ena orodisperzibilna tableta vsebuje 0,0030 mg etanola.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

orodisperzibilna tableta

Bele, okrogle, ploščate tablete z vtisnjeno oznako "20" na eni strani in s premerom 8 mm.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Simptomatsko zdravljenje alergijskega rinokonjunktivitisa (sezonskega in celoletnega) in urtikarije. Zdravilo Bilador je indicirano pri odraslih in mladostnikih (starih 12 let in več).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Odrasli in mladostniki (stari 12 let in več)

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

Tableto je treba vzeti eno uro pred ali dve uri po zaužitju hrane ali sadnih sokov (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 delane na odraslih v posebnih rizičnih skupinah (bolniki z okvarjenimi ledvicami) 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 in blatom, 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 ustrezna zdravilo Bilador 10 mg orodisperzibilne tablete in zdravilo Bilador 2,5 mg peroralna raztopina.

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

Način uporabe

peroralna uporaba

Orodisperzibilno tableto je potrebno dati v usta, kjer se tableta s slino hitro razpusti. Tableto se nato enostavno pogoltne.

V drugem primeru se lahko orodisperzibilno tableto raztopi v vodi. Za raztapljanje se naj ne uporablja soka grenivke ali drugih sadnih sokov (glejte poglavje 4.5).

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, hipomagnezijo, 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 mmol (23 mg) natrija na orodisperzibilno tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

To zdravilo vsebuje do 0,0030 mg alkohola (etanola) v eni orodisperzibilni tableti, kar ustreza 1,6 mg/100 g (0,0016% w/v). Količina v eni orodisperzibilni tableti, ki tehta 185 mg, ustreza manj kot 1 ml piva oziroma 1 ml vina.

Majhna količina alkohola v tem zdravilu ne bo imela nobenih opaznih učinkov.

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 za 30 %.

Medsebojno delovanje z grenivkinim sokom: Sočasno zaužitje bilastina v odmerku 20 mg in grenivkega 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 v odmerku 20 mg enkrat na dan in ketokonazola v odmerku 400 mg enkrat na dan ali eritromicina v odmerku 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 odmerka 20 mg bilastina enkrat na dan in odmerka 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 odmerka 20 mg bilastina enkrat na dan je bila podobna kot po zaužitju alkohola in placeba.

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

Pediatrična populacija

Študije medsebojnega delovanja z orodisperzibilnimi tabletami so bile izvedene samo na 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 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.

Reproduktivno toksičnost pri živalih so opazili le pri izpostavljenosti, ki se šteje za zadostno večje od največje izpostavljenosti pri človeku, kar kaže na majhen pomen v klinični uporabi (glejte poglavje 5.3). Iz previdnostnih razlogov se je med nosečnostjo uporabi zdravila Bilador bolj izogibati.

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 prenehanja oziroma nadaljevanja zdravljenja z zdravilom 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 strojev

Študija, opravljena na odraslih, za oceno vpliva bilastina na sposobnost vožnje, je pokazala, da zdravljenje z odmerkom 20 mg bilastina 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 odmerkom 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 odmerkom 20 mg bilastina. V teh preskušanjih je prejelo 1362 bolnikov placebo. Neželeni učinki, ki so jih bolniki najpogosteje navajali med uporabo odmerka 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 20 mg n = 1697	Vsi odmerki bilastina n = 2525	Placebo n = 1362
Pogostnost	Neželeni učinek			
Infekcijske in parazitske bolezni				
Občasni	oralni 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 %)
	vrtočlavičica	3 (0,18 %)	3 (0,12 %)	0 (0,0 %)

<i>Srčne bolezni</i>				
Občasni	desnokračni blok	4 (0,24 %)	5 (0,20 %)	3 (0,22%)
	sinusna aritmija	5 (0,30 %)	5 (0,20 %)	1 (0,07%)
	podaljšani QT interval na elektrokardiogramu*	9 (0,53%)	10 (0,40%)	5 (0,37%)
	ostale EKG nenormalnosti	7 (0,41%)	11 (0,44%)	2 (0,15%)
<i>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</i>				
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%)
<i>Bolezni prebavil</i>				
Občasni	bolečine v zgornjem delu trebuha	11 (0,65 %)	14 (0,55 %)	6 (0,44%)
	bolečine v trebuhu	5 (0,30 %)	5 (0,20 %)	4 (0,29%)
	navzea	7 (0,41 %)	10 (0,40 %)	14 (1,03%)
	nelagodje v želodcu	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%)
<i>Bolezni kože in podkožja</i>				
Občasni	srbenje	2 (0,12 %)	4 (0,16 %)	2 (0,15%)
<i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</i>				
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%)
<i>Preiskave</i>				
Občasni	zvišane vrednosti gama-glutamilttransferaza	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 zdravila 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 odmerkom 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 zdravila 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 (stari 12 let do 17 let) enaka kot med odraslimi. Podatki, zbrani pri tej populaciji (mladostniki) v obdobju trženja zdravila so potrdili ugotovitve kliničnih preskušanj.

Odstotek otrok (starih od 2 do 11 let), ki so poročali o neželenih učinkih po zdravljenju z odmerkom 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 (starih od 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 bolečina v trebuhu. 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 (starih od 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 %)
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, bolečina v trebuhu, alergijski konjunktivitis in rinitis so bili opaženi pri otrocih, zdravljeni z odmerkom 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 bolečino v trebuhu; 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 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 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 na dan), pri 26 odraslih zdravih prostovoljcih pogostnost med zdravljenjem nastalih neželenih učinkov dvakrat večja kot pri placebu. 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 zdravila so skladni s podatki poročanimi 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.

Ni podatkov o prevelikem odmerjanju pri otrocih.

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

Učinkovitost in varnost bilastina je bila preučevana na tabletah, kjer so bilastin orodisperzibilne tablete v odmerku 20 mg pokazale bioekvivalentnost.

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 odmerek 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 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 zdravila, ki je vključevala 146 starejših bolnikov, ni pokazala nobenih razlik v varnostnem profilu glede na odraslo populacijo.

Pediatrična populacija

Mladostniki (stari od 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 odmerku 10 mg bilastina pri otrocih starih 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 do 11 let (celotno število 509 otrok, 260 otrok je bilo zdravljenih z bilastinom v odmerku 10 mg: 58 starih od 2 do <6 let, 105 starih od 6 do <9 let in 97 starih od 9 do <12 let in 249 otrok je bilo zdravljenih s placebom: 58 starih od 2 do <6 let, 95 starih od 6 do <9 let in 96 starih od 9 do <12 let), s priporočenim pediatričnim odmerkom 10 mg enkrat na dan, je bil varnostni profil bilastina ($n=260$) podoben kot pri placebu ($n=249$), z neželenimi učinki pri 5,8 % bolnikih, ki so jemali bilastin v odmerku 10 mg oziroma 8,0 % pri 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 bila opažena značilna 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 prejeli bilastin oziroma placebo. Celotna populacija je zajela 509 otrok: 479 bolnikov z alergijskim rinokonjunktivitisom in 30 bolnikov z diagnosticirano kronično urtikarijo. 260 otrok je prejelo bilastin, 252 otrok (96,9 %) za alergijski rinokonjunktivitis in 8 otrok (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

Farmakokinetične lastnosti so preučevali na tabletah.

Izvedeni sta bili dve farmakokinetični študiji na zdravih prostovoljcih, kjer so primerjali bilastin orodisperzibilne tablete v odmerku 20 mg z tabletami v odmerku 20 mg. Študiji sta pokazali bioekvivalentnost teh dveh farmacevtskih oblik.

Absorbcija

Bilastin se po peroralni uporabi hitro absorbira in čas do največje koncentracije v plazmi doseže po približno 1,3 ure. Kopičenje niso opažali. Povprečna vrednost biološke uporabnosti bilastina po peroralni uporabi 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 sistemske 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 od 5 mg do 220 mg ima bilastin linearno farmakokinetiko z nizko interindividualno variabilnostjo.

Okvara ledvic

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 ledvic (GFR: 50-80 ml/min/1,73 m²), 1384,2 ngxh/ml ($\pm 263,23$) pri bolnikih z zmerno okvaro ledvic (GFR: 30- < 50 ml/min/1,73 m²) in 1708,5 ngxh/ml ($\pm 699,0$) pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (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 ledvic. Po 48 do 72 urah je bilo izločanje bilastina v urinu pri vseh preiskovancih večinoma 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

obrobnega pomena. Ni pričakovati, da bi spremenjeno delovanje jeter klinično pomembno vplivalo na farmakokinetiko bilastina.

Starejši

Za osebe, starejše od 65 let, je na voljo malo 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 (stare od 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 v odmerku 10 mg orodisperzibilne tablete enkrat na dan. Farmakokinetična analiza podatkov o plazemski koncentraciji je pokazala, da je sistemska izpostavljenost pri 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 ljudi.

V študijah vplivov na sposobnost razmnoževanja so učinke bilastina na plod (pred- in poimplantacijsko izgubo pri podganah ter nepopolno osifikacijo lobanjskih kosti, prsničic (sternebrae) in okončin pri kuncih) opazali samo pri odmerkih, toksičnih za samice-matere. Raven izpostavljenosti brez vidnega neželenega učinka (NOAEL - No Observed Adverse Effect Level) (dovolj (> 30-krat) presega izpostavljenost človeka pri priporočenem terapevtskem odmerku. V študiji, ki se je nanašala na dojenje, so bilastin po prejetem enkratnem peroralnem odmerku (20 mg/kg), našli v mleku podgan v laktaciji. Koncentracija bilastina v mleku je polovica vrednosti tiste v plazmi matere. Pomembnost 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

manitol (E421)

natrijev karmelozat, premreženi

natrijev stearyl fumarat

sukraloza (E955)

aroma rdečega grozdja (glavne sestavine: arabski gumi, etil butirac, triacetin, metil antranilat, etanol, d-limonen, linalol)

6.2 Inkompatibilnost

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

4 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Škatla vsebuje orodisperzibilne tablete pakirane v OPA/Al/PVC//Al perforirane deljive pretisne omote s posameznimi odmerki po 10 x 1, 20 x 1, 30 x 1, 40 x 1 ali 50 x 1 orodisperzibilna tableta.

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/11/00281/013-017

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 29. 6. 2011

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

11. 2. 2026