

Sažetak javnog izvješća o ocjeni dokumentacije o lijeku

Nixar 2,5 mg/ml oralna otopina (bilastin)

Ovaj dokument objašnjava kako je lijek Nixar oralna otopina ocijenjen, kao i koji su uvjeti za njegovu primjenu. Nije mu svrha dati detaljne upute o primjeni lijeka.

Detaljne upute o primjeni ovog lijeka, bolesnici mogu pročitati u uputi o lijeku ili se obratiti svom liječniku ili ljekarniku.

Što je lijek Nixar oralna otopina i za što se koristi?

Nixar sadrži djelatnu tvar bilastin koji pripada skupini lijekova koji se nazivaju antihistaminici.

Nixar se koristi za ublažavanje simptoma peludne hunjavice (kihanje, svrbež nosa, curenje iz nosa i začepljen nos, crvene i suzne oči) i ostalih oblika alergijskog rinitisa. Može se koristiti i za liječenje kožnog osipa koji svrbi (koprivnjača ili urtikarija).

Nixar 2,5 mg/ml oralna otopina je indicirana u djece u dobi od 6 do 11 godina i tjelesne težine najmanje 20 kg.

Kako djeluje lijek Nixar oralna otopina?

Bilastin je nesedirajući, dugodjelujući antagonist histamina sa selektivnim afinitetom za periferne H1 receptore i bez afiniteta za muskarinske receptore.

U kliničkim ispitivanjima u odraslih i adolescenata s alergijskim rinokonjunktivitisom (sezonskim i cjelogodišnjim), bilastin se u dozi od 20 mg jedanput na dan tijekom 14 do 28 dana pokazao učinkovitim u ublažavanju simptoma poput kihanja, curenja i svrbeža i začepljenja nosa, te svrbeža, suzenja i crvenila očiju. Bilastinom su se simptomi učinkovito nadzirali tijekom 24 sata.

Kako se primjenjuje lijek Nixar oralna otopina?

Lijek je potrebno uzimati točno onako kako liječnik propiše.

Oralna otopina je namijenjena za primjenu kroz usta.

Uz oralnu otopinu priložena je odmjerne čašica s oznakom na 4 ml (= 10 mg bilastina po dozi), što omogućava točno doziranje oralne otopine

Potrebno je napuniti čašicu s 4 ml oralne otopine, primijeniti lijek direktno iz čašice, a nakon primjene oprati čašicu.

Preporučena doza u djece dobi od 6 do 11 godina i tjelesne težine najmanje 20 kg je 10 mg bilastina (4 ml oralne otopine) jedanput dnevno, za ublažavanje simptoma alergijskog rinokonjunktivitisa i urtikarije.

Lijek se ne smije davati djeci mlađoj od 6 godina i tjelesne težine niže od 20 kg, jer nema dovoljno podataka.

Za primjenu u odraslih uključujući starije i adolescente u dobi od 12 i više godina dostupan je primjereniji dozirni oblik tableta jačine 20 mg.

Oralnu otopinu bolesnik mora uzeti jedan sat prije ili dva sata nakon što je uzeo hranu ili voćni sok.

Za detaljne informacije o doziranju, putu i načinu primjene i trajanju liječenja bolesnici trebaju pročitati dio 3. upute o lijeku.

Ovaj lijek izdaje se na recept, u ljekarni.

Kako je dokazana sigurnost i djelotvornost lijeka Nixar oralna otopina?

Zahtjev za davanje odobrenja za lijek Nixar oralna otopina podnesen je kao proširenje („*extension*“) inicijalnog odobrenja lijeka u Republici Hrvatskoj Nixar 20 mg tablete, u svrhu dokaza njegove djelotvornosti prihvaćena je ocjena iz davanja odobrenja lijeku Nixar 20 mg tabletama obzirom da važeća smjernica za klinički razvoj lijekova za liječenje alergijskog rinokonjuktivitisa (CHMP/EWP/2455/02, 21.10.2004.) omogućuje izuzeće od provođenja ispitivanja djelotvornosti u djece nakon što se odgovarajuća pedijatrijska doza definira u farmakokinetičkom ispitivanju.

U svrhu dokaza sigurnosti lijeka, podnositelj zahtjeva je dostavio podatke o provedenom ispitivanju faze III (sigurnosti i podnošljivosti) u pedijatrijskoj populaciji.

Lijek Nixar oralna otopina ocijenjen je kao siguran i djelotvoran lijek.

Koje su moguće nuspojave lijeka Nixar oralna otopina?

Kao i svi drugi lijekovi, Nixar oralna otopina može izazvati nuspojave, iako se one neće javiti kod svakoga.

Cjeloviti popis nuspojava naveden je u dijelu 4. upute o lijeku.

Na koji način je lijek Nixar oralna otopina odobren?

HALMED je ocjenom dokumentacije o lijeku utvrdio da je lijek oralna otopina odgovarajuće farmaceutske kakvoće, sigurnosti i djelotvornosti te da je korist primjene lijeka Nixar oralne otopine veća od rizika njegove primjene. Sukladno zahtjevima Europske unije i hrvatskom Zakonu o lijekovima (NN 76/13., 90/14. i 100/18.) dano je odobrenje za stavljanje predmetnog lijeka u promet.

Koje su mjere poduzete kako bi se osigurala sigurna i učinkovita primjena lijeka Nixar oralna otopina?

Kako bi se osiguralo da se Nixar oralna otopina koristi što sigurnije razvijen je Plan upravljanja rizicima. Na temelju tog plana, važne sigurnosne informacije uvrštene su u sažetak opisa svojstava lijeka i uputu o lijeku za Nixar oralna otopina, poput odgovarajućih mjera opreza koje trebaju slijediti zdravstveni djelatnici i bolesnici.

Sve sigurnosne informacije kontinuirano se prate. Nadalje, sve nuspojave koje HALMED-u prijavljuju bolesnici i zdravstveni djelatnici kontinuirano će se pratiti i pregledavati.

Ostale informacije o lijeku Nixar oralna otopina

Rješenje o odobrenju za stavljanje lijeka Nixar 2,5 mg/ml oralna otopina za usta u promet u Republici Hrvatskoj dano je 14. siječnja 2022. godine.

Rješenje je dano kao proširenje odobrenja lijeka Nixar 20 mg tableta.

Cjelovito javno izvješće o ocjeni dokumentacije o lijeku nalazi se u nastavku ovog Sažetka.

Za više informacija o liječenju lijekom Nixar oralna otopina, pročitajte uputu o lijeku (na internetskim stranicama HALMED-a u dijelu Lijekovi/ Baza lijekova) ili kontaktirajte svog liječnika ili ljekarnika.

Ovaj Sažetak je zadnji puta revidiran u kolovozu 2023.

Javno izvješće o ocjeni dokumentacije o lijeku

Znanstvena rasprava

**Nixar 2,5 mg/ml oralna otopina
(bilastin)**

Datum: Kolovoz 2023.

I. UVOD

Na temelju ocjene kakvoće, sigurnosti primjene i djelotvornosti lijeka, Agencija za lijekove i medicinske proizvode Republike Hrvatske (HALMED) izdala je Rješenje o odobrenju za stavljanje u promet lijeka Nixar 2,5 mg/ml oralna otopina, nositelja odobrenja Menarini International Operations Luxembourg S.A., Luksemburg, dana 14. siječnja 2022. godine.

Lijek je namijenjen za simptomatsko liječenje alergijskog rinokonjunktivitisa (sezonskog i cjelogodišnjeg) i urtikarije.

Nixar je indiciran u djece u dobi od 6 do 11 godina i tjelesne težine najmanje 20 kg.

Sveobuhvatan opis indikacija i doziranja dan je u sažetku opisa svojstava lijeka.

Prednosti bilastina u usporedbi s ostalim antihistaminicima su:

- selektivnost za periferne H1 receptore i bez afiniteta za muskarinske receptore,
- brzi nastup učinka (maksimalna koncentracija u plazmi postiže se 1,3 sata nakon primjene),
- ima učinak tijekom 24 sata bez nuspojava na središnji živčani sustav i kardiovaskularni sustav,
- povoljna farmakokinetička svojstva (brza apsorpcija, visoka bioraspoloživost, ne metabolizira se putem jetre već se izlučuje nepromijenjen putem urina (33%) i fecesa (67%), poluvrijeme eliminacije ($t_{1/2}$) iznosi 14,5 sati).

Lijek Nixar 2,5 mg/ml oralna otopina predstavlja novu terapijsku opciju u Republici Hrvatskoj za liječenje simptoma alergijskog rinitisa i urtikarije u djece u dobi od 6 do 11 godina tjelesne mase > 20 kg.

Odobrenje za stavljanje u promet lijeka Nixar 2,5 mg/ml oralna otopina dano je na temelju članka 26. Zakona o lijekovima (NN 76/13., 90/14. i 100/18.), tj. na temelju cjelovite dokumentacije s obzirom da sadrži poznatu djelatnu tvar.

Lijek Nixar 2,5 mg/ml oralna otopina odobren je kao proširenje odobrenja prethodno odobrenog lijeka Nixar 20 mg tableta istog nositelja odobrenja.

Zahtjev za davanje odobrenja za stavljanje lijeka u promet temeljen je na odobrenim podacima koji su pozitivno ocjenjeni u sklopu ocjene inicijalnog zahtjeva za odobrenje lijeka Nixar 20 mg tableta te novim kliničkim podacima koji se odnose na razvoj novih farmaceutskih oblika za pedijatrijsku primjenu.

II. PODACI O KAKVOĆI LIJEKA

II.1 Uvod

Jedan ml oralne otopine sadrži 2,5 mg bilastina.

Oralna otopina se nalazi u smeđoj staklenoj bočici, zatvorenoj aluminijskim zatvaračem s navojem ili polipropilenskim sigurnosnim zatvaračem za djecu, u kutiji.

Svaka bočica sadrži 120 ml oralne otopine. Pakiranje uključuje polipropilensku odmjernu čašicu s oznakom volumena na 4 ml.

Pomoćne tvari u lijeku su betadeks, hidroksietilceluloza, metilparahidroksibenzoat (E 218), propilparahidroksibenzoat (E 216), sukraloza (E 955), aroma maline (glavne komponente: etanol, triacetin, voda, etilbutirat, linalilacetat), koncentrirana ili razrijeđena kloridna kiselina (za prilagodbu pH), natrijev hidroksid (za prilagodbu pH) i pročišćena voda.

II.2 Djelatna tvar

Djelatna tvar bilastin nije opisana u Europskoj farmakopeji (Ph.Eur.) niti u Američkoj farmakopeji (USP).

Bilastin je bijeli do skoro bijeli kristalični prašak, gotovo netopljiv u acetonitrilu, vrlo teško topljiv u vodi, acetonu, izopropilnom alkoholu i glicerinu te lako topljiv u kloroformu i natrijevom hidroksidu.

Poznata su 3 polimorfna oblika bilastina, a za proizvodnju Nixar oralne otopine koristi se bilastin polimorfne forme I.

Za djelatnu tvar korištena je ASMF (eng. *Active substance master file*) procedura. Glavni cilj ASMF procedure je omogućiti zaštitu povjerljivog intelektualnog vlasništva proizvođača djelatne tvari, a istovremeno omogućiti nositelju odobrenja da preuzme potpunu odgovornost za lijek i kontrolu kakvoće djelatne tvari. HALMED pri tome ima pristup cjelovitoj dokumentaciji o djelatnoj tvari koja je potrebna za ocjenu prikladnosti uporabe djelatne tvari u lijeku.

Proizvodni postupak za djelatnu tvar je odgovarajuće opisan te su dostavljeni odgovarajući podaci o provjeri kakvoće ulaznih sirovina i procesnoj kontroli.

Zahtjev kakvoće proizvođača lijeka za djelatnu tvar bilastin u skladu je sa zahtjevom oba proizvođača djelatne tvari bilastina. Priloženi su certifikati analize za više serija djelatne tvari, koji su u skladu sa zahtjevom kakvoće.

Ispitivanje stabilnosti provedeno je prema ICH smjernicama na više serija djelatne tvari. Prihvaćen je predloženi period retestiranja djelatne tvari od 4 godine uz čuvanje na sobnoj temperaturi, zaštićeno od vlage i svjetla.

II.3 Lijek

Nixar oralna otopina je bistra, bezbojna, blago viskozna vodena otopina pH 3,0 - 4,0, bez taloga.

Cilj farmaceutskog razvoja bio je razviti tekuću formulaciju prikladnu za primjenu u pedijatrijskoj populaciji.

Fizičko-kemijska svojstva djelatne tvari koja mogu imati utjecaja na kakvoću lijeka su odgovarajuće opisana.

Potvrđena je kompatibilnost djelatne tvari s odabranim pomoćnim tvarima.

Prikazani su odgovarajući podaci o razvoju formulacije i procesa, uključujući optimizaciju procesnih parametara i uvećanje mjerila.

Podnositelj je tijekom razvoja formulacije uzeo u obzir specifične potrebe pedijatrijske populacije (odabir prikladnog farmaceutskog oblika, prihvatljiv volumen pripravka za doziranje, ugodan okus formulacije). Pomoćne tvari za Nixar 2,5 mg/ml oralnu otopinu odabrane su s ciljem postizanja odgovarajuće topljivosti, stabilnosti i kompatibilnosti s djelatnom tvari te prikladnosti za ciljanu pedijatrijsku populaciju.

Potvrđena je odgovarajuća antimikrobna djelotvornost konzervansa u formulaciji.

Proizvodna receptura, proizvodni postupak i procesne kontrole su odgovarajuće opisani. Dostavljeni su odgovarajući podaci o validaciji proizvodnog postupka.

Proizvodni postupak se sastoji od otapanja, miješanja, podešavanja pH, filtriranja i pakiranja te se smatra standardnim postupkom.

Zahtjev kakvoće za lijek kod puštanja lijeka u promet i u roku valjanosti obuhvaća sljedeće parametre: izgled, miris, boja, bistrina, identifikacija djelatne tvari, identifikacija konzervansa, ujednačenost mase isporučenih doza iz višedoznih spremnika, pH, sadržaj djelatne tvari, sadržaj konzervansa, sadržaj onečišćenja, čvrstoća zatvaranja spremnika (samo u sklopu zahtjeva kakvoće u roku valjanosti) i mikrobiološka čistoća.

Analitičke metode su odgovarajuće opisane, a validacije analitičkih metoda su provedene u skladu s ICH smjernicama. Dostavljeni su rezultati analize za više serije lijeka. Svi rezultati su u skladu s predloženim zahtjevom kakvoće.

Priloženi su odgovarajući podaci o pakiranju lijeka. Prikladnost odabranog primarnog pakiranja za lijek potvrđena je provedenim ispitivanjem stabilnosti.

Ispitivanje stabilnosti lijeka provedeno je na šest proizvodnih serija u bočicama s aluminijskim zatvaračem i šest proizvodnih serija u bočicama s PP sigurnosnim zatvaračem za djecu. Dodatno je provedeno i ispitivanje fotostabilnosti te ispitivanje stabilnosti lijeka u primjeni (*in use*), u skladu sa važećim smjernicama.

Na temelju dostavljenih rezultata ispitivanja stabilnosti prihvaćen je predloženi rok valjanosti lijeka od 3 godine uz čuvanje na temperaturi do 30°C. Nakon prvog otvaranja lijeka, rok valjanosti je 6 mjeseci.

III. NEKLINIČKI PODACI

III.1 Uvod

Farmakodinamička, farmakokinetička i toksikološka svojstva bilastina su dobro poznata. Dostavljena su izvješća originalnih nekliničkih studija napravljenih prilikom razvoja lijeka Nixar 20 mg tablete. Kako je predmetni lijek prijavljen kao proširenje odobrenja (*line extension*) lijeka za čije odobrenje su rađena ispitivanja, dostavljena dokumentacija podupire predloženu zakonsku osnovu.

Prema planu ispitivanja u pedijatrijskoj populaciji (PIP) i mišljenju Paediatric committee EMA-e 2015. godine (P/0189/2015) nisu bila potrebna neklinička ispitivanja za proširenje indikacija na populaciju djece do 12 godina.

III.2 Farmakologija

Dostavljena je opsežna dokumentacija o provedenim *in vitro* i *in vivo* farmakološkim ispitivanjima bilastina. Dokumentacija se smatra kvalitetnom i dostatnom. Studije farmakologije sigurnosti primjene izvedene su sukladno GLP.

U jednoj je studiji ispitivanja kardiovaskularne sigurnosti na Beagle psima primijećeno umjereno, ali statistički neznčajno, smanjenje sistoličkog i dijastoličkog krvnog tlaka te blago i prolazno povećanje QT intervala pri dozi od 100 mg/kg, dok u drugoj studiji ta ista doza nije imala učinak na EKG, srčanu frekvenciju i krvni tlak. U obje su studije ispitane doze bile 0,10, 30 i 100 mg/kg te su obje studije provedene sukladno GLP. Prema rezultatima prve studije, uzevši u obzir izloženost pacijenata tjelesne mase od minimalno 20 kg lijeku od 10 mg/dan, granica sigurnosti za ljude u odnosu na NOAEL od 30 mg/kg iznosi 30, a za kardiovaskularnu sigurnost bi iznosila 100 s obzirom da je efekt primijećen kod doze od 100 mg/kg.

S obzirom da su provedena sva potrebna farmakološka ispitivanja te da se radi o poznatoj djelatnoj tvari, farmakološki dio dokumentacije podupire predloženu zakonsku osnovu i ocjenjuje se prihvatljivim.

III.3 Farmakokinetika

Bilastin se brzo absorbira u štakora i pasa nakon oralne administracije. Prvi tragovi u plazmi detektirani su nakon 5 minuta, a maksimalna koncentracija u krvi postignuta je nakon 0,20 - 2,1 sat nakon doziranja (T_{max}). U obje vrste maksimalne koncentracije u krvi i AUC rasli su s porastom doze.

Bioraspoloživost bilastina nakon oralne administracije bila je malo veća kod pasa (42-69%) nego kod štakora (25-61%). Kod pasa, T_{max} je rastao s povišenjem doze, dok kod štakora nije bio dozno-ovisan. Poluvrijeme eliminacije (T_{1/2}) je s povišenjem doze ostalo isto kod pasa, dok se kod štakora povisilo kod doze od 10 mg/kg, a s daljnjim povećanjem doze je bilo sve manje.

Dostavljena je opsežna dokumentacija o provedenim farmakokinetičkim ispitivanjima bilastina. Farmakokinetički parametri nakon oralne primjene bilastina, načina primjene predmetnih lijekova, adekvatno su ispitani i opisani. Farmakokinetički podaci iz nekliničkih

ispitivanja relevantni za propisivača odgovarajuće su uvršteni u sažetke opisa svojstava lijekova.

III.4 Toksikologija

Akutna toksičnost

Akutna toksičnost bilastina ispitivana je u miševa i štakora nakon oralne i intravenske primjene bilastina.

Oralno primijenjen bilastin bio je netoksičan pri pojedinačnim dozama do 5000 mg/kg kod miševa i 2000 mg/kg kod štakora. Kod obje vrste nije bilo zabilježenih znakova sistemske toksičnosti. Kod intravenske primjene znatno niže doze uzrokovale su smrtnost i kliničke znakove toksičnosti koji su ukazivali na efekte na središnji živčani sustav i disanje. LD50 vrijednosti određene su na 33,22 mg/kg kod miševa i između 45 i 75 mg/kg kod štakora. Nisu zabilježene promjene koje bi ukazivale na efekte na druge organe.

Toksičnost ponovljenih doza

U studijama toksičnosti ponovljenih doza u miševa s oralnom administracijom bilastina tijekom 2 do 13 tjedana nisu zabilježeni znakovi sistemske toksičnosti pri ispitivanim dozama. NOAEL je određen na 2000 mg/kg. Blago povišena težina jetre s hepatocelularnom hipertrofijom je zamijećena i pripisana povećanom metabolizmu jetre pri najvišim dozama.

Slični rezultati zabilježeni su i u ispitivanjima na štakorima s iznimno visokim dozama do 1000 ili 2000 mg/kg tijekom 2, 4, 13 ili 26 tjedana. Bilastin nije prouzročio očite toksične učinke. Hepatocelularna i tiroidna folikularna hipertrofija pripisane su pojačanom metabolizmu u jetri a blago smanjena težina bubrega bez histoloških promjena pojačanom metabolizmu i izlučivanju. Jedini potencijalni štetni učinak bila je blaga anemija. Ukupni NOAEL je određen na 1000 mg/kg. Intravenska primjena bilastina štakorima uzrokovala je blage efekte na bubrežim poput tubularne hipertrofije pri dozama od 50 mg/kg s NOAEL-om od 30 mg/kg. Nisu zabilježeni drugi učinci povezani s primjenom bilastina.

U pasa, administracija bilastina gavažom u dozama do 1500 ili 1600 mg/kg tijekom 4 tjedna uzrokovala je povraćanje i proljeve pri visokim dozama i minimalne promjene na bubrežima poput oticanja glomerulnog epitela pri 300 i 1500 mg/kg. Nakon oralne administracije tijekom 52 tjedna, doza 800 mg/kg prouzročila je blage toksične efekte poput smanjenja povišenja težine, blago produljenje QT intervala i blago povećanog broja neutrofila i motilnosti i morfologije spermija. NOAEL je određen na 125 mg/kg.

Genotoksičnost

Genotoksični potencijal bilastina ispitan je standardnim testovima mutagenosti *in vitro* i *in vivo*. Bilastin nije pokazao mutagene efekte u ispitivanjima na bakterijama i stanicama i *in vivo* ispitivanju na mikronukleusima miševa.

Kancerogenost

Provedene su dvije studije kancerogenosti oralno administriranog bilastina u miševa i štakora u trajanju od 104 tjedana. U obje studije bilastin se nije pokazao kancerogenim u administriranim dozama.

Reproduktivna i razvojna toksičnost

Provedeno je pet studija kako bi se procijenio mogući učinak bilastina na reprodukciju i fetalni i embrionalni razvoj. Studije fertiliteta i ranog embrionalnog razvoja i prenatalnog i

postnatalnog razvoja provedene su na štakorima, dok su studije embrio-fetalnog razvoja provedene na štakorima i kunićima.

Bilastin nije utjecao na plodnost ženki i mužjaka, embrio-fetalni, pre- i postnatalni razvoj te nije bio teratogen kod štakora do najviše ispitivane doze od 1000 mg / kg tjelesne težine.

Blagi porast gubitka i resorpcije prije i nakon implantacije primijećen je u ispitivanju embrio-fetalnog razvoja na štakorima u dozama ≥ 275 mg/kg s NOAEL-om od 75 mg/kg.

Bilastin je pokazao neke fetotoksične učinke poput povećanja učestalosti koštanih promjena (nepotpuno okoštavanje kranijalnih kostiju, sternebrae i udova) kod kunića pri 400 mg/kg s NOAEL-om od 110 mg/kg. Toksični učinci za majku poput smanjenje porasta tjelesne težine zabilježeni su u pre- i postnatalnoj studiji na štakorima tijekom laktacije pri 1000 mg/kg s NOAEL-om od 275 mg/kg.

Učinci na fetus (gubitak prije i poslije implantacije na štakorima i nepotpuno okoštavanje kranijalnih kostiju, sternebrae i udova) smatraju se sekundarnim u odnosu na toksičnost za majku (blago smanjenje tjelesne težine i/ili konzumacije hrane). Razine izloženosti pri NOAEL dozama više su od 30 puta veće od izloženosti ljudi u preporučenoj terapijskoj dozi. Značaj za ljude smatra se malim.

U skladu s navedenim u informacije o lijeku uvršten je navod da se preporučuje primjena Nixara tijekom trudnoće.

III.5 Procjena rizika koju lijek može imati na okoliš (*Environmental risk assessment, ERA*)

Podnositelj je dostavio procjenu rizika za okoliš koja sadrži dvije faze. U fazi I procijenjena je izloženost djelatne tvari u okolišu. U fazi II predstavljene su fizikalno-kemijska, farmakološka, toksikološka i ekotoksikološka svojstva tvari na temelju kojih je u odnosu na izloženost u okolišu procijenjen mogući rizik za isti. S obzirom na rezultate ekotoksikoloških ispitivanja, smatra se kako bilastin ne predstavlja rizik za okoliš ukoliko se koristi u odobrenoj indikaciji te se neiskorišteni lijek i otpad zbrinjavaju prema propisima. Bilastin nije PBT supstanca, međutim, smatra se da je vrlo postojan (very persistent (vP)) u sedimentu.

III.6 Završno mišljenje o nekliničkim podacima

U dostavljenoj nekliničkoj dokumentaciji obuhvaćeni su svi parametri potrebni za ocjenu nekliničkog dijela dokumentacije. Neklinička dokumentacija ocjenjena je kao prihvatljiva.

IV. KLINIČKI PODACI

IV.1 Uvod

Zahtjev za davanje odobrenja za lijek Nixar 2,5 mg/ml oralna otopina podnesen je prema članku 26. Zakona o lijekovima (NN 76/13., 90/14., 100/18.), tj. kao lijek sa poznatom djelatnom tvari za koji je dostavljena cjelovita dokumentacija.

Dodatno, zahtjev za davanje odobrenja za lijek Nixar 2,5 mg/ml oralna otopina, podnositelj je podnio kao zahtjev za proširenje nacionalnog odobrenja („*line extension*“) lijeka na Nixar 20 mg tablete sukladno smjernici „*Extension applications in mutual recognition and decentralised procedures member states recommendations, CMDh/069/1999, Rev4 November 2011*“, novi farmaceutski oblik.

Inicijalno odobrenje Nixar 20 mg tablete odobreno je u Republici Hrvatskoj 11.9.2012. nacionalnim postupkom odobravanja sukladno zakonskoj osnovi prema čl. 26. Zakona o lijekovima (NN 76/13., 90/14., 100/18.), za simptomatsko liječenje alergijskog rinokonjuktivitisa (sezonskog i cjelogodišnjeg) i urtikarije u odraslih i adolescenata starijih od 12 godina.

Dostavljena dokumentacija izrađena je na način da su u postojeće odobrene podatke, uklopljeni novi klinički podaci koji se odnose na razvoj novih farmaceutskih oblika za pedijatrijsku primjenu.

Dostavljena su cjelovita izvješća o kliničkim ispitivanjima relevantnima za pedijatrijske formulacije kao i odgovarajuće literaturne reference.

Klinički razvoj lijeka uključuje ispitivanja farmakokinetike i sigurnosti u pedijatrijskoj populaciji, a podaci o farmakodinamici i djelotvornosti su ekstrapolirani s odraslih bolesnika. Izuzeće od provođenja ispitivanja i ekstrapolacija podataka u skladu je s važećom smjernicom za klinički razvoj lijekova za liječenje alergijskog rinokonjuktivitisa (CHMP/EWP/2455/02, 21.10.2004.).

IV.2 Farmakokinetika

U dostavljenoj dokumentaciji opisana su i analizirana 3 ispitivanja farmakokinetike lijeka:

- ispitivanje bioekvivalencije (faza I),
- ispitivanje utjecaja hrane na bioraspoloživost (faza I)
- ispitivanje farmakokinetike (faza II)

Ispitivanje bioekvivalencije (faza I)

U svrhu utvrđivanja bioekvivalencije između inicijalne pedijatrijske formulacije bilastin 10 mg tableta (DT1) te konačnih pedijatrijskih formulacija koje će biti stavljene na tržište - bilastin 10 mg raspadljivih tableta za usta (DT2) i bilastin 2,5 mg/ml oralne otopine (SOL), provedeno je ispitivanje relativne bioraspoloživosti te tri formulacije bilastina na 24 zdrava odrasla dobrovoljca.

Riječ je o monocentričnom, randomiziranom, otvorenom, ukriženom ispitivanju pojedinačne doze u 4 faze s periodom ispiranja od 7 dana između dvije primjene lijeka.

Primarni cilj bila je procjena relativne bioraspoloživosti bilastina nakon oralne primjene (usporedba DT1 i SOL s DT2), a sekundarni cilj je procjena relativne bioraspoloživosti DT2 primijenjenog s i bez vode.

Tablica prikazuje srednje parametre i ocjenu bioekvivalencije između DT1 i DT2, između SOL i DT2, te između DT2 primijenjenog bez vode i DT2 primijenjenog s vodom.

Table 2.5 - 5 Mean parameters and bioequivalence evaluation for reference formulation (DT2 water (R)) and DT1 (10 mg tablet), SOL (oral solution) and DT2 dry (orodispersible tablet administered without liquid), respectively (n = 23 evaluable cases)

n=23	DT2 water (R) MEAN ± SD (geometric mean)	DT1 (T) MEAN ± SD (geometric mean)	Geometric means ratio T/R (%)	Lower and upper bound IC 90%
C_{max} (ng/ml)	120.13 ± 55.98 (108.92)	119.65 ± 56.53 (107.89)	98.85	88.02-111.01
AUC_{0-72h} (ngxh/ml)	552.94 ± 172.98 (527.95)	554.10 ± 203.65 (521.88)	98.85	91.35-106.96
T_{max} (h) ¹	1.25 (0.50-2.50)	1.50 (0.75-4.00)	-	-
AUC_{0-∞} (ngxh/ml)	556.57 ± 172.44 (531.78)	557.06 ± 204.16 (524.78)	98.66	91.29-106.63
n=23	DT2 water (R) MEAN ± SD (geometric mean)	SOL (T) MEAN ± SD (geometric mean)	Geometric means ratio T/R (%)	Lower and upper bound IC 90%
C_{max} (ng/ml)	120.13 ± 55.98 (108.92)	117.94 ± 50.36 (107.39)	98.76	85.23-114.45
AUC_{0-72h} (ngxh/ml)	552.94 ± 172.98 (527.95)	542.22 ± 180.46 (515.18)	97.76	89.52-106.77
T_{max} (h) ¹	1.25 (0.50-2.50)	1.25 (0.75-4.00)	-	-
AUC_{0-∞} (ngxh/ml)	556.57 ± 172.44 (531.78)	544.61 ± 180.52 (517.68)	97.51	89.37-106.39
n=23	DT2 water (R) MEAN ± SD (geometric mean)	DT2 dry (T) MEAN ± SD (geometric mean)	Geometric means ratio T/R (%)	Lower and upper bound IC 90%
C_{max} (ng/ml)	120.13 ± 55.98 (108.92)	129.46 ± 60.23 (115.69)	106.77	93.04-122.53
AUC_{0-72h} (ngxh/ml)	552.94 ± 172.98 (527.95)	559.87 ± 215.37 (525.26)	99.99	92.51-108.08
T_{max} (h) ¹	1.25 (0.50-2.50)	1.50 (0.75-3.00)	-	-
AUC_{0-∞} (ngxh/ml)	556.57 ± 172.44 (531.78)	562.36 ± 215.70 (527.80)	99.72	92.31-107.72

median and range; R: reference formulation; T: test formulation.

Granice intervala pouzdanosti (90%) za omjer geometrijskih sredina ispitivanog i referentnog lijeka temeljenih na transformiranim podacima parametara C_{max} i AUC_{0-t} bilastina bile su

unutar prihvatljivog raspona od 80 – 125%. Sve formulacije imale su sličnu srednju vrijednost T_{max} .

U prikazanom ispitivanju utvrđena je bioekvivalencija između DT1 i DT2, između SOL i DT2, te između DT2 (bez vode) i DT2 (s vodom).

Smatra se da je tim ispitivanjem proveden odgovarajući *bridging* između DT2 i SOL (pedijatrijskih formulacija koje će biti stavljene na tržište) s DT1 (inicijalnom formulacijom korištenom u ispitivanju).

Podnositelj zahtjeva nije proveo ispitivanje bioekvivalencije između pedijatrijskih formulacija koje će biti stavljene na tržište (DT2 i SOL) s prethodno odobrenim bilastin 20 mg tabletama za odrasle iz sljedećih razloga:

- pedijatrijske formulacije (DT2 i SOL) nisu namijenjene za primjenu u odraslih,
- ne očekuje se razlika u bioraspoloživosti između pedijatrijskih formulacija (DT2 i SOL) (doza 10 mg) i tableta za odrasle (doza 20 mg) što je potvrđeno u PK ispitivanju
- na farmakokinetiku bilastina ne utječe formulacija i put primjene

Obrazloženje podnositelja je prihvaćeno.

Ispitivanje utjecaja hrane na bioraspoloživost

U svrhu procjene učinka hrane na oralnu bioraspoloživost bilastin 10 mg raspadljivih tableta za usta i bilastin 2,5 mg/ml oralne otopine provedeno je ispitivanje faze I.

Riječ je o monocentričnom, randomiziranom, otvorenom, ukriženom ispitivanju pojedinačne doze u 4 faze s periodom ispiranja od 7 dana između dvije primjene.

U ispitivanju je bilo uključeno 24 ispitanika, pri čemu je svaki od njih dobio 2 formulacije lijeka s i bez hrane, tijekom 4 razdoblja. Mjereni su farmakokinetički parametri (AUC_{0-t} , C_{max}).

Uočeno je da umjereni unos hrane pola sata prije primjene 10 mg bilastina smanjuje bioraspoloživost bilastin 10 mg raspadljivih tableta za usta za 21.33%, odnosno bilastin 2,5 mg/ml oralne otopine za 20.55%. Maksimalna koncentracija lijeka u plazmi (C_{max}) snižena je za 46% (bilastin 10 mg raspadljive tablete za usta) odnosno za 36% (bilastin 2,5 mg/ml oralna otopina).

Rezultati provedenih ispitivanja utjecaja hrane na bioraspoloživost bilastina ukazuju na to da hrana značajno smanjuje bioraspoloživost bilastina neovisno o formulaciji. Stoga je lijek je potrebno uzimati prije obroka, što je odgovarajuće navedeno u informacijama o lijeku.

Ispitivanje farmakokinetike (faza II)

U svrhu potvrde predložene pedijatrijske doze od 10 mg bilastina provedeno je farmakokinetičko ispitivanje faze II u djece (isto je u skladu s zahtjevima plana pedijatrijskog ispitivanja).

Riječ je o multicentričnom, internacionalnom, adaptivnog dizajna, otvorenog tipa, ispitivanju farmakokinetike nakon ponovljene primjene 10 mg bilastina u djece od 2 do 12 godina s alergijskim rinokonjuktivitisom ili urtikarijom u trajanju od 7 dana.

Zasebno su promatrane dvije skupine djece – starija (dob: ≥ 6 godina i < 12 godina) i mlađa (dob: ≥ 2 godina i < 6 godina).

Primarni cilj ispitivanja bila je ocjena farmakokinetike bilastina u djece (≥ 2 do < 12 godina) s alergijskim rinokonjuktivitisom (sezonskim i/ili cjelogodišnjim) ili urtikarijom kako bi se

utvrdilo je li sistemska izloženost pri dozi od 10 mg bilastina/dan usporediva s onom postignutom u odraslih i adolescenata pri dozi od 20 mg/dan.

Sekundarni cilj ispitivanja bio je utvrđivanje podnošljivosti i sigurnosti ponovljene primjene bilastina u djece.

U ispitivanje je uključeno 31 dijete (24 djece u dobi ≥ 6 godina do < 12 godina, 7 djece u dobi ≥ 2 godina do < 6 godina. Ispitivanje je prvo provedeno u starijoj grupi djetetae zatim u mlađoj grupi djece .

U ispitivanju je korištena inicijalna pedijatrijska formulacije bilastin 10 mg tableta (DT1), a dobiveni farmakokinetički podaci u djece su uspoređeni s farmakokinetičkim podacima za 20 mg tablete odobrene za primjenu u odraslih i adolescenata.

Dobiveni rezultati su pokazali da su farmakokinetički parametri dobiveni nakon primjene 10 mg bilastina u starije djece (≥ 6 godina do i < 12 godina) usporedivi s odgovarajućim vrijednostima u odraslih i adolescenata pri dozi od 20 mg bilastina. Slijedom navedenog, sistemska izloženost pri dozi od 10 mg bilastina/dan u djece od 6 do 11 godina tjelesne mase > 20 kg usporediva s onom postignutom u odraslih i adolescenata pri dozi od 20 mg/dan. Isto je dostatno za potvrdu doze od 10 mg bilastina/dan za djecu u dobi ≥ 6 do 11 godina tjelesne mase > 20 kg.

S obzirom na mali broj mlađe djece ≥ 2 godina i < 6 godina uključen u predmetno farmakokinetičko ispitivanje, dobiveni farmakokinetički podaci nisu bili dostatni za potvrdu doze od 10 mg bilastina/dan u djece u dobi od ≥ 2 godina i < 6 godina.

IV.3 Farmakodinamika

Farmakodinamička svojstva bilastina su dobro definirana te adekvatno prikazana u dostavljenoj dokumentaciji.

Prema smjernici za klinički razvoj lijekova za liječenje alergijskog rinokonjuktivitisa (CHMP/EWP/2455/02, 21.10.2004.) imunološki odgovor i patofiziologija alergijskog rinokonjuktivitisa i kronične urtikarije jednaka je u odraslih i djece starije od 2 godine, stoga bi slična izloženost lijeku trebala rezultirati u sličnim učincima lijeka.

Prema istoj smjernici, farmakodinamička ispitivanja u djece nisu potrebna nakon što je odgovarajuća pedijatrijska doza definirana u farmakokinetičkim ispitivanjima.

Rezultati farmakokinetičkog ispitivanja faze II smatraju se dostatnima za potvrdu ekvivalentnosti farmakodinamičkih učinka u djece (od 6 do 11 godina tjelesne mase > 20 kg) nakon primjene doze od 10 mg (raspadljiva tableta za usta) i u odraslih nakon primjene doze od 20 mg (tableta).

Slijedom iznijetog, dodatna ispitivanja farmakodinamike u svrhu dobivanja odobrenja formulacija za pedijatrijsku uporabu nisu potrebna.

IV.4 Klinička djelotvornost

Dodatna ispitivanja djelotvornosti nisu provedena u svrhu dobivanja odobrenja formulacija za pedijatrijsku uporabu.

Važeća smjernica za klinički razvoj lijekova za liječenje alergijskog rinokonjuktivitisa (CHMP/EWP/2455/02, 21.10.2004.) omogućuje izuzeće od provođenja ispitivanja djelotvornosti u djece nakon što se odgovarajuća pedijatrijska doza definira u farmakokinetičkom ispitivanju (takvo ispitivanje je provedeno i opisano u dijelu IV.2). Povjerenstvo za pedijatriju (PDCO) pri Europskoj agenciji za lijekove (EMA) je odobrilo izuzeće od obveze provođenja ispitivanja djelotvornosti bilastina u pedijatrijskoj populaciji u indikaciji sezonskog i cjelogodišnjeg alergijskog rinokonjuktivitisa te u indikaciji kronične urtikarije. Podaci za tu populaciju se mogu ekstrapolirati iz provedenih ispitivanja faze III za bilastin 20 mg tableta u odraslih i adolescenata.

Slijedom iznijetog, dostavljanje ispitivanja djelotvornosti faze III u svrhu proširenja ciljne populacije na pedijatrijsku skupinu bolesnika nije potrebno.

IV.5 Klinička sigurnost

U svrhu proširenja odobrenja, podnositelj zahtjeva je dostavio podatke o provedenom ispitivanju faze III (sigurnosti i podnošljivosti) u pedijatrijskoj populaciji u koje je bilo uključeno 509 djece u dobi od 2 do < 12 godina.

Riječ je o multicentričnom, dvostruko-slijepom, randomiziranom, placebo-kontroliranom, ispitivanju paralelnih skupina. Primarni ciljevi ispitivanja bili su ocjena sigurnosti i podnošljivosti primjene 10 mg bilastina jednom dnevno u djece u dobi od 2 do 11 godina s alergijskim rinokonjuktivitisom ili urtikarijom.

Sekundarni ciljevi ispitivanja bili su sigurnost i podnošljivost bilastina u smislu fizikalnog pregleda, vitalnih znakova, EKG-a, krvnih testova, somnolencije/sedacije i kvalitete života.

U provedenom ispitivanju 260 djece je primilo bilastin 10 mg (202 djece u dobi ≥ 6 do < 12 godina te 58 djece u dobi ≥ 2 do < 6 godina) a 249 djece primilo je placebo.

Trajanje liječenja bilo je 3 mjeseca.

Incidencija i priroda prijavljenih nuspojava u ovom ispitivanju konzistentna je s dobivenim podacima za bilastin 20 mg tableta u odraslih i adolescenata.

U ispitivanju je zabilježeno 14 ozbiljnih nuspojava u 11 pacijenata, pri čemu je kod svih ishod oporavak te nije potvrđena njihova povezanost s ispitivanim lijekom. Uočena je statistički značajna razlika u korist bilastin grupe u odnosu na *placebo* skupinu. Iz dostupnih podataka o ozbiljnim nuspojavama u ispitivanju ne proizlaze kritična saznanja vezano za sigurnost primjene bilastina u pedijatrijskoj populaciji.

Predmetnim ispitivanjem potvrđena je sigurnost primjene bilastina u dozi od 10 mg/dan u djece u dobi od ≥ 6 do 11 godina tjelesne mase > 20 kg.

Lijek Nixar 2,5 mg/ml oralna otopina ima značajno mjesto u terapiji simptoma alergijskog rinokonjuktivitisa (cjelogodišnjeg i sezonskog) i urtikarije u djece u dobi od 6 do 11 godina tjelesne mase > 20 kg.

Klinički značaj predmetnog lijeka je neupitan, pokazane su prednosti djelatne tvari bilastin u odnosu na antihistaminike starijih generacija.

IV.6 Farmakovigilancijski sustav

Podnositelj zahtjeva je dostavio dokaz da raspolaže lokalnom odgovornom osobom za farmakovigilanciju i Sažetak opisa farmakovigilancijskog sustava (PSMF).

Dostavljeni Sažetak opisa farmakovigilancijskog sustava zadovoljava formu propisanu smjernicom *Guideline on good pharmacovigilance practices* (GVP) Modul I.

IV.7 Plan upravljanja rizikom (*Risk Management Plan*, RMP)

Podnositelj zahtjeva dostavio je Plan upravljanja rizikom u skladu sa smjernicom *Guideline on good pharmacovigilance practices* (GVP) Modul V, opisujući farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije kojima će identificirati, karakterizirati, spriječiti ili minimalizirati rizike vezane uz lijek Nixar oralna otopina.

V. ISPITIVANJE RAZUMLJIVOSTI UPUTE O LIJEKU

Razumljivost upute o lijeku prihvaćena je na temelju ocjene veznog izvješća koje je izrađeno povezivanjem na rezultate ispitivanja razumljivosti provedenog na sličnoj uputi o lijeku za *Bilaxten 10 mg orodispersible tablets*, koji su prethodno prihvaćeni u EU.

VI. UKUPAN ZAKLJUČAK, OMJER KORISTI I RIZIKA I PREPORUKE

Lijek Nixar 2,5 mg/ml oralna otopina je odgovarajuće farmaceutske kakvoće, djelotvornosti i sigurnosti primjene, a odobren je na temelju cjelovite dokumentacije s obzirom da sadrži poznatu djelatnu tvar.

Dodatno, zahtjev za davanje odobrenja za lijek Nixar 2,5 mg/ml oralna otopina, podnositelj je podnio kao zahtjev za proširenje nacionalnog odobrenja („*line extension*“) lijeka na Nixar 20 mg tablete, riječ je o novom farmaceutskom obliku i jačini namijenjenom za upotrebu u pedijatrijskoj populaciji.

Klinički razvoj lijeka uključuje ispitivanja farmakokinetike i sigurnosti u pedijatrijskoj populaciji, a podaci o farmakodinamici i djelotvornosti su ekstrapolirani s odraslih bolesnika.

Sažetak opisa svojstava lijeka, uputa o lijeku i označivanje lijeka napisani su u skladu s važećom Uputom o sadržaju i načinu prilaganja informacija o lijeku u nacionalnom postupku.

Na temelju dostavljene dokumentacije HALMED je izdao odobrenje za stavljanje u promet lijeka Nixar 2,5 mg/ml oralna otopina 14. siječnja 2022. godine.