

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Bilastin Tiefenbacher 20mg tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta sadrži 20 mg bilastina.
Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

Okrugle, bijele do gotovo bijelebjelkasti bikonveksne tablete promjera oko 7 mm.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Simptomatsko liječenje alergijskog rinokonjunktivitisa (sezonskog i cjelogodišnjeg) i urtikarije. Bilastin Tiefenbacher je indiciran u odraslih i adolescenata u dobi od 12 godina i starijih.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Odrasli i adolescenti (12 godina i stariji)

20 mg bilastina (1 tableta) jedanput dnevno za ublažavanje simptoma alergijskog rinokonjunktivitisa (sezonskog i cjelogodišnjeg) i urtikarije.

Tabletu treba uzeti jedan sat prije jela ili dva sata nakon jela ili uzimanja voćnog soka (vidjeti dio 4.5.).

Trajanje liječenja

Primjenu lijeka kod alergijskog rinokonjunktivitisa treba ograničiti na razdoblje izloženosti alergenima. U liječenju sezonskog alergijskog rinitisa može se prekinuti davanje lijeka nakon što se simptomi povuku, i opet uvesti pri ponovnoj pojavi simptoma. Bolesnicima s cjelogodišnjim alergijskim rinitisom može se predložiti neprekidno uzimanje lijeka tijekom razdoblja izloženosti alergenima. Trajanje liječenja urtikarije ovisi o vrsti, trajanju i tijeku tegoba.

Posebne populacije

Starije osobe

Starijim bolesnicima dozu ne treba prilagođavati (vidjeti dijelove 5.1. i 5.2.).

Oštećenje funkcije bubrega

Ispitivanja provedena u posebno rizičnih skupina odraslih (bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega) pokazuju da nije potrebna prilagodba doze lijeka Bilastin Tiefenbacher 20 mg tableta u odraslih (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

Nema kliničkih iskustava s bolesnicima s oštećenom funkcijom jetre. Budući da se bilastin ne metabolizira te se izlučuje nepromijenjen u urinu i fecesu, ne očekuje se da bi oštećena funkcija jetre povećala sistemsku izloženost iznad granica sigurnosti u odraslih bolesnika. Stoga nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s oštećenom funkcijom jetre (vidjeti dio 5.2.).

Pedijatrijska populacija

- Djeca u dobi od 6 do 11 godina tjelesne težine od najmanje 20 kg

Za primjenu u ovoj populaciji prikladne su Bilastin 10 mg raspadljive tablete za usta i bilastin 2,5 mg/ml oralna otopina.

- Djeca mlađa od 6 godina tjelesne težine manje od 20 kg

Trenutno dostupni podaci opisani su u dijelovima 4.4, 4.8, 5.1 i 5.2 međutim nije moguće dati preporuku o doziranju. Stoga se bilastin ne smije primjenjivati u ovoj dobnoj skupini.

Sigurnost i djelotvornost bilastina u djece s oštećenjem funkcije bubrega i jetre nisu ustanovljene.

Način primjene

Kroz usta.

Tableta se treba progutati s vodom

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Pedijatrijska populacija

Djelotvornost i sigurnost bilastina u djece mlađe od 2 godine nisu ustanovljene i malo je kliničkog iskustva s primjenom u djece u dobi između 2 i 5 godina; stoga se bilastin ne smije primjenjivati u ovim dobnim skupinama.

U bolesnika s umjereno ili teško oštećenom funkcijom bubrega pri istodobnoj primjeni bilastina s inhibitorima P-glikoproteina, poput ketokonazola, eritromicina, ciklosporina, ritonavira i diltiazema, mogu se povisiti razine bilastina u plazmi i time povećati rizik od nuspojava bilastina. Stoga treba izbjegavati istodobnu primjenu bilastina s inhibitorima P-glikoproteina u bolesnika s umjereno ili teško oštećenom funkcijom bubrega.

Bilastin Tiefenbacher sadrži natrij:

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol natrija (23 mg) po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih i sažeta su u nastavku.

Interakcija s hranom: Hrana značajno smanjuje oralnu bioraspoloživost bilastina za 30%.

Interakcija sa sokom od grejpa: Pri unosu bilastina 20 mg istodobno sa sokom od grejpa bioraspoloživost bilastina smanjila se 30%. Ovaj učinak mogu imati i drugi voćni sokovi. Stupanj smanjenja bioraspoloživosti može biti različit i ovisi o vrsti voćnog soka i proizvođačima. Mehanizam te interakcije je inhibicija OATP1A2, prijenosnika ugradnje kojemu je bilastin supstrat (vidjeti dio

5.2.). Lijekovi koji su supstrati ili inhibitori OATP1A2, poput ritonavira i rifampicina, mogu također smanjiti koncentracije bilastina u plazmi.

Interakcija s ketokonazolom ili eritromicinom : Pri istodobnoj primjeni bilastina 20 mg (jednom dnevno) s ketokonazolom 400 mg (jednom dnevno) ili eritromicinom 500 mg (tri puta dnevno), AUC bilastina dvostruko se povećao, a C_{max} dvostruko do trostruko.

Te promjene se mogu objasniti interakcijom s crijevnim efluksnim prijenosnicima, jer je bilastin supstrat za P-gp i ne metabolizira se (vidjeti dio 5.2.). Čini se da te promjene ne utječu na sigurnosne profile bilastina, ketokonazola ni eritromicina. Drugi lijekovi koji su supstrati ili inhibitori P-glikoproteina, kao što je ciklosporin, mogu povećati koncentracije bilastina u plazmi.

Interakcija s diltiazemom: Pri istodobnoj primjeni bilastina 20 mg (jednom dnevno) i diltiazema 60 mg (jednom dnevno) C_{max} bilastina se povećao za 50 %. Taj se učinak može objasniti interakcijom s crijevnim efluksnim prijenosnicima (vidjeti dio 5.2.) i čini se da ne utječe na sigurnosni profil bilastina.

Interakcija s alkoholom: Psihomotorne sposobnosti pri istodobnom uzimanju alkohola i 20 mg bilastina (jednom dnevno) bile su slične onima nakon uzimanja alkohola istodobno s placebom

Interakcija s lorazepamom: Istodobna primjena bilastina 20 mg (jednom dnevno) i lorazepama 3 mg (jednom dnevno) tijekom 8 dana nije pojačala depresorske učinke lorazepama na središnji živčani sustav.

Pedijatrijska populacija

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih. Budući da nema kliničkog iskustva u pogledu interakcija bilastina s drugim lijekovima, hranom ili voćnim sokovima u djece, prilikom propisivanja bilastina djeci za sada se moraju uzeti u obzir rezultati dobiveni u ispitivanjima interakcija u odraslih. Ne postoje klinički podaci u djece da bi se moglo utvrditi utječu li promjene AUC-a ili C_{max} zbog interakcija na sigurnosni profil bilastina.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća: Nema podataka ili su podaci o primjeni bilastina u trudnica ograničeni.

Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravan ili neizravan štetan učinak na reproduktivnu toksičnost, porod ili postnatalni razvoj (vidjeti dio 5.3.). Kao mjera opreza, preporučuje se izbjegavati primjenu bilastina tijekom trudnoće.

Dojenje: Izlučivanje bilastina u mlijeko nije ispitivano kod ljudi. Dostupni farmakokinetički podaci kod životinja pokazali su izlučivanje bilastina u mlijeko (vidjeti dio 5.3.). Potrebno je odlučiti da li nastaviti/prekinuti dojenje ili prekinuti liječenje/suzdržati se od liječenja bilastinom uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja bilastinom za majku.

Plodnost: Nema kliničkih podataka ili su ograničeni. Ispitivanje na štakorima nije pokazalo negativan učinak na plodnost (vidjeti dio 5.3.).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Ispitivanje procjene učinaka bilastina na sposobnost upravljanja vozilima pokazalo je da doza od 20 mg nije utjecala na tu sposobnost. Međutim, obzirom da se individualni odgovor bolesnika na lijek može razlikovati bolesnike treba obavijestiti o tome da vrlo rijetko neke osobe mogu osjetiti pospanost, koja može utjecati na njihovu sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila u odraslih i adolescenata

Učestalost štetnih događaja koji su se javili u odraslih i adolescentskih bolesnika s alergijskim rinokonjunktivitisom ili kroničnom idiopatskom urtikarijom koji su liječenih suzimali 20 mg bilastina u kliničkim ispitivanjima bio je sličan učestalošću nuspojava u bolesnika koji su uzimali placebo (12,7% u odnosu na 12,8%).

U klinička ispitivanja faze II i III provedena tijekom kliničkog razvoja bilo je uključeno 2525 odraslih i adolescentskih bolesnika liječenih s različitim dozama bilastina, od kojih je 1697 primalo 20 mg bilastina. U tim je ispitivanjima 1362 bolesnika dobivalo placebo. Najčešće prijavljivane nuspojave u bolesnika koji su uzimali po 20 mg bilastina za indikaciju alergijskog rinokonjuktivitisa ili kronične idiopatske urtikarije bile su glavobolja, somnolencija, omaglica i umor. Ti su se štetni događaji sa sličnom učestalošću javljali i u bolesnika koji su uzimali placebo.

Tablični sažetak nuspojava u odraslih i adolescenata

Nuspojave za koje je barem moguća povezanost s bilastinom i koje su prijavljene u više od 0,1% bolesnika koji su primali 20 mg bilastina tijekom kliničkog razvoja lijeka (N= 1697), prikazane su u tablici koja slijedi.

Prema učestalosti nuspojave su razvrstane na sljedeći način:

vrlo često ($\geq 1/10$)

često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$)

manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$)

rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$)

vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$)

nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Nuspojave koje su se javljale rijetko, vrlo rijetko i nepoznatom učestalošću nisu navedene u tablici.

Organski sustav		Bilastin 20 mg N=1697	Bilastin u svim dozama N=2525	Placebo N=1362
Učestalost	Nuspojava			
Infekcije i infestacije				
Manje često	Oralni herpes	2 (0,12 %)	2 (0,08 %)	0 (0,0 %)
Poremećaji metabolizma i prehrane				
Manje često	Pojačan apetit	10 (0,59 %)	11 (0,44 %)	7 (0,51 %)
Psihijatrijski poremećaji				
Manje često	Tjeskoba	6 (0,35 %)	8 (0,32 %)	0 (0,0 %)
	Nesanica	2 (0,12 %)	4 (0,16 %)	0 (0,0 %)
Poremećaji živčanog sustava				
Često	Somnolencija	52 (3,06 %)	82 (3,25 %)	39 (2,86 %)
	Glavobolja	68 (4,01 %)	90 (3,56 %)	46 (3,38 %)
Manje često	Omaglica	14 (0,83 %)	23 (0,91 %)	8 (0,59 %)
Poremećaji uha i labirinta				
Manje često	Tinitus	2 (0,12 %)	2 (0,08 %)	0 (0,0 %)
	Vrtoglavica	3 (0,18 %)	3 (0,12 %)	0 (0,0 %)
Srčani poremećaji				

Manje često	Blok desne grane	4 (0,24 %)	5 (0,20 %)	3 (0,22 %)
	Sinusna aritmija	5 (0,30 %)	5 (0,20 %)	1 (0,07 %)
	Produljeni QT-interval na EKG-u	9 (0,53 %)	10 (0,40 %)	5 (0,37 %)
	Ostale abnormalnosti EKG -a	7 (0,41 %)	11 (0,44 %)	2 (0,15 %)
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja				
Manje često	Dispneja	2 (0,12%)	2 (0,08%)	0 (0.0%)
	Smetnje u nosu	2 (0,12%)	2 (0,08%)	0 (0.0%)
	Suhoća nosa	2 (0,08%)	6 (0,24%)	4 (0.29%)
Poremećaji probavnog sustava				
Manje često	Bolovi u gornjem dijelu abdomena	11 (0,65%)	14 (0,55%)	6 (0.44%)
	Bolovi u abdomenu	5 (0,30%)	5 (0,20%)	4 (0.29%)
	Mučnina	7 (0,41%)	10 (0,40%)	14 (1.03%)
	Nelagoda u želucu	3 (0,18%)	4 (0,16%)	0 (0.0%)
	Proljev	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%)
Poremećaji kože i potkožnog tkiva				
Manje često	Pruritus	2 (0,12%)	4 (0,16%)	2 (0.15%)
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene				
Manje često	Umor	14 (0,83%)	19 (0,75%)	18 (1,32%)
	Žeđ	3 (0,18%)	4 (0,16%)	1 (0,07%)
	Poboljšanje ranije prisutnog 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%)
Pretrage				
Manje često	Povišena vrijednost gama-glutamyltransferaze	7 (0,41%)	8 (0,32%)	2 (0,15%)
	Povišena vrijednost alanin-aminotransferaze	5 (0,30%)	5 (0,20%)	3 (0,22%)
	Povišena vrijednost aspartat-aminotransferaze	3 (0,18%)	3 (0,12%)	3 (0,22%)
	Povišena razina kreatinina u krvi	2 (0,12%)	2 (0,08%)	0 (0,0%)
	Povišene razine triglicerida u krvi	2 (0,12%)	2 (0,08%)	3 (0,22%)
	Povećana tjelesna težina	8 (0,47%)	12 (0,48%)	2 (0,15%)

Učestalost nepoznata (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka):

Palpitacije, tahikardija, reakcije preosjetljivosti (kao što su anafilaktička reakcija, angioedem, dispneja, osip, lokalni edemi / lokalno oticanje i eritem) i povraćanje zabilježeni su nakon stavljanja lijeka u promet.

Opis odabranih nuspojava u odraslih i adolescenata

Nuspojave somnolencija, glavobolja, omaglica i umor uočene su i u bolesnika liječenih s 20 mg bilastina ili placeba. Njihova učestalost u skupini na bilastinu 20 mg u odnosu na placebo bila je 3,06% u odnosu na 2,86% za somnolenciju; 4,01% u odnosu na 3,38% za glavobolju; 0,83% u odnosu na 0,59% za omaglicu i 0,83% u odnosu na 1,32% za umor.

Podaci prikupljeni u razdoblju praćenja nakon stavljanja lijeka u promet potvrdili su sigurnosni profil opažen tijekom kliničkog razvoja.

Sažetak sigurnosnog profila u pedijatrijskoj populaciji

Tijekom kliničkog razvoja lijeka, učestalost, vrsta i težina nuspojava u adolescenata (u dobi od 12 do 17 godina) bile su iste kao one opažene u odraslih. Informacije prikupljene u ovoj populaciji (adolescenti) tijekom praćenja nakon stavljanja lijeka u promet potvrdile su nalaze kliničkih ispitivanja. Postotak djece (u dobi do 2 do 11 godina) u koje su zabilježene nuspojave nakon liječenja bilastinom 10 mg zbog alergijskog rinokonjunktivitisa ili kronične idiopatske urtikarije u 12-tjednom kontroliranom kliničkom ispitivanju bio je usporediv s onim u bolesnika koji su primali placebo (68,5% naspram 67,5%). Povezani štetni događaji nuspojave najčešće zabilježeni u 291 djeteta (u dobi od 2 do 11 godina) koje je primalo bilastin (formuliran kao raspadljiva tableta za usta) tijekom kliničkih ispitivanja (#260 djece izložene u kliničkom ispitivanju sigurnosti primjene, 31 dijete izloženo u farmakokinetičkom ispitivanju) bile su glavobolja, alergijski konjunktivitis, rinitis i bol u abdomenu. Ovi povezani štetni događaji pojavili su se sličnom učestalošću u 249 bolesnika koji su primali placebo.

Tablični sažetak nuspojava u pedijatrijskoj populaciji

Štetni događaji za koje postoji barem moguća povezanost s bilastinom i koji su zabilježeni u više od 0,1% djece (u dobi od 2 do 11 godina) koja su primala bilastin tijekom kliničkog razvoja lijeka prikazani su u tablici u nastavku.

Prema učestalosti nuspojave su razvrstane na sljedeći način:

vrlo često ($\geq 1/10$)

često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$)

manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$)

rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$)

vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$)

nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Nuspojave koje su se javljale rijetko, vrlo rijetko i nepoznatom učestalošću nisu navedene u tablici.

Organski sustav		Bilastin 10 mg (n=291) [#]	Placebo (n=249)
Učestalost	Nuspojava		
Infekcije i infestacije			
Cesto	Rinitis	3 (1,0 %)	3 (1,2 %)
Poremećaji živčanog sustava			
Cesto	Glavobolja	6 (2,1 %)	3 (1,2 %)
Manje često	Omaglica	1 (0,3 %)	0 (0,0 %)
	Gubitak svijesti	1 (0,3 %)	0 (0,0 %)
Poremećaj oka			

Cesto	Alergijski konjunktivitis	4 (1,4 %)	5 (2,0 %)
Manje često	Iritacija oka	1 (0,3 %)	0 (0,0 %)
Poremećaji probavnog sustava			
Cesto	Bolovi u gornjem dijelu abdomena/ Bolovi u abdomenu	3 (10 %)	3 (1,2 %)
Manje često	Proljev	2 (0,7 %)	0 (0,0 %)
	Mučnina	1 (0,3 %)	0 (0,0 %)
	Oticanje usana	1 (0,3 %)	0 (0,0 %)
Poremećaji kože i potkožnog tkiva			
Manje često	Ekcemi	1 (0,3 %)	0 (0,0 %)
	Urtikarija	2 (0,7 %)	2 (0,8 %)
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene			
Manje često	Umor	2 (0,7 %)	0 (0,0 %)

#260 djece izloženo u ispitivanju kliničke sigurnosti, 31 dijete izloženo u farmakokinetičkoj studiji

Opis odabranih nuspojava u pedijatrijskoj populaciji

Glavobolja, bol u abdomenu, alergijski konjunktivitis i rinitis bili su opaženi u djece liječene bilastinom u dozi od 10 mg ili one koja su primala placebo. Učestalost kojom su zabilježeni iznosila je 2,1% naspram 1,2% za glavobolju; 1,0% naspram 1,2% za bol u abdomenu; 1,4% naspram 2,0% za alergijski konjunktivitis; i 1,0% naspram 1,2% za rinitis.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenih u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Informacije o akutnom predoziranju bilastinom dobivene su iz iskustva kliničkih ispitivanja provedenih tijekom razvoja i postmarketinškog praćenja. U kliničkim ispitivanjima, nakon primjene bilastina u 26 zdravih dobrovoljaca u dozama 10 do 11 puta većima od terapijske doze (220 mg kao jednokratna doza; ili 200 mg/dan tijekom 7 dana), učestalost štetnih događaja koje su se prvi put javile nakon početka primjene lijeka bila je dvostruko veća od one u ispitanika koji su uzimali placebo. Najčešće prijavljivane nuspojave bile su omaglica, glavobolja i mučnina. Nije prijavljen nijedan ozbiljan štetni događaj, niti produljenje QTc-interval. Podaci prikupljeni tijekom postmarketinškog praćenja odgovaraju podacima prijavljenim u kliničkim ispitivanjima.

Kritička procjena učinka višestrukih doza bilastina (100 mg x 4 dana) na repolarizaciju klijetki u sveobuhvatnom ukriženom ispitivanju („thorough QT/QTc cross-over study“), provedenom na 30 zdravih dobrovoljaca, nije pokazala značajno produljenje QTc-interval.

Nema podataka o predoziranju u djece.

U slučaju predoziranja preporučuje se simptomatsko i potporno liječenje.

Nema poznatoga specifičnog antidota za bilastin.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Antihistaminici za sustavnu primjenu, ostali antihistaminici za sustavnu primjenu, ATK oznaka: R06AX29.

Mehanizam djelovanja

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

Bilastin je inhibirao histaminom inducirane kožne urtike i eflorescencije tijekom 24 sata nakon jednokratno primijenjenih doza.

Klinička djelotvornost i sigurnost

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, svrbeža i začepljenja nosa, te svrbeža, suzenja i crvenila očiju. Bilastinom su se simptomi učinkovito nadzirali tijekom 24 sata.

U dva klinička ispitivanja provedena u bolesnika s kroničnom idiopatskom urtikarijom, bilastin se u dozi od 20 mg jedanput na dan tijekom 28 dana pokazao učinkovitim u ublažavanju jačine svrbeža, u smanjenju broja i veličine urtika te u ublažavanju osjećaja neugode bolesnika zbog urtikarije. Bolesnici su bolje spavali, a poboljšala im se i kvaliteta života.

U kliničkim ispitivanjima bilastina nije uočeno klinički značajno produljenje QTc-intervalu, niti su zamijećeni drugi kardiovaskularni učinci, čak ni pri dozama od 200 mg na dan (10 puta veće od kliničke doze) tijekom 7 dana u 9 ispitanika, a ni pri istodobnoj primjeni s inhibitorima P-glikoproteina, poput ketokonazola (24 ispitanika) i eritromicina (24 ispitanika). Uz to, provedeno je i temeljito ispitivanje QT-intervalu u 30 dobrovoljaca.

U kontroliranim kliničkim ispitivanjima bilastina u preporučenoj dozi od 20 mg jedanput na dan, njegov sigurnosni profil za središnji živčani sustav bio je sličan onomu pri uzimanju placeba, a incidencija somnolencije nije se statistički razlikovala od one pri uzimanju placeba. Bilastin u dozama do 40 mg svaki dan nije u kliničkim ispitivanjima utjecao na psihomotorne sposobnosti niti na sposobnost upravljanja vozilima, mjerene standardnim vozačkim testovima.

U starijih bolesnika (≥ 65 godina) uključenih u ispitivanja II. i III. faze nisu zamijećene razlike u djelotvornosti ili sigurnosti u odnosu na mlađe bolesnike. Rezultati postmarketinškog ispitivanja u 146 starijih bolesnika nisu pokazali razliku sigurnosnog profila u odnosu na odraslu populaciju.

Pedijatrijska populacija

U klinički razvoj lijeka bili su uključeni adolescenti (u dobi od 12 do 17 godina). Tijekom kliničkih ispitivanja bilastin je primilo 128 adolescenata (81 u dvostruko slijepim ispitivanjima primjene kod alergijskog rinokonjunktivitisa). Daljnjih 116 adolescenata bilo je randomizirano u skupine koje su primale ili aktivni komparator ili placebo. Nisu opažene razlike u djelotvornosti i sigurnosti između odraslih i adolescenata.

Prema smjernicama, dokazana djelotvornost u odraslih i adolescenata može se ekstrapolirati na djecu jer je dokazano da je sistemska izloženost 10 mg bilastina u djece u dobi od 6 do 11 godina tjelesne težine od najmanje 20 kg jednaka izloženosti 20 mg bilastina u odraslih (vidjeti dio 5.2). Smatra se da je za ovaj lijek ekstrapolacija podataka za odrasle na adolescente primjerena jer je patofiziologija alergijskog rinokonjunktivitisa i urtikarije ista u svim dobnim skupinama.

U 12-tjednom kontroliranom kliničkom ispitivanju u djece u dobi od 2 do 11 godina (ukupno 509 djece, 260 liječene bilastinom 10 mg: 58 u dobi od 2 do <6 godina, 105 u dobi od 6 do <9 godina i 97 u dobi od 9 do <12 godina te 249 liječene placebom: 58 u dobi od 2 do <6 godina, 95 u dobi od 6 do <9 godina i 96 u dobi od 9 do <12 godina), pri preporučenoj pedijatrijskoj dozi od 10 mg jednom dnevno, sigurnosni profil bilastina (n=260) bio je sličan profilu placeba (n=249), a nuspojave na lijek opažene su u 5,8% bolesnika koji su uzimali bilastin 10 mg i 8,0% bolesnika koji su uzimali placebo. Tijekom ovog ispitivanja, na Pedijatrijskom upitniku o spavanju (engl. *Paediatric Sleep Questionnaire*) pokazalo se blago sniženje rezultata za somnolenciju i sedaciju i uz

bilastin 10 mg i uz placebo, bez statistički značajnih razlika između terapijskih skupna. U ove djece u dobi od 2 do 11 godina nisu opažene značajne razlike u QTc intervalu nakon 10 mg bilastina dnevno u usporedbi s placebo. Upitnici o kvaliteti života specifični za djecu s alergijskim rinokonjunktivitisom ili kroničnom urtikarijom pokazali su općenito povećanje rezultata tijekom 12 tjedana, bez statistički značajne razlike između skupina koje su primale bilastin odnosno placebo. Ukupna populacija od 509 djece obuhvatila je: 479 ispitanika s alergijskim rinokonjunktivitisom i 30 ispitanika s dijagnozom kronične urtikarije. Bilastin je primalo 260 djece, njih 252 (96,9%) zbog alergijskog rinokonjunktivitisa i 8 (3,1%) zbog kronične urtikarije. Za usporedbu, 249 djece primalo je placebo, 227 (91,2%) zbog alergijskog rinokonjunktivitisa i 22 (8,8%) zbog kronične urtikarije.

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja bilastina u svim podskupinama pedijatrijske populacije mlađe od 2 godine (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Bilastin se brzo apsorbira nakon oralne primjene, a maksimalna koncentracija u plazmi postiže se za oko 1,3 sata. Nakupljanje nije zamijećeno. Srednja vrijednost oralne bioraspodivnosti bilastina je 61%.

Distribucija

Ispitivanja *in vitro* i *in vivo* pokazala su da je bilastin supstrat P-glikoproteina (vidjeti dio 4.5. Interakcija s ketokonazolom, eritromicinom i diltiazemom) i OATP-a (vidjeti dio 4.5. Interakcija sa sokom od grejpa). Ne čini se da je bilastin supstrat prijenosnika BCRP ili bubrežnih prijenosnika OCT2, OAT1 i OAT3. Na temelju ispitivanja *in vitro*, ne očekuje se da bilastin inhibira sljedeće prijenosnike u sustavnoj cirkulaciji: P-gp, MRP2, BCRP, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, OATP2B1, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2 i Ntcp, jer je zamijećena posve blaga inhibicija P-gp-a, OATP2B1 i OCT1, s procijenjenom $IC_{50} \geq 300 \mu M$, koja je znatno veća od izračunate kliničke C_{max} u plazmi, pa te interakcije nisu klinički značajne. Međutim, s obzirom na te rezultate, ne može se isključiti mogućnost da bilastin inhibira prijenosnike prisutne u crijevnoj sluznici, npr. P-glikoprotein.

Pri terapijskim dozama 84 do 90% bilastina veže se na proteine plazme.

Biotransformacija

Bilastin nije inducirao ni inhibirao aktivnost izoenzima CYP450 u ispitivanjima *in vitro*.

Eliminacija

U ispitivanju masene ravnoteže provedenom među zdravim dobrovoljcima, nakon primjene jednokratne doze od 20 mg ^{14}C -bilastina, gotovo 95% primijenjene doze nađeno je u urinu (28,3%) i u fecesu (66,5%) u obliku nepromijenjenog bilastina, što potvrđuje da se bilastin u čovjeka uglavnom ne metabolizira. Srednja vrijednost poluvremena eliminacije u zdravih dobrovoljaca bila je 14,5 sati.

Linearnost/nelinearnost

Bilastin pokazuje linearnu farmakokinetiku u ispitivanim dozama (5 do 220 mg), s malom interindividualnom varijabilnošću.

Oštećena funkcija bubrega

U ispitivanju s osobama s oštećenom funkcijom bubrega, srednja (SD) $AUC_{0-\infty}$ u ispitanika s urednom funkcijom bubrega (glomerularna filtracija (GFR): $> 80 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) porasla je sa 737,4 ($\pm 260,8$) ngxh/ml na: 967,4 ($\pm 140,2$) ngxh/ml u ispitanika s blago oštećenom funkcijom bubrega (GFR: 50-80 ml/min/1,73 m²), na 1384,2 ($\pm 263,23$) ngxh/ml u ispitanika s umjereno oštećenom funkcijom bubrega (GFR: 30 - $< 50 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), te na 1708,5 ($\pm 699,0$) ngxh/ml u onih s teško oštećenom funkcijom bubrega (GFR: $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$).

Srednje (SD) poluvrijeme bilastina iznosilo je 9,3 h (\pm 2,8) u ispitanika s urednom funkcijom bubrega, 15,1 h (\pm 7,7) u ispitanika s blago oštećenom funkcijom, 10,5 h (\pm 2,3) u ispitanika s umjereno oštećenom funkcijom, te 18,4 h (\pm 11,4) kod onih s teško oštećenom funkcijom bubrega. Izlučivanje bilastina u urin je potpuno nakon 48 do 72 sata kod svih ispitanika. Ne očekuje se da bi te farmakokinetičke promjene imale klinički značajan učinak na sigurnost primjene bilastina, jer su njegove razine u plazmi bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega i dalje unutar sigurnosnog raspona za bilastin.

Oštećena funkcija jetre

Nema farmakokinetičkih podataka za bolesnike s oštećenom funkcijom jetre. Bilastin se u čovjeka ne metabolizira. Budući da rezultati ispitivanja u osoba s oštećenom funkcijom bubrega pokazuju da je uklanjanje putem bubrega glavni način eliminacije, očekuje se da izlučivanje putem žuči samo neznatno sudjeluje u eliminaciji bilastina. Ne očekuje se da promjene u funkciji jetre klinički značajno utječu na farmakokinetiku bilastina.

Starije osobe

Dostupni su samo ograničeni farmakokinetički podaci o ispitanicima starijima od 65 godina. Nisu primijećene statistički značajne razlike u farmakokinetici bilastina kod osoba starijih od 65 godina u odnosu na odraslu populaciju starosti između 18 i 35 godina.

Pedijatrijska populacija

Nisu dostupni farmakokinetički podaci za adolescente (od 12 do 17 godina) jer se smatra da nije primjerena ekstrapolacija iz podataka za odrasle.

Farmakokinetički podaci u djece dobiveni su u farmakokinetičkom ispitivanju faze II koje je uključilo 31 dijete u dobi od 4 do 11 godina s alergijskim rinokonjunktivitisom ili kroničnom urtikarijom, koji su jednom dnevno primali bilastin od 10 mg u raspadljivoj tableti za usta.

Farmakokinetička analiza podataka o koncentraciji u plazmi pokazala je da pedijatrijska doza bilastina od 10 mg jednom dnevno dovodi do jednake sistemske izloženosti kakva je opažena u odraslih i adolescenata nakon doze od 20 mg, jer srednja vrijednost AUC-a iznosi 1014 ng x hr/ml u djece u dobi od 6 do 11 godina. Ovi su rezultati bili znatno niži od granične vrijednosti za sigurnost temeljene na dozi od 80 mg jednom dnevno u odraslih u skladu sa sigurnosnim profilom lijeka. Ovi su rezultati potvrdili da je odabir bilastina u dozi od 10 mg kroz usta jednom dnevno odgovarajuća terapijska doza za pedijatrijsku populaciju u dobi od 6 do 11 godina i tjelesne težine od najmanje 20 kg.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci o bilastinu ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti i kancerogenosti.

U ispitivanjima reproduktivne toksičnosti učinci bilastina na plod (gubici prije i nakon implantacije u štakora i nepotpuno okoštavanje kostiju lubanje, sternebra i udova u kunića) uočeni su samo pri dozama koje izazivaju maternalnu toksičnost. Razine izloženosti pri NOAEL-u dovoljno su veće (>30 puta) u odnosu na izloženost ljudi pri preporučenoj terapijskoj dozi.

U ispitivanju o dojenju, bilastin je identificiran u mlijeku štakora u laktaciji kojima je primijenjena jednostruka oralna doza (20 mg/kg). Koncentracije bilastina u mlijeku bile su otprilike jednake polovici koncentracija u majčinoj plazmi. Nije poznata važnost tih rezultata za ljude.

U ispitivanju plodnosti u štakora, bilastin primijenjen u oralnim dozama do 1000 mg/kg/dan nije imao učinaka na ženske ni na muške reproduktivne organe. Nije bilo učinaka na indekse parenja, plodnosti ni trudnoće.

Kao što je pokazalo ispitivanje distribucije u štakora, provedeno određivanjem koncentracija lijeka autoradiografijom, bilastin se ne nakuplja u središnjem živčanom sustavu.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

manitol (E 421)
celuloza, mikrokristalična
natrijev škroboglikolat
magnezijev aluminometasilikat
magnezijev stearat
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

30 mjeseci

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

PVC/PVdC-aluminijski blister ili OPA-Al-PVC/Al blister pakiran u kutijeartone kojei sadrže 10, 20, 30, 50 i 100 tableta. Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Alfred E. Tiefenbacher GmbH & Co. KG
Van-der-Smissen-Str. 1
22767 Hamburg
Njemačka

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-916742108

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 27.04.2022.
Datum posljednje obnove odobrenja: /

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

/-