

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Nixar 20 mg raspadljive tablete za usta

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna raspadljiva tableta za usta sadrži 20 mg bilastina.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom: jedna raspadljiva tableta za usta sadrži 0,0030 mg etanola.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Raspadljiva tableta za usta.

Bijele, okrugle, plosnate tablete s utisnutom oznakom „20“ na jednoj strani i promjera 8 mm.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Simptomatsko liječenje alergijskog rinokonjunktivitisa (sezonskog i cjelogodišnjeg) i urtikarije. Nixar 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 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

Nije potrebna prilagodba doze u starijih bolesnika (vidjeti dijelove 5.1 i 5.2).

Oštećenje funkcije bubrega

Ispitivanja provedena kod odraslih s posebnim rizikom (bolesnici s oštećenom funkcijom bubrega) ukazuju da nije potrebna prilagodba doze bilastina u odraslih (vidjeti dio 5.2.).

Oštećenje funkcije jetre

Nema kliničkih iskustava u odraslih bolesnika s oštećenom funkcijom jetre. Međutim, budući da se bilastin ne metabolizira i uklanja se nepromijenjen urinom i fecesom, ne očekuje se da bi oštećena funkcija jetre povećala sistemsku izloženost iznad granica sigurnosti u odraslih bolesnika. Stoga nije potrebna prilagodba doze u odraslih bolesnika s oštećenom funkcijom jetre (vidjeti dio 5.2.).

Pedijatrijska populacija

- Djeca u dobi od 6 do 11 godina i tjelesne težine najmanje 20 kg
Bilastin 10 mg raspadljive tablete za usta i bilastin 2,5 mg/ml oralna otopina su prikladni za primjenu kod ove populacije.
- Djeca mlađa od 6 godina i 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 uzimati u toj dobnoj skupini.

Sigurnost i djelotvornost bilastina u djece s oštećenom funkcijom bubrega i jetre još nisu ustanovljene.

Način primjene

Kroz usta.

Raspadljiva tableta za usta se stavlja u usta gdje će se brzo otopiti u slini, tako da se može lako progutati.

Alternativno, raspadljiva tableta za usta se može otopiti u vodi prije primjene. Ne smije se koristiti sok od grejpa ili bilo koji drugi voćni sok za otapanje (vidjeti dio 4.5.).

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 primjene bilastina u djece mlađe od 2 godine nisu ustanovljene, a u djece u dobi od 2 do 5 godina ima malo kliničkog iskustva, stoga se bilastin ne smije uzimati u tim dobnim skupinama.

U bolesnika s umjereno ili teško oštećenom funkcijom bubrega pri istodobnoj primjeni bilastina s inhibitorima P-glikoproteina, poput ketokonazola, eritromicina, ciklosporina, ritonavira ili 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.

Pomoćne tvari

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

Ovaj lijek sadrži 0,0030 mg alkohola (etanola) u svakoj raspadljivoj tableti za usta što odgovara 1,6 mg/100 g (0,0016% w/w). Količina alkohola u jednoj raspadljivoj tableti za usta težine 185 mg odgovara količini koja se nalazi u manje od 1 ml piva ili 1 ml vina.

Mala količina alkohola prisutna u ovom lijeku neće imati nikakav zamjetan učinak.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih i navedena su u nastavku teksta.

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 proizvođačima i voću. 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 jedanput dnevno s ketokonazolom 400 mg jedanput 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 prijenosnicima za izbacivanje, 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 jedanput dnevno i diltiazema 60 mg jedanput dnevno C_{max} bilastina se povećao za 50%. Taj se učinak može objasniti interakcijom s crijevnim prijenosnicima za izbacivanje (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 jedanput dnevno bile su slične onima nakon uzimanja alkohola istodobno s placebom.

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

Pedijatrijska populacija

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih. Obzirom da nema kliničkog iskustva vezano na interakcije bilastina s drugim lijekovima, hranom ili voćnim sokovima u djece, rezultati dobiveni u ispitivanjima interakcija u odraslih trebaju sada biti uzeti u obzir kada se bilastin propisuje djeci. Nema kliničkih podataka u djece na osnovu kojih bi se navelo da li promjene AUC-a ili C_{max} -a zbog interakcija utječu 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 pokazala su reproduktivnu toksičnost, ali ti su učinci bili prisutni samo pri izloženosti koje se smatraju dovoljno veće od maksimalne izloženosti u ljudi, što ukazuje na to da ti učinci nisu važni za kliničku primjenu (vidjeti dio 5.3.). Kao mjera opreza, preporučuje se izbjegavati primjenu lijeka Nixar 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 prekinuti liječenje/suzdržati se od liječenja lijekom Nixar 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 kod odraslih pokazalo je da doza od 20 mg nije utjecala na tu sposobnost. Međutim, obzirom da postoje individualne razlike u

odgovoru na lijek, bolesnike treba savjetovati da ne upravljaju vozilima ili rade sa strojevima dok ne utvrde kakav je njihov odgovor na bilastin.

4.8. Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila u odraslih i adolescenata

Učestalost štetnih događaja koji su se javili u odraslih i adolescentnih bolesnika s alergijskim rinokonjunktivitisom ili kroničnom idiopatskom urtikarijom koji su uzimali 20 mg bilastina u kliničkim ispitivanjima bila je usporediva s njihovom učestalošću 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 adolescentnih 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 rinokonjunktivitisa 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 popis 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			
<i>Infekcije i infestacije</i>				
Manje često	Oralni herpes	2 (0,12%)	2 (0,08%)	0 (0,0%)
<i>Poremećaji metabolizma i prehrane</i>				
Manje često	Pojačan apetit	10 (0,59%)	11 (0,44%)	7 (0,51%)
<i>Psihijatrijski poremećaji</i>				
Manje često	Tjeskoba	6 (0,35%)	8 (0,32%)	0 (0,0%)
	Nesanica	2 (0,12%)	4 (0,16%)	0 (0,0%)
<i>Poremećaji živčanog sustava</i>				
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%)
<i>Poremećaji uha i labirinta</i>				
Manje često	Tinitus	2 (0,12%)	2 (0,08%)	0 (0,0%)
	Vrtoglavica	3 (0,18%)	3 (0,12%)	0 (0,0%)

Organski sustav		Bilastin 20 mg N=1697	Bilastin u svim dozama N=2525	Placebo N=1362
Učestalost	Nuspojava			
<i>Srčani poremećaji</i>				
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%)
<i>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsta</i>				
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	3 (0,18%)	6 (0,24%)	4 (0,29%)
<i>Poremećaji probavnog sustava</i>				
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%)
	Proljevanje	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>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>				
Manje često	Pruritus	2 (0,12%)	4 (0,16%)	2 (0,15%)
<i>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</i>				
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%)
<i>Pretrage</i>				
Manje često	Povišena vrijednost gama-glutamil transferaze	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 anafilaksija, angioedem, dispneja, osip, lokalizirani edemi/lokalno oticanje)

i eritem) i povraćanje zabilježeni su nakon stavljanja lijeka u promet.

Opis odabranih nuspojava u odraslih i adolescentnih bolesnika

Somnolencija, glavobolja, omaglica i umor su bili opaženi u bolesnika liječenih bilastinom 20 mg ili placebo. Njihova učestalost u skupini na bilastinu 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 učestalost, tip i težina nuspojava u adolescenata (od 12 do 17 godina) bile su iste kao i u odraslih. Podaci prikupljeni u ovoj populaciji (adolescenti) tijekom razdoblja nakon stavljanja lijeka u promet potvrđuju opažanja iz kliničkih ispitivanja.

Postotak djece (2-11 godina) koja su prijavila štetne događaje tijekom liječenja bilastinom 10 mg za alergijski rinokonjunktivitis ili kroničnu idiopatsku urtikariju, tijekom kontroliranog kliničkog ispitivanja u trajanju od 12 tjedana, bio je usporediv s postotkom bolesnika koji su dobivali placebo (68,5% u odnosu na 67,5%).

Povezani štetni događaji, najčešće prijavljeni od 291 djece (2-11 godina) koja su tijekom kliničkih ispitivanja (#260 djece izloženo u kliničkom ispitivanju sigurnosti, 31 dijete izloženo u farmakokinetičkom ispitivanju) primala bilastin (u obliku raspadljive tablete za usta) bili su glavobolja, alergijski konjunktivitis, rinitis i abdominalna bol. Ti povezani štetni događaji su se pojavili s usporedivom učestalošću u 249 bolesnika koji su dobivali placebo.

Tablični popis nuspojava u pedijatrijskoj populaciji

Štetni događaji za koje je barem moguća povezanost s bilastinom i koji su prijavljeni u više od 0,1% djece (od 2 do 11 godina) koja su primala bilastin tijekom kliničkog razvoja lijeka, prikazani 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 10 mg (n=291) [#]	Placebo (n=249)
Učestalost	Nuspojava		
<i>Infekcije i infestacije</i>			
Često	Rinitis	3 (1,0%)	3 (1,2%)
<i>Poremećaji živčanog sustava</i>			
Često	Glavobolja	6 (2,1%)	3 (1,2%)
Manje često	Omaglica	1 (0,3%)	0 (0,0%)
	Gubitak svijesti	1 (0,3%)	0 (0,0%)
<i>Poremećaji oka</i>			
Često	Alergijski konjunktivitis	4 (1,4%)	5 (2,0%)
Manje često	Iritacija oka	1 (0,3%)	0 (0,0%)
<i>Poremećaji probavnog sustava</i>			

Organski sustav		Bilastin 10 mg (n=291) [#]	Placebo (n=249)
Učestalost	Nuspojava		
Često	Abdominalna bol/bol u gornjem dijelu abdomena	3 (1,0%)	3 (1,2%)
Manje često	Proljevlje	2 (0,7%)	0 (0,0%)
	Mučnina	1 (0,3%)	0 (0,0%)
	Oticanje usnica	1 (0,3%)	0 (0,0%)
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>			
Manje često	Ekcem	1 (0,3%)	0 (0,0%)
	Urtikarija	2 (0,7%)	2 (0,8%)
<i>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</i>			
Manje često	Umor	2 (0,7%)	0 (0,0%)

[#]260 djece izložene u kliničkom ispitivanju sigurnosti, 31 dijete izloženo u farmakokinetičkom ispitivanju

Opis odabranih nuspojava u pedijatrijskog populaciji

Glavobolja, abdominalna bol, alergijski konjunktivitis i rinitis primijećeni su kod djece liječene bilastinom 10 mg odnosno placebo. Učestalost prijava bila je 2,1% u odnosu na 1,2% za glavobolju; 1,0% u odnosu na 1,2% za abdominalnu bol; 1,4% u odnosu na 2,0% za alergijski konjunktivitis i 1,0% u odnosu na 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 traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9. Predoziranje

Informacije o akutnom predoziranju bilastinom dobivene su iz iskustva kliničkih ispitivanja provedenih tijekom razvoja u odraslih i postmarketinškog praćenja. U kliničkim ispitivanjima, nakon primjene bilastina u dozama 10 do 11 puta većima od terapijske doze (220 mg kao jednokratna doza; ili 200 mg/dan tijekom 7 dana) u 26 odraslih zdravih dobrovoljaca, učestalost štetnih događaja nastalih tijekom liječenja bila je dvostruko veća nego na placebo. Najčešće prijavljivane nuspojave bile su omaglica, glavobolja i mučnina. Nije prijavljen nijedan ozbiljan štetni događaj, niti značajno 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 odraslih dobrovoljaca, nije pokazala značajno produljenje QTc-interval.

Nema podataka o predoziranju kod 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

Ispitivanja djelotvornosti i sigurnosti provedene su s formulacijom tableta s kojom su bilastin 20 mg raspadljive tablete pokazale bioekvivalentnost.

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 začepjenja 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 značajno 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

Adolescenti (od 12 do 17 godina) su bili uključeni u klinički razvoj lijeka. 128 adolescenata primalo je bilastin tijekom kliničkih ispitivanja (81 u dvostruko slijepim ispitivanjima kod alergijskog rinokonjunktivitisa). Ostalih 116 adolescenata bili su randomizirani da primaju aktivne komparatore ili placebo. Nije uočena razlika između odraslih i adolescenata u djelotvornosti i sigurnosti.

Prema smjernicama, dokazana djelotvornost u odraslih i adolescenata može se ekstrapolirati na djecu, budući je dokazano da je sistemska izloženost bilastinu u dozi od 10 mg bilastina kod djece od 6 do 11 godina i tjelesne težine najmanje 20 kg ekvivalentna izloženosti bilastinu od 20 mg kod odraslih (vidjeti dio 5.2). Ekstrapolacija iz podataka na odraslima i adolescentima smatra se primjerenom obzirom da je patofiziologija alergijskog konjunktivitisa i urtikarije jednaka u svim dobnim skupinama.

U 12-tjednom kontroliranom kliničkom ispitivanju u djece dobi 2-11 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 i 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), preporučenom pedijatrijskom dozom od 10 mg jedanput dnevno, sigurnosni profil bilastina (n=260) bio je sličan placebo (n=249), s opaženim nuspojavama u 5,8% odnosno 8,0% bolesnika koji su uzimali bilastin od 10 mg odnosno placebo. I bilastin od 10 mg i placebo su tijekom ovog ispitivanja pokazali blago sniženje rezultata pedijatrijskog upitnika o spavanju (eng. *Paediatric Sleep Questionnaire*) vezano za somnolenciju i sedaciju, bez statistički značajnih razlika između liječenih skupina. U te djece u dobi od 2 do 11 godina nisu uočene značajne razlike QTc intervala nakon 10 mg bilastina dnevno u odnosu na placebo. Upitnici o kvaliteti života specifični za djecu s alergijskim rinokonjunktivitisom ili kroničnom urtikarijom pokazali su opći porast bodova tijekom 12 tjedana, bez statistički značajne razlike između skupina na bilastinu i na placebo. Ukupna populacija od 509 djece uključivala je: 479 ispitanika s alergijskim rinokonjunktivitisom i 30 ispitanika kojima je dijagnosticirana kronična urtikarija. 260 djece je dobivalo bilastin, 252 (96,9%) za alergijski rinokonjunktivitis i 8 (3,1%) za kroničnu urtikariju. Analogno tome, 249 djece dobivalo je placebo, 227 (91,2%) za alergijski rinokonjunktivitis i 22 (8,8%) za kroničnu urtikariju.

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

Farmakokinetička svojstva ispitivana su na formulaciji tableta.

Provedene su dvije farmakokinetičke studije na zdravim dobrovoljcima kako bi se usporedile bilastin 20 mg raspadljive tablete za usta i bilastin 20 mg tablete, čime se pokazala bioekvivalentnost ove dvije formulacije.

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 ili eritromicinom“ i „Interakcija s 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 bilastin inhibira sljedeće prijenosnike u sistemskoj 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 sluzici, npr. P-gp. 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 odraslim 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

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

Za osobe starije od 65 godina dostupni su ograničeni farmakokinetički podaci. Nisu primjećene statističke 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 je primjerena ekstrapolacija iz podataka za odrasle. Farmakokinetički podaci za djecu dobiveni su iz farmakokinetičkog ispitivanja faze II u koje je bilo uključeno 31 dijete u dobi od 4 do 11 godina s alergijskim rinokonjunktivitisom ili kroničnom urtikarijom i koja su jedanput dnevno dobivala raspadljivu tabletu za usta bilastina u dozi od 10 mg. Farmakokinetička analiza podataka o koncentraciji u plazmi pokazala je da pedijatrijska doza bilastina od 10 mg jedanput dnevno rezultira sistemskom izloženošću koja je ekvivalentna onoj koja je opažena nakon doze od 20 mg kod odraslih i adolescenata, sa srednjom AUC vrijednošću od 1014 ng x h/ml za djecu od 6 do 11 godina. Ovi rezultati bili su uvelike ispod sigurnosne granice, na osnovu podataka o primjeni 80 mg jedanput dnevno u odraslih, u skladu sa sigurnosnim profilom lijeka. Ovi su rezultati potvrdili da je izbor bilastina od 10 mg jedanput dnevno kroz usta prikladna terapijska doza za pedijatrijsku populaciju u dobnoj skupini od 6 do 11 godina i tjelesne težine 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 kancerogenog potencijala.

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 (E421)
umrežena karmelozanatrij
natrijev stearilfumarat
sukraloza (E955)
aroma crnog grožđa (glavne komponente: arapska guma, etil butanoat, triacetin, metil antranilat, etanol, d-limonen, linalool)

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

4 godine

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

OPA/Al/PVC//Al perforirani blisteri s jediničnim dozama koji sadrže 10 x 1, 20 x 1, 30 x 1, 40 x 1 ili 50 x 1 raspadljivih tableta za usta, pakiranih u kartonske kutije.

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

Menarini International Operations Luxembourg S.A.
1, Avenue de la Gare
L-1611 Luksemburg
Luksemburg

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

HR-H-599781528

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 15.02.2023.

Datum posljednje obnove odobrenja: /-

10. **DATUM REVIZIJE TEKSTA**

/-