

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Omarit 20 mg orodispergovateľné tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna orodispergovateľná tableta obsahuje 20 mg bilastínu.

Pomocná látka so známym účinkom: Jedna orodispergovateľná tableta obsahuje 0,0030 mg etanolu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Orodispergovateľná tableta.

Biele okrúhle ploché tablety s vyrytým označením „20“ na jednej strane a s priemerom 8 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Symptomatická liečba alergickej rinokonjunktivitídy (sezónnej a celoročnej) a urtikárie.

Omarit je indikovaný dospelým a dospelievajúcim (12 rokov a viac).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Dospelí a dospelievajúci (12 rokov a viac)

20 mg bilastínu jedenkrát denne na zmiernenie príznakov alergickej rinokonjunktivitídy (sezónnej a celoročnej) a urtikárie.

Tableta sa má užiť jednu hodinu pred alebo dve hodiny po jedle alebo po ovocnom džúze (pozri časť 4.5).

Dĺžka terapie

Terapia alergickej rinokonjunktivitídy má byť obmedzená na dobu expozície alergénom. Terapia sezónnej alergickej rinitídy sa môže ukončiť po vymiznutí príznakov a znovu začať po znovobjavení príznakov. Pri celoročnej alergickej rinitíde sa môže u pacientov navrhnúť kontinuálna liečba počas doby expozície alergénom. Dĺžka terapie žihľavky závisí od typu, dĺžky a priebehu ťažkostí.

Osobitné populácie

Starší ľudia

Nie je potrebná úprava dávkovania u starších ľudí (pozri časti 5.1 a 5.2).

Porucha funkcie obličiek

Štúdie uskutočnené u dospelých v osobitných rizikových skupinách (pacienti s poruchou funkcie obličiek) ukazujú, že nie je potrebné upravovať dávku bilastínu u dospelých (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie pečene

Nie sú žiadne klinické skúsenosti u dospelých pacientov s poruchou funkcie pečene. Vzhľadom na to, že bilastín sa nemetabolizuje a je vylučovaný ako nezmenený močom a stolicou, neočakáva sa, že porucha funkcie pečene zvýši systémovú expozíciu nad bezpečnú hranicu u dospelých pacientov. Preto nie je potrebná úprava dávkovania u pacientov s poruchou funkcie pečene (pozri časť 5.2).

Pediatrická populácia

- Deti vo veku od 6 do 11 rokov s telesnou hmotnosťou najmenej 20 kg
Pre túto populáciu sú vhodné orodispergovateľné tablety s obsahom 10 mg bilastínu alebo perorálny roztok s 2,5 mg/ml bilastínu.
- Deti mladšie ako 6 rokov a s telesnou hmotnosťou menej ako 20 kg
V súčasnosti dostupné údaje sú opísané v častiach 4.4, 4.8, 5.1 a 5.2, ale neumožňujú uviesť odporúčania na dávkovanie. Preto sa bilastín nemá užívať v tejto vekovej skupine.

Bezpečnosť a účinnosť bilastínu u detí s poruchou funkcie obličiek a s poruchou funkcie pečene neboli doteraz stanovené.

Spôsob podávania

Perorálne použitie.

Orodispergovateľná tableta sa vloží do úst, kde sa rýchlo disperguje v slinách, takže sa dá veľmi ľahko prehltnúť.

Orodispergovateľná tableta sa prípadne môže pred podaním dispergovať vo vode. Na dispergáciu sa nemá používať grapefruitová šťava ani iné ovocné šťavy (pozri časť 4.5).

4.3 Kontraindikácie

Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Pediatrická populácia

Účinnosť a bezpečnosť bilastínu u detí do 2 rokov neboli stanovené, a u detí vo veku 2 až 5 rokov je málo klinické skúsenosti, preto sa bilastín v týchto vekových skupinách nemá používať.

Súbežné podávanie bilastínu s inhibítormi P-glykoproteínu, ako sú napr. ketokonazol, erytromycín, cyklosporín, ritonavir alebo diltiazem, môže u pacientov so stredne ťažkou alebo ťažkou poruchou funkcie obličiek zvýšiť plazmatické hladiny bilastínu, a preto aj zvýšenie rizika vzniku nežiaducich účinkov bilastínu. Z tohto dôvodu sa treba vyhnúť súbežnému podávaniu bilastínu a inhibítorov P-glykoproteínu u pacientov so stredne ťažkou alebo ťažkou poruchou funkcie obličiek.

Pomocné látky

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej orodispergovateľnej tablete, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

Tento liek obsahuje 0,0030 mg etanolu (alkohol) v jednej orodispergovateľnej tablete, čo zodpovedá 1,6 mg/100 g (0,0016 % m/m). Množstvo v jednej orodispergovateľnej tablete s hmotnosťou 185 mg zodpovedá menej ako 1 ml piva alebo 1 ml vína.

Malé množstvo alkoholu v tomto lieku nemá žiadny pozorovateľný vplyv.

4.5 Liekové a iné interakcie

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých a sú zhrnuté nižšie.

Interakcie s jedlom: Jedlo značne znižuje perorálnu biologickú dostupnosť bilastínu o 30 %.

Interakcie s grapefruitovou šťavou: Súbežné užívanie bilastínu 20 mg s grapefruitovou šťavou znižuje biologickú dostupnosť bilastínu o 30 %. Tento účinok sa môže tiež vzťahovať na iné ovocné šťavy. Stupeň zníženia biologickej dostupnosti sa môže líšiť v závislosti od výrobcu a druhu ovocia. Mechanizmus tejto interakcie je inhibícia OATP1A2, absorpčný transportér, pre ktorý je bilastín substrátom (pozri časť 5.2). Lieky, ktoré sú substrátmi alebo inhibítormi OATP1A2, ako je ritonavir alebo rifampicín, môžu mať taktiež potenciál znižovať plazmatické koncentrácie bilastínu.

Interakcie s ketokonazolom alebo erytromycínom: Súbežné užívanie bilastínu 20 mg 1-krát denne a ketokonazolu 400 mg 1-krát denne alebo erytromycínu 500 mg 3-krát denne zvyšuje AUC bilastínu dvojnásobne a C_{max} dvojnásobne - trojnásobne. Tieto zmeny môžu byť vysvetlené interakciou s črevnými transportérmi, pretože bilastín je substrátom pre P-glykoproteín a nie je metabolizovaný (pozri časť 5.2). Zdá sa, že tieto zmeny neovplyvňujú bezpečnostný profil bilastínu a ketokonazolu alebo erytromycínu. Iné lieky, ktoré sú substrátmi alebo inhibítormi P-glykoproteínu, ako je cyklosporín, môžu mať taktiež potenciál zvyšovať plazmatické koncentrácie bilastínu.

Interakcie s diltiazemom: Súbežné užívanie 20 mg bilastínu 1-krát denne a 60 mg diltiazemu 1-krát denne zvyšuje C_{max} bilastínu o 50 %. Tento efekt môže byť vysvetlený interakciou s črevnými transportérmi (pozri časť 5.2) a zdá sa, že nemá vplyv na bezpečnostný profil bilastínu.

Interakcie s alkoholom: Psychomotorická výkonnosť po súbežnom užití 20 mg bilastínu 1-krát denne a alkoholu bola podobná ako po užití alkoholu s placebom.

Interakcie s lorazepamom: Súbežné užívanie 20 mg bilastínu 1-krát denne a 3 mg lorazepamu 1-krát denne počas 8 dní nepotencovala tlmivý účinok lorazepamu na CNS.

Pediatrická populácia

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých. Pretože u detí nie sú žiadne klinické skúsenosti týkajúce sa interakcie bilastínu s inými liekmi, jedlom alebo ovocnými džúsami, majú sa v súčasnosti pri predpisovaní bilastínu deťom brať do úvahy výsledky získané z interakčných štúdií u dospelých. K dispozícii nie sú žiadne klinické údaje u detí, ktoré by určovali, či zmeny AUC alebo C_{max} v dôsledku interakcií ovplyvňujú bezpečnostný profil bilastínu.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Neexistujú žiadne alebo len obmedzené údaje o užívaní bilastínu u tehotných žien.

Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu, ale tieto účinky boli len pri expozíciách považovaných za dostatočne prevyšujúce maximálnu expozíciu u ľudí, čo indikuje malý význam pre klinické použitie (pozri časť 5.3). Ako preventívne opatrenie je vhodnejšie vyhnúť sa podávaniu Omaritu 20 mg počas tehotenstva.

Dojčenie

Nebola uskutočnená štúdia, ktorá by skúmala vylučovanie bilastínu do ľudského mlieka. Dostupné farmakokinetické údaje u zvierat preukázali vylučovanie bilastínu do mlieka (pozri časť 5.3).

Rozhodnutie, či pokračovať/prerušiť dojčenie alebo ukončiť liečbu/vyhnúť sa liečbe Omaritom 20 mg sa musí urobiť po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pre matku.

Fertilita

Neexistujú žiadne alebo len obmedzené klinické údaje. Štúdia na potkanoch nepreukázala akýkoľvek negatívny účinok na plodnosť (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Štúdia uskutočnená u dospelých s cieľom posúdiť vplyv bilastínu na schopnosť viesť vozidlá preukázala, že liečba s 20 mg bilastínu neovplyvnila schopnosť viesť vozidlá. Avšak, pretože individuálna odpoveď na liek sa môže líšiť, pacientom sa má odporučiť, aby nevedli vozidlá a neobsluhovali stroje, pokiaľ nezistia svoju vlastnú reakciu na bilastín.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu u dospelých a dospievajúcich pacientov

Výskyt nežiaducich účinkov u dospelých a dospievajúcich pacientov s alergickou rinokonjunktivitídou alebo chronickou idiopatickou urtikáriou, liečených 20 mg bilastínu v klinických skúšaniach bol porovnateľný s pacientmi, ktorí dostávali placebo (12,7 % verzus 12,8 %).

Klinické skúšania II. a III. fázy, uskutočnené počas klinického vývoja, zahŕňali 2 525 u dospelých a dospievajúcich pacientov liečených rôznymi dávkami bilastínu, z ktorých 1 697 dostávalo 20 mg bilastínu. V týchto skúšaniach 1 362 pacientov dostávalo placebo. Najčastejšie hlásené nežiaduce účinky u pacientov liečených 20 mg bilastínu pri indikáciách alergickej rinokonjunktivitídy alebo chronickej idiopatickej urtikárie boli bolesť hlavy, ospalosť, závrat a únava. Tieto nežiaduce účinky sa objavili s porovnateľnou frekvenciou u pacientov užívajúcich placebo.

Súhrn nežiaducich účinkov u dospelých a dospievajúcich pacientov v tabuľke

Nežiaduce účinky, ktoré mali aspoň minimálnu možnú súvislosť s liečbou bilastínom a hlásené u viac ako 0,1 % pacientov liečených 20 mg bilastínu v priebehu klinického vývoja (N = 1 697), sú uvedené v nasledujúcej tabuľke.

Frekvencie sú určené nasledovne:

Veľmi časté ($\geq 1/10$)

Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)Menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$)Zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$)Veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$)

Neznáme (nemožno odhadnúť z dostupných údajov)

Zriedkavé, veľmi zriedkavé a reakcie s neznámou frekvenciou neboli zahrnuté do tabuľky.

Trieda orgánových systémov		Bilastín 20 mg N = 1697	Všetky dávky bilastínu N = 2525	Placebo N = 1362
Frekvencia	Nežiaduca reakcia			
Infekcie a nákazy				
Menej časté	Orálny herpes	2 (0,12 %)	2 (0,08 %)	0 (0,0%)
Poruchy metabolizmu a výživy				
Menej časté	Zvýšenie chuti do jedla	10 (0,59 %)	11 (0,44 %)	7 (0,51%)
Psychické poruchy				
Menej časté	Úzkosť	6 (0,35 %)	8 (0,32 %)	0 (0,0%)
	Nespavosť	2 (0,12 %)	4 (0,16 %)	0 (0,0%)
Poruchy nervového systému				
Časté	Ospalosť	52 (3,06 %)	82 (3,25 %)	39 (2,86%)
	Bolesť hlavy	68 (4,01 %)	90 (3,56 %)	46 (3,38%)
Menej časté	Závrat	14 (0,83 %)	23 (0,91 %)	8 (0,59%)
Poruchy ucha a labyrintu				
Menej časté	Tinnitus	2 (0,12 %)	2 (0,08 %)	0 (0,0%)
	Vertigo	3 (0,18 %)	3 (0,12 %)	0 (0,0%)
Poruchy srdca a srdcovej činnosti				
Menej časté	Blokáda pravého ramienka	4 (0,24 %)	5 (0,20 %)	3 (0,22%)
	Sínusová arytmia	5 (0,30 %)	5 (0,20 %)	1 (0,07%)
	Predĺženie QT intervalu EKG	9 (0,53 %)	10 (0,40 %)	5 (0,37%)
	Iné abnormality EKG	7 (0,41 %)	11 (0,44 %)	2 (0,15%)
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína				
Menej časté	Dyspnoe	2 (0,12 %)	2 (0,08 %)	0 (0,0%)
	Dyskomfort v nose	2 (0,12 %)	2 (0,08 %)	0 (0,0%)
	Sucho v nose	3 (0,18 %)	6 (0,24 %)	4 (0,29%)
Poruchy gastrointestinálneho traktu				
Menej časté	Bolesť v hornej časti brucha	11 (0,65 %)	14 (0,55 %)	6 (0,44%)
	Bolesť brucha	5 (0,30 %)	5 (0,20 %)	4 (0,29%)
	Nevoľnosť	7 (0,41 %)	10 (0,40 %)	14 (1,03%)
	Dyskomfort v žalúdku	3 (0,18 %)	4 (0,16 %)	0 (0,0%)

	Hnačka	4 (0,24 %)	6 (0,24 %)	3 (0,22%)
	Sucho v ústach	2 (0,12 %)	6 (0,24 %)	5 (0,37%)
	Dyspepsia	2 (0,12 %)	4 (0,16 %)	4 (0,29%)
	Gastritída	4 (0,24 %)	4 (0,16 %)	0 (0,0%)
Poruchy kože a podkožného tkaniva				
Menej časté	Pruritus	2 (0,12 %)	4 (0,16 %)	2 (0,15%)
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania				
Menej časté	Únava	14 (0,83 %)	19 (0,75 %)	18 (1,32%)
	Smäd	3 (0,18 %)	4 (0,16 %)	1 (0,07%)
	Zlepšenie predchádzajúceho stavu	2 (0,12 %)	2 (0,08 %)	1 (0,07%)
	Horúčka	2 (0,12 %)	3 (0,12 %)	1 (0,07%)
	Asténia	3 (0,18 %)	4 (0,16 %)	5 (0,37%)
Laboratórne a funkčné vyšetrenia				
Menej časté	Zvýšenie gama-glutamyltransferázy	7 (0,41 %)	8 (0,32 %)	2 (0,15%)
	Zvýšenie alanín aminotransferázy	5 (0,30 %)	5 (0,20 %)	3 (0,22%)
	Zvýšenie aspartát aminotransferázy	3 (0,18 %)	3 (0,12 %)	3 (0,22%)
	Zvýšenie kreatinínu v krvi	2 (0,12 %)	2 (0,08 %)	0 (0,0%)
	Zvýšenie triglyceridov v krvi	2 (0,12 %)	2 (0,08 %)	3 (0,22%)
	Zvýšenie hmotnosti	8 (0,47 %)	12 (0,48 %)	2 (0,15%)

Nežiaduce reakcie s neznámou frekvenciou (častot' sa nedá odhadnúť z dostupných údajov):
Palpitácie, tachykardia, reakcie z precitlivenosti (ako anafylaxia, angioedém, dyspnoe, vyrážka, lokalizovaný edém/lokalizovaný opuch a erytém) a vracanie boli zaznamenané po uvedení lieku na trh.

Popis vybraných nežiaducich reakcií u dospelých a dospievajúcich pacientov

Ospalosť, bolesť hlavy, závrat a únava boli pozorované u pacientov liečených bilastínom 20 mg alebo u pacientov s placebom. Hlásené frekvencie pre bilastín vs placebo boli: 3,06 % vs 2,86 % pre ospalosť; 4,01 % vs 3,38 % pre bolesť hlavy; 0,83 % vs 0,59 % pre závrat a 0,83 % vs 1,32 % pre únavu.

Informácie zozbierané počas postmarketingového sledovania potvrdili bezpečnostný profil pozorovaný počas klinického vývoja.

Súhrn bezpečnostného profilu v pediatrickej populácii

Počas klinického vývoja, frekvencia, typ a závažnosť nežiaducich účinkov u dospievajúcich (od 12 rokov do 17 rokov), boli rovnaké ako u dospelých. Informácie zozbierané k tejto populácii (dospievajúci) počas postmarketingového sledovania potvrdili závery klinických skúšaní. Percento detí (vo veku 2 – 11 rokov), ktoré hlásili nežiaduce udalosti počas 12-týždňového kontrolovaného klinického skúšania liečby alergickej rinokonjunktivitídy alebo chronickej urtikárie

bilastínom v dávke 10 mg, bolo porovnateľné s percentom v skupine s placebom (68,5 % verus 67,5 %).

Nežiaduce udalosti najčastejšie hlásené 291 deťmi vo veku 2 – 11 rokov, liečenými bilastínom vo forme orodispergovateľných tabliet v rámci klinických skúšaní (#260 detí bolo zaradených do klinickej štúdie bezpečnosti, 31 detí do farmakokinetickej štúdie) boli bolesť hlavy, alergická konjunktivitída, rinitída, bolesť brucha. Tieto nežiaduce účinky vznikli s porovnateľnou frekvenciou u 249 pacientov s placebom.

Súhrn nežiaducich účinkov v pediatrickej populácii v tabuľke

Nežiaduce udalosti, ktoré mali aspoň minimálnu možnú súvislosť s bilastínom a boli hlásené u viac ako 0,1 % detí (2 – 11 rokov) dostávajúcich bilastín v priebehu klinického vývoja, sú uvedené v tabuľke nižšie.

Frekvencie sú určené nasledovne:

Veľmi časté ($\geq 1/10$)

Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)

Menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$)

Zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$)

Veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$)

Neznáme (nemožno odhadnúť z dostupných údajov)

Zriedkavé, veľmi zriedkavé a reakcie s neznámou frekvenciou neboli zahrnuté do tabuľky.

Trieda orgánových systémov		Bilastín 10 mg (n = 291)[#]	Placebo (n = 249)
Frekvencia	Nežiaduca reakcia		
Infekcie a nákazy			
Časté	Rinitída	3 (1,0 %)	3 (1,2 %)
Poruchy nervového systému			
Časté	Bolesť hlavy	6 (2,1 %)	3 (1,2 %)
Menej časté	Závrat	1 (0,3 %)	0 (0,0 %)
	Strata vedomia	1 (0,3 %)	0 (0,0 %)
Poruchy oka			
Časté	Alergická konjunktivitída	4 (1,4 %)	5 (2,0 %)
Menej časté	Podráždenie očí	1 (0,3 %)	0 (0,0 %)
Poruchy gastrointestinálneho traktu			
Časté	Bolesť brucha / Bolesť v hornej časti brucha	3 (1,0 %)	3 (1,2 %)
Menej časté	Hnačka	2 (0,7 %)	0 (0,0 %)
	Nevôľnosť	1 (0,3 %)	0 (0,0 %)
	Opuch pier	1 (0,3 %)	0 (0,0 %)
Poruchy kože a podkožného tkaniva			
Menej časté	Ekzém	1 (0,3 %)	0 (0,0 %)
	Urtikária	2 (0,7 %)	2 (0,8 %)
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania			
Menej časté	Únava	2 (0,7 %)	0 (0,0 %)

[#]260 detí exponovaných v bezpečnostnej klinickej štúdiu, 31 detí exponovaných vo farmakokinetickej štúdiu

Popis vybraných nežiaducich účinkov v pediatrickej populácii

Bolesť hlavy, bolesť brucha, alergická konjunktivitída a rinitída boli pozorované u detí liečených bilastínom 10 mg alebo u detí s placebom. Hlásené frekvencie pre bilastín vs placebo boli: 2,1 % vs

1,2 % pre bolesť hlavy, 1,0 % vs 1,2 % pre bolesť brucha, 1,4 % vs 2,0 % pre alergickú konjunktivitídu a 1,0 % vs 1,2 % pre rinitídu.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie **národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#)**.

4.9 Predávkovanie

Informácie týkajúce sa akútneho predávkovania bilastínom sú získané zo skúseností z klinických štúdií uskutočnených počas vývoja bilastínu u dospelých a v postmarketingovom sledovaní. V klinických štúdiách po podaní bilastínu v dávkach 10 – 11 násobku terapeutickú dávku (220 mg ako jedna dávka; alebo 200 mg/deň počas 7 dní) 26 zdravým dospelým dobrovoľníkom bola frekvencia akútnych nežiaducich účinkov dvakrát vyššia ako pri placebe. Najčastejšie hlásené nežiaduce účinky boli závrat, bolesť hlavy a nevoľnosť. Neboli hlásené žiadne závažné nežiaduce účinky a žiadne významné predĺženie QTc intervalu. Informácie zozbierané v postmarketingovom sledovaní sú zhodné s tými, ktoré boli hlásené počas klinických štúdií.

Rozhodujúce zhodnotenie účinku opakovaných dávok (100 mg x 4 dni) bilastínu na ventrikulárnu repolarizáciu v „thorough QT/QTc cross-over“ štúdií zahŕňajúcej 30 zdravých dospelých dobrovoľníkov nepreukázala signifikantné predĺženie QTc.

K dispozícii nie sú žiadne údaje o predávkovaní detí.

V prípade predávkovania sa odporúča symptomatická a podporná liečba.

Nie je známe žiadne špecifické antidotum bilastínu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antihistaminiká na systémové použitie, iné antihistaminiká na systémové použitie, ATC kód: R06AX29.

Mechanizmus účinku

Bilastín je neseďatívny, dlhodobý pôsobiaci antihistamín so selektívnou afinitou k H₁ periférnym receptorom a bez afinity k muskarínovým receptorom.

Bilastín inhibuje histamínom vyvolaný opuch a reakcie začervenania kože po dobu 24 hodín po podaní jednotlivých dávok.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Štúdie účinnosti a bezpečnosti sa uskutočnili s tabletovou formou, s ktorou sa bilastín 20 mg orodispergovateľná tableta preukázala ako bioekvivalentná.

V klinických skúšaniach vykonaných u dospelých a dospievajúcich pacientov s alergickou rinokonjunktivitídou (sezónna alebo celoročná) bol bilastín 20 mg, podávaný raz denne počas 14 – 28 dní, účinný pri zmiernení príznakov ako je kýchanie, výtok z nosa, svrbenie nosa, upchatie nosa, svrbenie očí, slzenie a začervenanie očí. Bilastín účinne ovplyvnil príznaky počas 24 hodín.

V dvoch klinických skúšaniach vykonaných u pacientov s chronickou idiopatickou urtikáriou bol bilastín 20 mg, podávaný jedenkrát denne počas 28 dní, účinný pri zmiernení intenzity svrbenia a počtu a veľkosti opuchov, rovnako ako dyskomfortu pacientov v dôsledku žihľavky. U pacientov došlo k zlepšeniu kvality ich spánku a života.

V klinických skúšaniach s bilastínom, a to aj pri dávkach 200 mg denne (10 násobok klinickej dávky) počas 7 dní u 9 osôb alebo dokonca pri súbežnom podávaní P-glykoproteínových inhibítorov, ako je ketokonazol (24 osôb) a erytromycín (24 osôb), nebolo pozorované žiadne klinicky relevantné predĺženie QTc intervalu alebo akýkoľvek iný kardiovaskulárny účinok. Dodatočne bola vykonaná „thorough QT“ štúdia zahŕňajúca 30 dobrovoľníkov.

V kontrolovaných klinických skúšaniach pri odporúčanej dávke 20 mg jedenkrát denne bol bezpečnostný profil bilastínu týkajúci sa CNS podobný ako pri placebe a výskyt somnolencie sa štatisticky nelíšil od placeba. V klinických štúdiách bilastín v dávkach až do 40 mg denne neovplyvnil psychomotorickú výkonnosť a nemal vplyv na schopnosť viesť vozidlá pri štandardných vodičských testoch.

U starších ľudí (≥ 65 rokov) zahrnutých do štúdií II. a III. fázy sa nepozorovali žiadne rozdiely v účinnosti a bezpečnosti lieku v porovnaní s mladšími pacientmi. Postregistračná štúdia so 146 staršími pacientmi neukázala rozdiely v profile bezpečnosti v porovnaní s dospelou populáciou.

Pediatrická populácia

Dospievajúci (12 rokov až 17 rokov) boli zahrnutí do klinického vývoja. 128 dospievajúcich dostávalo bilastín počas klinických štúdií (81 v dvojito zaslepených štúdiách alergickej rinokonjunktivitídy). Ďalších 116 dospievajúcich bolo randomizovaných do skupín s aktívnym komparátorom alebo placebo. Neboli pozorované žiadne rozdiely v účinnosti a bezpečnosti medzi dospelými a dospievajúcimi.

Dokázaná účinnosť u dospelých a dospievajúcich môže byť podľa usmernení extrapolovaná na deti: systémová expozícia 10 mg bilastínu u detí vo veku od 6 do 11 rokov s telesnou hmotnosťou najmenej 20 kg je ekvivalentná expozícii dospelých 20 mg bilastínu (pozri časť 5.2). Extrapolácia z údajov dospelých a dospievajúcich sa považuje za vhodnú pre tento liek, keďže patofyziológia alergickej rinokonjunktivitídy a urtikárie je rovnaká pre všetky vekové skupiny.

V 12-týždňovom kontrolovanom klinickom skúšaní s deťmi vo veku 2 – 11 rokov (celkom 509 detí, 260 liečených bilastínom 10 mg: 58 vo veku 2 až < 6 rokov, 105 vo veku 6 až < 9 rokov a 97 vo veku 9 až < 12 rokov a 249, ktorým bolo podávané placebo: 58 vo veku 2 až < 6 rokov, 95 vo veku 6 až < 9 rokov a 96 vo veku 9 až < 12 rokov). Pri odporúčanej pediatrickej dávke bilastínu 10 mg raz denne bol bezpečnostný profil bilastínu (n=260) podobný ako placebo (n=249) s výskytom nežiaducich účinkov u 5,8 % a 8,0 % pacientov užívajúcich 10 mg bilastínu a placebo v uvedenom poradí. Bilastín 10 mg a placebo mierne znížili ospalosť a sedatívne skóre v pediatrickom dotazníku o spánku počas tejto štúdie bez významných rozdielov medzi sledovanými skupinami. U detí vo veku 2 – 11 rokov nebol

pozorovaný významný rozdiel v QTc po 10 mg bilastínu v porovnaní s placebom. Dotazník kvality života špecifický pre deti s alergickou rinokonjunktivitídou alebo chronickou urtikáriou ukázal celkové zvýšenie skóre po 12 týždňoch so štatisticky nesignifikantným rozdielom medzi skupinou s bilastínom a placebom. Celková populácia 509 detí zahŕňala: 479 subjektov s alergickou konjunktivitídou a 30 subjektov s diagnózou chronickej urtikárie. 260 detí dostávalo bilastín, 252 (96,9 %) na alergickú rinokonjunktivitídu a 8 (3,1 %) na chronickú urtikáriu. Analogicky 249 detí dostávalo placebo, 227 (91,2 %) na alergickú rinokonjunktivitídu a 22 (8,8 %) na chronickú urtikáriu.

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s bilastínom vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie mladšej ako 2 roky (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetické vlastnosti sa skúmali na tabletovej forme.

Uskutočnili sa dve farmakokinetické štúdie u zdravých dobrovoľníkov na porovnanie bilastínu 20 mg orodispergovateľné tablety a bilastínu 20 mg tablety, ktoré preukázali bioekvivalenciu týchto dvoch liekových foriem.

Absorpcia

Bilastín sa rýchlo absorbuje po perorálnom podaní a dosiahne maximálnu plazmatickú koncentráciu približne po 1,3 hodine. Nepozorovala sa žiadna akumulácia. Priemerná hodnota biologickej dostupnosti perorálne podaného bilastínu je 61 %.

Distribúcia

In vivo a *in vitro* štúdie preukázali, že bilastín je substrátom P-glykoproteínu (pozri časť 4.5 „Interakcie s ketokonazolom, erytromycínom a diltiazemom“) a OATP (Organic Anion-Transporting Polypeptide) (pozri časť 4.5 „Interakcie s grapefruitovou šťavou“).

Zdá sa, že bilastín nie je substrátom BCRP transportérov alebo obličkových transportérov OCT2, OAT1 a OAT3. Na základe *in vitro* štúdií sa nepredpokladá, že bilastín inhibuje nasledujúce transportéry v systémovej cirkulácii: P-glykoproteín, MRP2, BCRP, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, OATP2B1, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2 a NTCP. Len mierny inhibičný účinok bol zistený u P-glykoproteínu, OATP2B1 a OCT1, s odhadovanou $IC_{50} \geq 300 \mu M$, oveľa vyššou ako vypočítaná klinická plazmatická koncentrácia C_{max} , a preto tieto interakcie nebudú klinicky relevantné. Avšak na základe týchto výsledkov nemožno vylúčiť inhibíciu transportérov prítomných v sliznici čreva bilastínom, napr. P-glykoproteínu.

Väzba bilastínu na plazmatické proteíny je 84 – 90 % pri terapeutických dávkach.

Biotransformácia

Bilastín neindukoval alebo neinhiboval aktivitu izoenzýmov CYP450 v *in vitro* štúdiách.

Eliminácia

V štúdií hmotnostnej rovnováhy uskutočnenej u zdravých dospelých dobrovoľníkov po podaní jednotlivej dávky 20 mg ^{14}C -bilastínu, bolo takmer 95 % podanej dávky vylúčené močom (28,3 %) a stolicou (66,5 %) ako nezmenený bilastín, čo potvrdzuje, že bilastín nie je významne

metabolizovaný u ľudí. Priemerný eliminačný polčas vypočítaný u zdravých dobrovoľníkov bol 14,5 hodiny.

Linearita

V študovanom dávkovom rozmedzí (5 mg až 220 mg) má bilastín lineárnu farmakokinetiku s nízkou interindividuálnou variabilitou.

Porucha funkcie obličiek

V štúdiu u pacientov s poruchou funkcie obličiek sa priemerná (\pm SD) AUC_{0-∞} zvýšila z 737,4 (\pm 260,8 ng x h/ml u osôb bez poruchy (GFR: > 80 ml/min/1,73 m²) na: 967,4 (\pm 140,2) ng x h/ml u osôb s ľahkou poruchou (GFR: 50 – 80 ml/min/1,73 m²), 1384,2 (\pm 263,23) ng x h/ml u osôb so stredne ťažkou poruchou (GFR: 30 – < 50 ml/min/1,73 m²), a 1708,5 (\pm 699,0) ng x h/ml u osôb s ťažkou poruchou (GFR: < 30 ml/min/1,73 m²). Priemerný (\pm SD) polčas bilastínu bol 9,3 hodiny (\pm 2,8) u osôb bez poruchy, 15,1 hodiny (\pm 7,7) u osôb s ľahkou poruchou, 10,5 hodiny (\pm 2,3) u osôb so stredne ťažkou poruchou a 18,4 hodiny (\pm 11,4) u osôb s ťažkou poruchou. Vylučovanie bilastínu močom bolo kompletne po 48 – 72 hodinách u všetkých jedincov. Neočakáva sa, že by tieto farmakokinetické zmeny mali klinicky významný vplyv na bezpečnosť bilastínu, pretože plazmatické hladiny bilastínu u pacientov s poruchou funkcie obličiek sú stále v rozmedzí, ktoré je pre bilastín bezpečné.

Porucha funkcie pečene

Nie sú dostupné žiadne farmakokinetické údaje u pacientov s poruchou funkcie pečene. Bilastín sa nemetabolizuje u ľudí. Keďže výsledky štúdie o poruche funkcie obličiek ukazujú, že eliminácia obličkami je hlavnou cestou eliminácie, očakáva sa, že biliárna exkrécia sa iba okrajovo podieľa na eliminácii bilastínu. Nepredpokladá sa, že zmeny pečenejších funkcií majú klinicky relevantný vplyv na farmakokinetiku bilastínu.

Starší ľudia:

K dispozícii je iba obmedzené množstvo farmakokinetických údajov u osôb nad 65 rokov. Nepozorovali sa žiadne štatisticky významné rozdiely s ohľadom na farmakokinetiku bilastínu u starších vo veku viac ako 65 rokov v porovnaní s dospelou populáciou vo veku medzi 18 až 35 rokov.

Pediatrická populácia

Nie sú dostupné žiadne farmakokinetické údaje u dospievajúcich (12 rokov až 17 rokov), nakoľko pre tento liek sa za primerané považovala extrapolácia údajov zistených u dospelých.

Farmakokinetické údaje u detí boli získané z farmakokinetickej štúdie fázy II zahŕňajúcej 31 detí vo veku 4 – 11 rokov s alergickou rinokonjunktivitídou alebo chronickou urtikáriou, ktorým bol podaný raz denne bilastín 10 mg v orodispergovateľnej tablete. Farmakokinetická analýza plazmatických koncentrácií ukázala, že pediatrická dávka bilastínu 10 mg raz denne spôsobila systémovú expozíciu ekvivalentnú tej, ktorá bola pozorovaná po dávke 20 mg u dospelých a dospievajúcich, s priemernou hodnotou AUC 1014 ng x hr/ml pre deti vo veku 6 – 11 rokov. Tieto výsledky boli prevažne pod prahom bezpečnosti stanoveným na základe dávky 80 mg raz denne u dospelých podľa bezpečnostného profilu lieku. Tieto výsledky potvrdili výber bilastínu 10 mg perorálne raz denne ako vhodnú terapeutickú dávku pre deti vo veku 6 až 11 rokov s telesnou hmotnosťou najmenej 20 kg.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje s bilastínom získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity a karcinogénneho potenciálu neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

V štúdiách reprodukčnej toxicity, účinok bilastínu na plod (pre- a post-implentačné straty u potkanov a neúplná osifikácia lebečných kostí, sterna a končatín u králikov) bol pozorovaný len pri toxických dávkach pre matku. Úroveň expozície u NOAEL prevyšuje (> 30-krát) expozíciu u ľudí pri odporúčanej terapeutickej dávke.

V laktačnej štúdií bol bilastín po podaní jednorazovej perorálnej dávky (20 mg/kg) identifikovaný v mlieku dojčiacich potkanov. Koncentrácie bilastínu v mlieku boli približne o polovicu nižšie, ako koncentrácie v plazme matky. Význam uvedených výsledkov pre človeka nie je známy.

V štúdií plodnosti u potkanov, bilastín podávaný perorálne až do dávok 1000 mg/kg/deň nevyvolal žiadny vplyv na samičie a samčie pohlavné orgány. Indexy párenia, plodnosti a tehotenstva neboli ovplyvnené.

Ako je vidieť v štúdií distribúcie u potkanov so stanovením koncentrácie lieku autorádiografiou, bilastín sa neakumuloval v CNS.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

manitol (E421)

sodná soľ kroskarmelózy

stearyl-fumarát sodný

sukralóza (E955)

príchut' červeného hrozna (hlavné zložky: arabská guma, etyl-butykrát, triacetín, metyl-atranilát, etanol, d-limonén, linalol)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

4 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

OPA/Al/PVC//Al perforované blistre s jednotlivými dávkami 10 x 1, 20 x 1, 30 x 1, 40 x 1, 50 x 1 orodispergovateľných tabliet balených v papierových škatuliach.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

24/0144/23-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

06/2023