

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Bilastin STADA 20 mg tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna tableta obsahuje 20 mg bilastínu (ako monohydrát).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta.

Biele tablety okrúhleho tvaru s priemerom 7 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1. Terapeutické indikácie

Symptomatická liečba alergickej rinokonjunktivitídy (sezónnej alebo celoročnej) a urtikárie. Bilastin STADA 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.

Tablety sa majú užívať jednu hodinu pred alebo dve hodiny po jedle alebo po ovocnom džúse (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 znovuobjavení príznakov. Pri celoročnej alergickej rinitíde sa môže u pacientov navrhnuť kontinuálna liečba počas doby expozície alergénom. Dĺžka terapie žihľavky závisí od typu, dĺžky a priebehu ťažkostí.

Iba pre OTC:

Bilastin STADA sa bez odporúčania lekára nesmie užívať dlhšie ako 10 dní.

Osobitné populácie

Starší ľudia

Nie je potrebná úprava dávkovania u starších pacientov (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. Keďže sa bilastín nemetabolizuje a je vylučovaný v nezmenenej forme 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 dospelých 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
Bilastín STADA nie je vhodný na použitie u detí do 12 rokov. Pre deti od 6 do 11 rokov sú k dispozícii iné vhodné liekové formy.

- 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 stanovené.

Spôsob podávania

Perorálne podanie.

Tabletu je potrebné prehltnúť a zapíť vodou. Odporúča sa užiť dennú dávku jednorazovo.

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

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

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť bilastínu u detí do 2 rokov neboli stanovené a u detí vo veku 2 až 5 rokov je k dispozícii málo klinických skúseností, preto sa bilastín v tejto vekovej skupine nemá podávať.

4.5 Liekové a iné interakcie

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

Interakcia s jedlom

Jedlo značne znižuje perorálnu biologickú dostupnosť bilastínu o 30 %.

Interakcia 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, absorpčného transportéra, 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.

Interakcia s ketokonazolom alebo erytromycínom

Súbežné užívanie bilastínu 20 mg jedenkrát denne a ketokonazolu 400 mg jedenkrát denne alebo erytromycínu 500 mg dvakrát denne zvyšuje AUC bilastínu dvojnásobne a C_{max} dvojnásobne.

Tieto zmeny môžu byť vysvetlené interakciou s črevnými efluxnými transportérmi, keďže 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.

Interakcia s diltiazemom

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

Interakcia s alkoholom

Psychomotorická výkonnosť po súbežnom užití 20 mg bilastínu jedenkrát denne a alkoholu bola podobná ako po užití alkoholu s placebom.

Interakcia s lorazepamom

Súbežné užívanie 20 mg bilastínu jedenkrát denne a 3 mg lorazepamu jedenkrát denne počas 8 dní nezosilnila 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

Nie sú k dispozícii alebo je iba obmedzené množstvo údajov o použití bilastínu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách nepreukázali priame alebo nepriame škodlivé účinky z hľadiska reprodukčnej toxicity, pôrodu alebo postnatálneho vývoja (pozri časť 5.3). Ako preventívne opatrenie je vhodnejšie vyhnúť sa užívaniu bilastínu počas gravidity.

Dojčenie

Vylučovanie bilastínu do ľudského mlieka sa neskúmalo. Dostupné farmakokinetické údaje u zvierat preukázali vylučovanie bilastínu do mlieka (pozri časť 5.3). Rozhodnutie, či pokračovať/ukončiť dojčenie alebo ukončiť/prerušiť liečbu bilastínom sa má urobiť po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pre matku.

Fertilita

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

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Štúdia uskutočnená s cieľom posúdiť vplyv bilastínu na schopnosť viesť vozidlá preukázala, že liečba 20 mg bilastínu neovplyvnila schopnosť viesť vozidlá. Keďže však individuálna odpoveď na liek sa môže líšiť, pacientom sa má odporučiť, aby nevedli vozidlá a neobsluhovali stroje, pokiaľ nezistia ako na bilastín reagujú.

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 skúšaníach bol porovnateľný s pacientmi, ktorí dostávali placebo (12,7 % oproti 12,8 %).

Klinické skúšanie II. a III. fázy, uskutočnené počas klinického vývoja, zahŕňali 2 525 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 Frekvencia		Bilastín 20 mg N=1697	Všetky dávky bilastínu N=2525	Placebo N=1362
Infekcie a nákazy				
<i>Menej časté</i>	<i>Orálny herpes</i>	2 (0,12%)	2 (0,08%)	0 (0,0%)
Poruchy metabolizmu a výživy				
<i>Menej časté</i>	<i>Zvýšenie chuti do jedla</i>	10 (0,59 %)	11 (0,44 %)	7 (0,51%)
Psychické poruchy				
<i>Menej časté</i>	<i>Úzkosť</i>	6 (0,35 %)	8 (0,32 %)	0 (0,0 %)
	<i>Nespavosť</i>	2 (0,12 %)	4 (0,16 %)	0 (0,0 %)
Poruchy nervového systému				
<i>Časté</i>	<i>Ospalosť</i>	52 (3,06 %)	82 (3,25 %)	39 (2,86%)
	<i>Bolesť hlavy</i>	68 (4,01 %)	90 (3,56 %)	46 (3,38%)
<i>Menej časté</i>	<i>Závrat</i>	14 (0,83 %)	23 (0,91 %)	8 (0,59%)
Poruchy ucha a labyrintu				
<i>Menej časté</i>	<i>Tinnitus</i>	2 (0,12 %)	2 (0,08 %)	0 (0,0 %)
	<i>Vertigo</i>	3 (0,18 %)	3 (0,12 %)	0 (0,0 %)
Poruchy srdca a srdcovej činnosti				
<i>Menej časté</i>	<i>Blokáda pravého ramienka</i>	4 (0,24 %)	5 (0,20 %)	3 (0,22%)
	<i>Sínusová arytmia</i>	5 (0,30 %)	5 (0,20 %)	1 (0,07%)
	<i>Predĺženie QT intervalu na EKG</i>	9 (0,53 %)	10 (0,40 %)	5 (0,37%)
	<i>Iné abnormálne EKG</i>	7 (0,41 %)	11 (0,44 %)	2 (0,15%)
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína				
<i>Menej časté</i>	<i>Dyspnoe</i>	2 (0,12 %)	2 (0,08 %)	0 (0,0 %)
	<i>Diskomfort v nose</i>	2 (0,12 %)	2 (0,08 %)	0 (0,0 %)
	<i>Sucho v nose</i>	3 (0,18 %)	6 (0,24 %)	4 (0,29%)
Poruchy gastrointestinálneho traktu				

Menej časté	Bolest' v hornej časti brucha	11 (0,65 %)	14 (0,55 %)	6 (0,44%)
	Bolest' brucha	5 (0,30 %)	5 (0,20 %)	4 (0,29%)
	Nevoľnosť	7 (0,41 %)	10 (0,40 %)	14 (1,03%)
	Diskomfort 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 gamaglutamyltransferázy	7 (0,41 %)	8 (0,32 %)	2 (0,15%)
	Zvýšenie alanínaminotransferázy	5 (0,30 %)	5 (0,20 %)	3 (0,22%)
	Zvýšenie aspartátaminotransferázy	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%)

Neznáma frekvencia (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.

Opis 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. Hlásená frekvencia bola 3,06 % s bilastínom oproti 2,86 % s placebom, pre ospalosť; 4,01 % oproti 3,38 % pre bolesť hlavy; 0,83 % oproti 0,59 % pre závrat a 0,83 % oproti 1,32 % pre únavu.

Informácie zozbierané počas sledovania po uvedení lieku na trh potvrdili bezpečnostný profil pozorovaný počas klinického vývoja.

Súhrn bezpečnostného profilu v pediatrickej populácii

Počas klinického vývoja boli frekvencia, typ a závažnosť nežiaducich reakcií u dospievajúcich (od 12 rokov do 17 rokov) rovnaké ako u dospelých. Informácie zozbierané k tejto populácii (dospievajúci) počas sledovania po uvedení lieku na trh potvrdili závery klinických skúšaní.

Percento detí (vo veku 2 – 11 rokov), ktoré hlásili nežiaduce udalosti počas 12-týždňového kontrovaného klinického skúšania liečby alergickej rinokonjunktivitídy alebo chronickej urtikárie bilastínom v dávke 10 mg, bolo porovnateľné s percentom v skupine s placebom (68,5 % oproti 67,5

%).

Nežiaduce udalosti súvisiace s liečbou najčastejšie hlásené u 291 detí (vo veku 2 – 11 rokov) liečených bilastínom (vo forme orodispergovateľných tabliet) v rámci klinických skúšaní (#260 detí bolo zaradených do klinického skúšania bezpečnosti, 31 detí do farmakokinetického skúšania) boli bolesť hlavy, alergická konjunktivitída, rinitída a bolesť brucha. Tieto nežiaduce udalosti vznikli s porovnateľnou frekvenciou u 249 pacientov s placebom.

Súhrn nežiaducich reakcií 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.

Frekvencia je určená 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 Frekvencia		Bilastín 10 mg (n=291) [#]	Placebo (n=249)
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 %)
	Nevoľnosť	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 vystavených expozícii v bezpečnostnej klinickej štúdii, 31 detí vystavených expozícii vo farmakokinetickej štúdii

Opis vybraných nežiaducich reakcií v pediatrickej populácii

Bolesť hlavy, bolesť brucha, alergická konjunktivitída a rinitída boli pozorované u detí liečených bilastínom 10 mg alebo u detí s placebom. Hlásená frekvencia bola 2,1 % oproti 1,2 % pre bolesť hlavy, 1,0 % oproti 1,2 % pre bolesť brucha, 1,4 % oproti 2,0 % pre alergickú konjunktivitídu a 1,0 % oproti 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 na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.**

4.9 Predávkovanie

Informácie týkajúce sa akútneho predávkovania bilastínom sú získané zo skúseností z klinických skúšaní uskutočnených počas vývoja a sledovania po uvedení lieku na trh. V klinických skúšaníach po podaní bilastínu v dávkach 10 – 11 násobku terapeutickú dávku (220 mg ako jednorazová dávka; alebo 200 mg/deň počas 7 dní) 26 zdravým dospelým dobrovoľníkom bola frekvencia nežiaducich účinkov súvisiacich s podaním lieku 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 rámci sledovania po uvedení lieku na trh sú zhodné s tými, ktoré boli hlásené počas klinických skúšaní.

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

K dispozícii nie sú žiadne údaje o predávkovaní u 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 antagonist histamínu 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 jednorazových dávok.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

V klinických skúšaníach vykonaných u dospelých a dospievajúcich pacientov s alergickou rinokonjunktivitídou (sezónna alebo celoročná), bol bilastín v dávke 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 skúšaníach vykonaných u pacientov s chronickou idiopatickou urtikáriou, bol bilastín v dávke 20 mg, podávaný jedenkrát denne počas 28 dní, účinný pri zmiernení intenzity svrbenia a počtu a veľkosti opuchov, rovnako ako diskomfortu pacientov v dôsledku žihľavky. U pacientov došlo k zlepšeniu spánku a kvality ich života.

V klinických skúšaníach 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 podrobná štúdia QT zahŕňajúca 30 dobrovoľníkov.

V kontrolovaných klinických skúšaní 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 skúšaní 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 placebom. 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, keďže systémová expozícia 10 mg bilastínu u detí vo veku od 6 do 11 rokov s telesnou hmotnosťou najmenej 20 kg je ekvivalentná expozícii dospelých pri 20 mg bilastínu (pozri časť 5.2). Extrapolácia údajov získaných u 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 pri placebe ($n=249$) 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 skóre ospalosti a sedácie 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 pri podávaní 10 mg bilastínu denne 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

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 $IC_{50} \geq 300 \mu\text{mol/l}$, 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 štúdiu hmotnostnej rovnováhy uskutočnenej u zdravých dobrovoľníkov po podaní jednorazovej 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 vo vykonanej bioekvivalenčnej štúdiu bol približne 10 hodín.

Linearita

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

Porucha funkcie obličiek

V štúdiu u osôb s poruchou funkcie obličiek sa priemerná (\pm SD) $AUC_{0-\infty}$ zvýšila z 737,4 (\pm 260,8 ng.h/ml u osôb bez poruchy (rýchlosť glomerulárnej filtrácie (GFR): $> 80 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) na: 967,4 (\pm 140,2) ng.h/ml u osôb s miernou poruchou (GFR: 50 - 80 ml/min/1,73 m²), 1 384,2 (\pm 263,23) ng.h/ml u osôb so stredne závažnou poruchou (GFR: 30 - < 50 ml/min/1,73 m²), and 1 708,5 (\pm 699,0) ng.h/ml u osôb so závažnou poruchou (GFR: < 30 ml/min/1,73 m²). Priemerný (SD) polčas bilastínu bol 9,3 hodiny (\pm 2,8) u osôb bez poruchy, 15,1 h (\pm 7,7) u osôb s miernou poruchou, 10,5 hodiny (\pm 2,3) u osôb so stredne závažnou poruchou a 18,4 hodiny (\pm 11,4) u osôb so závažnou poruchou. Vylučovanie bilastínu močom bolo kompletne po 48 -72 hodinách u všetkých osôb. Neočakáva sa, že by tieto farmakokinetické zmeny mali klinicky významný vplyv na bezpečnosť bilastínu, pretože plazmatické koncentrácie 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 pečeneových 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 primeranú považovala extrapolácia údajov zistených u dospelých.

Farmakokinetické údaje u detí boli získané z farmakokinetického 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.h/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 pre bilastín 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, účinkov 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 pri NOAEL (No Observed Adverse Effect Level - hladina bez pozorovaného nepriaznivého účinku) dostatočne prevyšuje (> 30-krát) expozíciu u ľudí pri odporúčanej terapeutickej dávke.

V štúdiu o laktácii bol bilastín po podaní jednorazovej 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 štúdiu plodnosti u potkanov, bilastín podávaný perorálne až do dávok 1 000 mg/kg/deň nevyvolal žiadny vplyv na samičie a samčie pohlavné orgány. Indikátory párenia, plodnosti a tehotenstva neboli ovplyvnené.

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

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

celulóza, mikrokryštalická
krospovidón (typ A)
stearát horečnatý
oxid kremičitý, koloidný bezvodý

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Iba pre OTC:

Liek je dostupný v ALU-ALU blistroch balených v papierových škatuľkách obsahujúcich 10 tabliet.

Iba pre Rx:

Liek je dostupný v ALU-ALU blistroch balených v papierových škatuľkách obsahujúcich 20, 30, 40, 50 alebo 100 tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

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

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Nemecko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

24/0222/22-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 6. septembra 2022

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

03/2024