SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Selbixo 20 mg tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta sadrži 20 mg bilastina (u obliku hidrata).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.
Okrugle bijele tablete promjera 7 mm.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Simptomatsko liječenje alergijskog rinokonjunktivitisa (sezonskog i cjelogodišnjeg) i urtikarije.
Selbixo je indiciran u odraslih i adolescenata (u dobi od 12 ili više godina).

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Odrasli i adolescenti (12 ili više godina)
20 mg bilastina jedanput dnevno za ublažavanje simptoma alergijskog rinokonjunktivitisa (sezonskog i cjelogodišnjeg) i urtikarije.

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

Trajanje liječenja
Kod alergijskog rinitisa liječenje treba ograničiti na razdoblje izloženosti alergenima. Kod sezonskog alergijskog rinitisa liječenje se može prekinuti nakon što se simptomi povuku te ponovno uvesti pri njihovoj ponovnoj pojavi. Bolesnicima s cjelogodišnjim alergijskim rinitisom može se predložiti kontinuirano liječenje tijekom razdoblja izloženosti alergenima. Trajanje liječenja urtikarije ovisi o vrsti, trajanju i tijeku tegoba.

Posebne populacije

Starije osobe
Nije potrebno prilagođavati dozu u starijih bolesnika (vidjeti dijelove 5.1 i 5.2).

Oštećenje bubrežne funkcije
Ispitivanja provedena u skupinama odraslih bolesnika s posebnim rizikom (bolesnici s oštećenjem bubrežne funkcije) ukazuju na to da nije potrebna prilagodba doze bilastina u odraslih (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje jetrene funkcije
Nema kliničkog iskustva u bolesnika s oštećenjem jetrene funkcije. Budući da se bilastin ne metabolizira i u nepromijenjenom obliku izlučuje se mokraćom i fecesom, ne očekuje se da bi oštećenje jetrene funkcije povećalo sistemsku izloženost iznad sigurnosne granice u odraslih bolesnika. Stoga nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s oštećenjem jetrene funkcije (vidjeti dio 5.2).

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

Selbixo nije pogodan za primjenu u djece mlađe od 12 godina. Međutim, dostupni su drugi odgovarajući farmaceutski oblici za djecu u dobi od 6 do 11 godina.

- 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, no nije moguće dati preporuku o doziranju. Stoga se bilastin ne smije primjenjivati u toj dobnoj skupini.

Sigurnost i djelotvornost bilastina u djece s oštećenjem bubrežne i jetrene funkcije nisu ustanovljene.

Način primjene
Kroz usta.
Tableta se mora progutati s vodom. Preporučuje se dnevnu dozu uzeti odjednom.

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

Zabilježeni su slučajevi produljenja QT intervala na elektrokardiogramu u bolesnika koji su uzimali bilastin (vidjeti dijelove 4.8, 4.9 i 5.1). Sumnja se da lijekovi koji uzrokuju produljenje QT/QTc intervala povećavaju rizik od *Torsade de pointes*.

Stoga je potreban oprez pri primjeni bilastina u bolesnika koji su pod povećanim rizikom od pojave QT/QTc-produljenja. Ovo uključuje bolesnike sa srčanom aritmijom u povijesti bolesti; bolesnike s hipokalijemijom, hipomagnezijemijom, hipokalcemijom; bolesnike s poznatim produljenjem QT intervala ili značajnom bradikardijom; bolesnike s istodobnom primjenom drugih lijekova povezanih s produljenjem QT/QTc intervala.

U bolesnika s umjerenim ili teškim oštećenjem bubrežne funkcije istodobna primjena bilastina s inhibitorima P-glikoproteina, kao što su ketokonazol, eritromicin, ciklosporin, ritonavir ili diltiazem, može dovesti do povišenja plazmatskih razina bilastina i tako povećati rizik od nuspojava bilastina. Stoga treba izbjegavati istodobnu primjenu bilastina i inhibitora P-glikoproteina u bolesnika s umjerenim ili teškim oštećenjem bubrežne funkcije.

Pedijatrijska populacija
Djelotvornost i sigurnost bilastina u djece mlađe od 2 godine nisu ustanovljene, a malo je kliničkog iskustva s primjenom u djece u dobi od 2 do 5 godina. Stoga se bilastin ne smije primjenjivati u tim dobnim skupinama.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih i sažeto su prikazana u nastavku.

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

Interakcija sa sokom od grejpa

Pri istodobnom unosu 20 mg bilastina sa sokom od grejpa bioraspoloživost bilastina smanjila se za 30 %. Ovaj učinak mogu imati i drugi voćni sokovi. Stupanj smanjenja bioraspoloživosti može se razlikovati ovisno o proizvođaču i vrsti voćnog soka. Mehanizam u podlozi ove interakcije je inhibicija OATP1A2, prijenosnika za unos tvari čiji je bilastin supstrat (vidjeti dio 5.2). Lijekovi koji su supstrati ili inhibitori OATP1A2, poput ritonavira i rifampicina, također mogu sniziti koncentracije bilastina u plazmi.

Interakcija s ketokonazolom ili eritromicinom
Istodobna primjena bilastina u dozi od 20 mg jedanput na dan i ketokonazola u dozi od 400 mg jedanput na dan ili eritromicina u dozi od 500 mg dvaput na dan dovela je do dvostrukog povećanja AUC-a te dvostrukog do trostrukog povećanja C_{max} bilastina. Te se promjene mogu objasniti interakcijom s crijevnim efluksnim prijenosnicima jer je bilastin supstrat P-gp-a i ne metabolizira se (vidjeti dio 5.2). Čini se da te promjene ne utječu na sigurnosne profile bilastina, ketokonazola i eritromicina. Drugi lijekovi koji su supstrati ili inhibitori P-gp-a, poput ciklosporina, također bi mogli povisiti koncentracije bilastina u plazmi.

Interakcija s diltiazemom
Istodobna primjena bilastina u dozi od 20 mg jedanput na dan i diltiazema u dozi od 60 mg jedanput na dan dovela je do povećanja C_{max} bilastina za 50 %. Taj se učinak može objasniti interakcijom s crijevnim efluksnim prijenosnicima (vidjeti dio 5.2), a čini se da ne utječe na sigurnosni profil bilastina.

Interakcija s alkoholom
Psihomotoričke sposobnosti nakon istodobnog unosa alkohola i bilastina u dozi od 20 mg jedanput na dan bile su slične onima opaženima nakon unosa alkohola i placeba.

Interakcija s lorazepamom
Istodobna primjena bilastina u dozi od 20 mg jedanput na dan i lorazepama u dozi od 3 mg jedanput na dan tijekom 8 dana nije pojačala depresorske učinke lorazepama na SŽS.

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, kod propisivanja bilastina djeci trenutno treba uzeti u obzir rezultate dobivene u ispitivanjima interakcija u odraslih. Nema kliničkih podataka u djece na temelju kojih bi se moglo ustvrditi da promjene vrijednosti AUC-a ili C_{max} izazvane interakcijama 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 ne ukazuju na izravne ni neizravne štetne učinke na reprodukciju, okot i postnatalni razvoj (vidjeti dio 5.3). Kao mjera opreza preporučuje se izbjegavati primjenu bilastina tijekom trudnoće.

Dojenje
Izlučivanje bilastina u mlijeko nije se ispitivalo u ljudi. Dostupni farmakokinetički podaci u životinja pokazali su da se bilastin izlučuje u mlijeko (vidjeti dio 5.3). Uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja bilastinom za majku, potrebno je donijeti odluku o tome hoće li se nastaviti/prekinuti dojenje ili prekinuti liječenje/suzdržati se od liječenja bilastinom.

Plodnost
Nema kliničkih podataka ili su ograničeni. Jedno ispitivanje na štakorima nije ukazalo ni na kakav negativan učinak na plodnost (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Jedno ispitivanje provedeno u odraslih radi ocjene učinaka bilastina na sposobnost upravljanja vozilima pokazalo je da liječenje dozom od 20 mg ne utječe na tu sposobnost. Međutim, budući da se individualni odgovori na lijek mogu razlikovati, bolesnicima treba savjetovati da ne upravljaju vozilima i ne rade sa strojevima dok ne utvrde kakav je njihov odgovor na bilastin.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila u odraslih i adolescentnih bolesnika

Incidencija nuspojava koje su se javile u odraslih i adolescentnih bolesnika s alergijskim rinokonjunktivitisom ili kroničnom idiopatskom urtikarijom liječenih bilastinom u dozi od 20 mg u kliničkim ispitivanjima bila je usporediva s incidencijom u bolesnika koji su primali placebo (12,7 % naspram 12,8 %).

U klinička ispitivanja faze II i III provedena tijekom kliničkog razvoja bilo je uključeno 2525 odraslih i adolescentnih bolesnika liječenih različitim dozama bilastina, pri čemu je njih 1697 primalo bilastin u dozi od 20 mg. U tim su ispitivanjima 1362 bolesnika primala placebo. Najčešće nuspojave prijavljene u bolesnika koji su primali bilastin u dozi od 20 mg za liječenje alergijskog rinokonjunktivitisa ili kronične idiopatske urtikarije bile su glavobolja, somnolencija, omaglica i umor. Učestalost tih nuspojava bila je usporediva i u bolesnika koji su primali placebo.

Tablični prikaz nuspojava u odraslih i adolescentnih bolesnika

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

Učestalost je definirana kako slijedi:
vrlo često (≥ 1/10)
često (≥ 1/100 i < 1/10)
manje često (≥ 1/1000 i < 1/100)
rijetko (≥ 1/10 000 i < 1/1000)
vrlo rijetko (<1/10 000)
nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)

Rijetke, vrlo rijetke i nuspojave nepoznate učestalosti nisu uvrštene u tablicu.

Klasifikacija organskih sustava **Učestalost** **Nuspojava**		**Bilastin 20 mg N = 1697**	**Bilastin u svim dozama N = 2525**	**Placebo N = 1362**
Infekcije i infestacije				
Manje često	oralni herpes	2 (0,12 %)	2 (0,08 %)	0 (0,0 %)
Poremećaji metabolizma i prehrane				
Manje često	pojačan tek	10 (0,59 %)	11 (0,44 %)	7 (0,51 %)
Psihijatrijski poremećaji				
Manje često	anksioznost	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 %)

Klasifikacija organskih sustava **Učestalost** **Nuspojava**		**Bilastin 20 mg N = 1697**	**Bilastin u svim dozama N = 2525**	**Placebo N = 1362**
	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 %)
	produljenje QT intervala na elektrokardiogramu*	9 (0,53 %)	10 (0,40 %)	5 (0,37 %)
	ostala odstupanja u nalazima 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 %)
	nelagoda u nosu	2 (0,12 %)	2 (0,08 %)	0 (0,0 %)
	suhoća nosa	3 (0,18 %)	6 (0,24 %)	4 (0,29 %)
Poremećaji probavnog sustava				
Manje često	bol u gornjem dijelu abdomena	11 (0,65 %)	14 (0,55 %)	6 (0,44 %)
	bol 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 postojećeg 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	povišene vrijednosti gama-glutamiltransferaze	7 (0,41 %)	8 (0,32 %)	2 (0,15 %)
	povišene vrijednosti alanin aminotransferaze	5 (0,30 %)	5 (0,20 %)	3 (0,22 %)

Klasifikacija organskih sustava Učestalost	Nuspojava	Bilastin 20 mg N = 1697	Bilastin u svim dozama N = 2525	Placebo N = 1362
	povišene vrijednosti aspartat aminotransferaze	3 (0,18 %)	3 (0,12 %)	3 (0,22 %)
	povišene vrijednosti kreatinina u krvi	2 (0,12 %)	2 (0,08 %)	0 (0,0 %)
	povišene vrijednosti triglicerida u krvi	2 (0,12 %)	2 (0,08 %)	3 (0,22 %)
	povećanje tjelesne težine	8 (0,47 %)	12 (0,48 %)	2 (0,15 %)

*Produljeni QT interval na elektrokardiogramu također je prijavljen nakon stavljanja lijeka u promet.

Nepoznata učestalost (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)
Palpitacije, tahikardija, reakcije preosjetljivosti (kao što su anafilaksija, angioedem, dispneja, osip, lokalizirani edem/lokalizirano oticanje i eritem) i povraćanje opaženi su nakon stavljanja lijeka u promet.

Opis odabranih nuspojava u odraslih i adolescentnih bolesnika

Somnolencija, glavobolja, omaglica i umor opaženi su u bolesnika koji su primali bilastin u dozi od 20 mg ili placebo. Prijavljena učestalost uz bilastin u odnosu na placebo iznosila je 3,06 % naspram 2,86% za somnolenciju; 4,01 % naspram 3,38 % za glavobolju; 0,83 % naspram 0,59 % za omaglicu i 0,83 % naspram 1,32 % za umor.

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

Sažetak sigurnosnog profila u pedijatrijskoj populaciji

Tijekom kliničkog razvoja učestalost, vrsta i težina nuspojava u adolescenata (u dobi od 12 do 17 godina) bile su iste kao i u odraslih. Podaci prikupljeni u ovoj populaciji (adolescenti) tijekom praćenja nakon stavljanja lijeka u promet potvrđuju rezultate iz kliničkih ispitivanja.

Postotak djece (u dobi od 2 do 11 godina) koja su prijavila nuspojave nakon liječenja bilastinom u dozi od 10 mg za alergijski rinokonjunktivitis ili kroničnu idiopatsku urtikariju u 12-tjednom kontroliranom kliničkom ispitivanju bio je usporediv s postotkom bolesnika koji su primali placebo (68,5 % naspram 67,5 %).

Najčešće prijavljene nuspojave povezane s bilastinom kod 291djeteta (u dobi od 2 do 11 godina) liječenog bilastinom (u obliku raspadljive tablete za usta) tijekom kliničkih ispitivanja (#260 djece izložene bilastinu u kliničkom ispitivanju sigurnosti, 31 dijete izloženo u ispitivanju farmakokinetike) bile su glavobolja, alergijski konjunktivitis, rinitis i bol u abdomenu. Te povezane nuspojave javile su se s usporedivom učestalošću u 249 bolesnika koji su primali placebo.

Tablični prikaz nuspojava u pedijatrijskoj populaciji

Nuspojave za koje postoji barem moguća povezanost s bilastinom i koje su prijavljene u više od 0,1 % djece (od 2 do 11 godina) liječene bilastinom tijekom kliničkog razvoja lijeka prikazane su u tablici u nastavku.

Učestalost je definirana kako slijedi:
vrlo često (≥ 1/10)
često (≥ 1/100 i < 1/10)
manje često (≥ 1/1000 i < 1/100)
rijetko (≥ 1/10 000 i < 1/1000)

vrlo rijetko (<1/10 000)
nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)

Rijetke, vrlo rijetke i nuspojave nepoznate učestalosti nisu uvrštene u tablicu.

Organski sustav **Učestalost** **Nuspojava**		**Bilastin 10 mg (n = 291)[#]**	**Placebo (n = 249)**
Infekcije i infestacije			
Često	rinitis	3 (1,0 %)	3 (1,2 %)
Poremećaji živčanog sustava			
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 %)
Poremećaji oka			
Često	alergijski konjunktivitis	4 (1,4 %)	5 (2,0 %)
Manje često	iritacija oka	1 (0,3 %)	0 (0,0 %)
Poremećaji probavnog sustava			
Često	bol u abdomenu/bol u gornjem dijelu abdomena	3 (1,0 %)	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	ekcem	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 izložene u kliničkom ispitivanju sigurnosti, 31 dijete izloženo u ispitivanju farmakokinetike.

Opis odabranih nuspojava u pedijatrijskoj populaciji
Glavobolja, bol u abdomenu, alergijski konjunktivitis i rinitis opaženi su u djece koja su primala bilastin u dozi od 10 mg ili placebo. Prijavljena učestalost uz bilastin u odnosu na placebo 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: Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED)
Internetska stranica: www.halmed.hr.

4.9 Predoziranje

Informacije o akutnom predoziranju bilastinom proizlaze iz iskustva iz kliničkih ispitivanja provedenih tijekom razvoja lijeka i praćenja nakon stavljanja lijeka u promet. U kliničkim je ispitivanjima nakon primjene bilastina u dozama 10 - 11 puta većima od terapijske doze (220 mg u jednokratnoj dozi ili 200 mg na dan tijekom 7 dana) u 26 odraslih zdravih dobrovoljaca učestalost

nuspojava koje su se javile tijekom liječenja bila dvostruko veća nego u ispitanika koji su uzimali placebo. Najčešće prijavljene nuspojave bile su omaglica, glavobolja i mučnina. Nije prijavljena nijedna ozbiljna nuspojava ni značajno produljenje QTc intervala. Podaci prikupljeni tijekom praćenja nakon stavljanja lijeka u promet odgovaraju onima prijavljenima u kliničkim ispitivanjima.

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

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 antihistaminik sa selektivnim antagonističkim afinitetom za periferne H_1 receptore i bez afiniteta za muskarinske receptore.

Bilastin je inhibirao histaminom izazvanu pojavu urtika i crvenila na koži tijekom 24 sata nakon jednokratno primijenjenih doza.

Klinička djelotvornost i sigurnost
U kliničkim ispitivanjima u odraslih i adolescentnih bolesnika s alergijskim rinokonjunktivitisom (sezonskim i cjelogodišnjim), bilastin primijenjen u dozi od 20 mg jedanput na dan tijekom 14 - 28 dana pokazao se učinkovitim u ublažavanju simptoma poput kihanja, curenja, svrbeža i začepljenja nosa te svrbeža, suzenja i crvenila očiju. Bilastin je pružio učinkovitu kontrolu simptoma tijekom 24 sata.

U dvama kliničkim ispitivanjima provedenima u bolesnika s kroničnom idiopatskom urtikarijom bilastin primijenjen u dozi od 20 mg jedanput na dan tijekom 28 dana pokazao se učinkovitim u smanjivanju jačine svrbeža te broja i veličine urtika kao i u ublažavanju osjećaja nelagode u bolesnika zbog urtikarije. Bolesnici su bolje spavali, a poboljšala im se i kvaliteta života.

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

U kontroliranim kliničkim ispitivanjima uz primjenu preporučene doze od 20 mg jedanput na dan, profil sigurnosti bilastina za SŽS bio je sličan onomu kod primjene placeba, a incidencija somnolencije nije se statistički razlikovala od one kod primjene placeba. Bilastin u dozama do 40 mg jedanput na dan nije utjecao na psihomotoričke sposobnosti u kliničkim ispitivanjima kao ni na sposobnost upravljanja vozilom u standardnom vozačkom testu.

U starijih bolesnika (≥ 65 godina) uključenih u ispitivanja faze II i III nisu opažene razlike u djelotvornosti ili sigurnosti u odnosu na mlađe bolesnike. Ispitivanje provedeno nakon dobivanja

odobrenja za stavljanje lijeka u promet u 146 starijih bolesnika nije pokazalo nikakve razlike u sigurnosnom profilu u odnosu na odraslu populaciju.

Pedijatrijska populacija

Adolescenti (u dobi od 12 do 17 godina) bili su uključeni u klinički razvoj lijeka. Bilastin je tijekom kliničkih ispitivanja primalo 128 adolescenata (81 u dvostruko slijepim ispitivanjima kod alergijskog rinokonjunktivitisa). Dodatnih 116 adolescenata bilo je randomizirano za primanje aktivnih usporednih lijekova ili placeba. Nije opažena razlika u djelotvornosti i sigurnosti između odraslih osoba i adolescenata.

Prema smjernicama, djelotvornost dokazana u odraslih i adolescenata može se ekstrapolirati na djecu jer je dokazano da je sistemska izloženost bilastinu kod primjene doze od 10 mg u djece u dobi od 6 do 11 godina i tjelesne težine od najmanje 20 kg ekvivalentna izloženosti u odraslih kod primjene doze od 20 mg (vidjeti dio 5.2). Za ovaj se lijek ekstrapolacija podataka dobivenih u odraslih i adolescenata smatra primjerenom s obzirom na to da je patofiziologija alergijskog rinokonjunktivitisa i urtikarije jednaka u svim dobnim skupinama.

U 12-tjednom kontroliranom kliničkom ispitivanju u djece u dobi od 2 do 11 godina (ukupno 509 djece; 260 njih liječeno je bilastinom u dozi od 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, a 249 ih je primalo placebo: 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), uz primjenu preporučene pedijatrijske doze od 10 mg jedanput na dan, sigurnosni profil bilastina (n = 260) bio je sličan placebu (n = 249), uz nuspojave opažene u 5,8 % bolesnika koji su primali bilastin u dozi od 10 mg odnosno 8,0 % bolesnika koji su primali placebo. Tijekom ovog ispitivanja i uz bilastin u dozi od 10 mg i uz placebo zabilježeno je malo smanjenje rezultata za somnolenciju i sedaciju u pedijatrijskom upitniku o spavanju (engl. *Paediatric Sleep Questionnaire*), bez statistički značajnih razlika između liječenih skupina. U te djece u dobi od 2 do 11 godina nisu uočene značajne razlike u QTc intervalu nakon primjene bilastina u dozi od 10 mg na dan u odnosu na placebo. Upitnici o kvaliteti života specifični za djecu s alergijskim rinokonjunktivitisom ili kroničnom urtikarijom pokazali su općenit porast rezultata tijekom 12 tjedana, bez statistički značajne razlike između skupina koje su primale bilastin odnosno placebo. Ukupna populacija od 509 djece uključivala je 479 ispitanika s alergijskim rinokonjunktivitisom i 30 ispitanika kojima je dijagnosticirana kronična urtikarija. Bilastin je primalo 260 djece, od čega 252 (96,9 %) za alergijski rinokonjunktivitis, a 8 (3,1 %) za kroničnu urtikariju. Analogno tome, 249 djece primalo je placebo, od čega 227 (91,2 %) za alergijski rinokonjunktivitis, a 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

Apsorpcija
Bilastin se brzo apsorbira nakon peroralne primjene, a vrijeme do postizanja maksimalne koncentracije u plazmi iznosi približno 1,3 sata. Nije opaženo nakupljanje. Srednja vrijednost oralne bioraspoloživosti bilastina je 61 %.

Distribucija
Ispitivanja *in vitro* i *in vivo* pokazala su da je bilastin supstrat P-gp-a (vidjeti dio 4.5. „Interakcija s ketokonazolom, eritromicinom i diltiazemom“) i OATP-a (vidjeti dio 4.5. „Interakcija sa sokom od grejpa“). Čini se da bilastin nije supstrat prijenosnika BCRP ni bubrežnih prijenosnika OCT2, OAT1 i OAT3. Na temelju ispitivanja *in vitro,* ne očekuje se da će bilastin inhibirati sljedeće prijenosnike u sistemskoj cirkulaciji: P-gp, MRP2, BCRP, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, OATP2B1, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2 i NTCP jer je opažena samo blaga inhibicija P-gp-a, OATP2B1 i OCT1, uz procijenjenu vrijednost $IC_{50} \geq 300$ μM, što je znatno više od izračunate plazmatske vrijednosti C_{max} u kliničkim

uvjetima pa te interakcije neće biti klinički značajne. Međutim, na temelju tih rezultata ne može se isključiti mogućnost da bilastin inhibira prijenosnike prisutne u crijevnoj sluznici, npr. P-gp.

Kod primjene terapijskih doza 84-90 % bilastina veže se za proteine u plazmi.

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

Eliminacija
U ispitivanju masene bilance provedenom u zdravih odraslih dobrovoljaca, nakon primjene jedne doze od 20 mg ^{14}C-bilastina, gotovo 95 % primijenjene doze otkriveno je u mokraći (28,3 %) i fecesu (66,5 %) u obliku nepromijenjenog bilastina, što potvrđuje da se bilastin u ljudi ne metabolizira u značajnoj mjeri. U provedenom ispitivanju bioekvivalencije, srednja vrijednost poluvijeka eliminacije izračunata u zdravih dobrovoljaca iznosila je približno 10 sati.

Linearnost
Bilastin pokazuje linearnu farmakokinetiku u ispitivanom rasponu doza (5 - 220 mg), uz malu interindividualnu varijabilnost.

Oštećenje bubrežne funkcije
U ispitivanju provedenom u ispitanika s oštećenjem bubrežne funkcije, srednji (± SD) $AUC_{0-\infty}$ povećao se sa 737,4 (± 260,8) ng x h/ml u ispitanika bez oštećenja bubrežne funkcije (brzina glomerularne filtracije (GFR) > 80 ml/min/1,73 m^2) na 967,4 (± 140,2) ng x h/ml u ispitanika s blagim oštećenjem (GFR 50-80 ml/min/1,73 m^2), na 1384,2 (± 263,23 ng x h/ml u ispitanika s umjerenim oštećenjem (GFR 30 - < 50 ml/min/1,73 m^2) te na 1708,5 (± 699,0) ng x h/ml u onih s teškim oštećenjem bubrežne funkcije (GFR < 30 ml/min/1,73 m^2). Srednji (± SD) poluvijek bilastina iznosio je 9,3 h (± 2,8) u ispitanika bez oštećenja bubrežne funkcije, 15,1 h (± 7,7) u ispitanika s blagim oštećenjem, 10,5 h (± 2,3) u ispitanika s umjerenim oštećenjem te 18,4 h (± 11,4) u ispitanika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije. Izlučivanje bilastina u mokraću u osnovi je bilo dovršeno nakon 48 - 72 sata u svih ispitanika. Ne očekuje se da će te farmakokinetičke promjene klinički značajno utjecati na sigurnost bilastina jer su njegove plazmatske razine u bolesnika s oštećenjem bubrežne funkcije i dalje unutar sigurnosnog raspona za bilastin.

Oštećenje jetrene funkcije
Nema farmakokinetičkih podataka o primjeni u ispitanika s oštećenjem jetrene funkcije. Bilastin se u ljudi ne metabolizira. Budući da rezultati ispitivanja u ispitanika s oštećenjem bubrežne funkcije ukazuju na to da je eliminacija putem bubrega glavni put eliminacije, očekuje se da izlučivanje putem žuči samo neznatno pridonosi eliminaciji bilastina. Ne očekuje se da će promjene jetrene funkcije klinički značajno utjecati na farmakokinetiku bilastina.

Starije osobe
Dostupni su samo ograničeni farmakokinetički podaci u ispitanika starijih od 65 godina. Nisu primijećene statistički značajne razlike u farmakokinetici bilastina u starijih osoba (> 65 godina) u odnosu na odraslu populaciju u dobi od 18 do 35 godina.

Pedijatrijska populacija
Nisu dostupni farmakokinetički podaci za adolescente (u dobi od 12 do 17 godina) jer se smatra da je za ovaj lijek primjerena ekstrapolacija podataka za odrasle.

Farmakokinetički podaci u djece dobiveni su u ispitivanju farmakokinetike faze II u koje je bilo uključeno 31 dijete u dobi od 4 do 11 godina s alergijskim rinokonjunktivitisom ili kroničnom urtikarijom, koje je jedanput na dan uzimalo bilastin u obliku raspadljive tablete za usta u dozi od 10 mg. Farmakokinetička analiza podataka o plazmatskoj koncentraciji pokazala je da pedijatrijska doza bilastina od 10 mg jedanput na dan dovodi do sistemske izloženosti koja je ekvivalentna onoj opaženoj nakon primjene doze od 20 mg u odraslih i adolescenata, uz srednju vrijednost AUC-a od 1014 ng*h/ml u djece u dobi od 6 do 11 godina. Ti su rezultati bili znatno ispod sigurnosne granice utemeljene na podacima kod primjene doze od 80 mg jedanput na dan u odraslih, u skladu sa

sigurnosnim profilom lijeka. Ti su rezultati potvrdili da je bilastin u peroralnoj dozi od 10 mg jedanput na dan prikladna 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 kancerogenog potencijala.

U ispitivanjima reproduktivne toksičnosti učinci bilastina na plod (gubici prije i nakon implantacije u štakora i nepotpuno okoštavanje kostiju lubanje, sternebrae i udova u kunića) opaženi su samo pri dozama toksičnima za majku. Razine izloženosti pri kojima nisu opaženi štetni učinci (NOAEL) dovoljno su veće (> 30 puta) od izloženosti koja se postiže u ljudi kod primjene preporučene terapijske doze.

U ispitivanju utjecaja na laktaciju, bilastin je otkriven u mlijeku štakora u laktaciji kojima je primijenjena jedna oralna doza (20 mg/kg). Koncentracije bilastina u mlijeku bile su približno jednake polovici koncentracija u majčinoj plazmi. Nije poznat značaj tih nalaza za ljude.

U ispitivanju plodnosti u štakora, bilastin primijenjen peroralno u dozama do 1000 mg/kg na dan nije imao učinaka na reproduktivne organe ženki ni mužjaka. Nije bilo učinaka na indekse parenja, plodnosti ni skotnosti.

Kao što je pokazalo ispitivanje distribucije u štakora provedeno određivanjem koncentracija lijeka autoradiografijom, bilastin se ne nakuplja u SŽS-u.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

celuloza, mikrokristalična
krospovidon (vrste A)
magnezijev stearat
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Ovaj je lijek dostupan u Al-Al blisterima pakiranima u kartonske kutije koje sadrže 10, 20, 30, 40, 50 ili 100 tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

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

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Stada d.o.o.
Hercegovačka 14
10 000 Zagreb, Hrvatska

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

HR-H-822035941

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

18. svibnja 2022./-

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

11. 2. 2025.