

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Nestibil 20 mg tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje bilastinum 20 mg (ve formě bilastinum monohydricum).
Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta.

Bílé, bikonvexní, kulaté tablety, 7 mm v průměru, 4 mm výšky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Symptomatická léčba alergické rinokonjunktivitidy (sezónní i celoroční) a kopřivky.
Nestibil 20 mg tablety je indikován u dospělých a dospívajících (od 12 let).

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dospělí a dospívající (od 12 let)

Ke zmírnění symptomů alergické rinokonjunktivitidy (sezónní i celoroční) a kopřivky 20 mg bilastinu (1 tableta) jednou denně.

Zvláštní skupiny pacientů

Starší pacienti

U starších pacientů není nutná úprava dávkování (viz body 5.1 a 5.2).

Porucha funkce ledvin

Studie provedené u rizikových skupin dospělých (pacienti s poruchou funkce ledvin) naznačují, že u dospělých pacientů není nutná úprava dávky bilastinu (viz bod 5.2).

Porucha funkce jater

Nejsou žádné klinické zkušenosti s podáváním přípravku dospělým pacientům s poruchou funkce jater. Protože se však bilastin nemetabolizuje a je v nezměněné podobě vylučován močí a stolicí, neočekává se, že by porucha funkce jater u dospělých pacientů vedla ke zvýšení systémové expozice nad bezpečný limit. U dospělých pacientů s poruchou funkce jater proto není nutná úprava dávkování (viz bod 5.2).

Pediatrická populace

- Děti od 6 do 11 let s tělesnou hmotností alespoň 20 kg

Pro podávání této populaci jsou vhodné bilastin 10 mg tablety dispergovatelné v ústech a bilastin 2,5 mg/ml perorální roztok.

- Děti do 6 let s tělesnou hmotností nižší než 20 kg

V současnosti dostupné údaje jsou uvedeny v bodě 4.4, 4.8, 5.1 a 5.2, ale na jejich základě nelze učinit doporučení ohledně dávkování. Proto se bilastin nemá používat v této věkové skupině.

Bezpečnost a účinnost bilastinu u dětí s poruchou funkce ledvin a jater nebyla stanovena.

Délka trvání léčby:

U alergické rinokonjunktivitidy má být léčba omezená obdobím, kdy jsou pacienti vystaveni alergenům. U sezónní alergické rinitidy může být léčba přerušena po odeznění příznaků a opětovně zahájena při jejich znovuobjevení. U celoroční alergické rinitidy může být pacientům navržena kontinuální léčba během doby, kdy jsou vystaveni alergenům. U kopřivky závisí délka léčby na typu, trvání a průběhu obtíží.

Způsob podání

Perorální podání.

Tableta se má užívat jednu hodinu před nebo dvě hodiny po jídle nebo ovocné šťávě (viz bod 4.5). Tablety se polykají a zapíjejí vodou. Denní dávku se doporučuje užívat najednou.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Pediatrická populace

Účinnost a bezpečnost bilastinu u dětí do 2 let nebyla stanovena a klinických zkušeností u dětí od 2 do 5 let je malé množství, z tohoto důvodu se bilastin nemá v těchto věkových skupinách používat.

U pacientů se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce ledvin může současné podání bilastinu a inhibitorů glykoproteinu-P, jako jsou např. ketokonazol, erythromycin, cyklosporin, ritonavir nebo diltiazem, zvýšit plazmatické hladiny bilastinu a tím zvýšit riziko nežádoucích účinků bilastinu. Z tohoto důvodu se pacienti se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce ledvin mají vyhnout současnému užívání bilastinu a inhibitorů glykoproteinu-P.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých a jsou shrnuty níže.

Interakce s jídlem: Jídlo významně snižuje perorální biologickou dostupnost bilastinu o 30 %.

Interakce s grapefruitovou šťávou: Současné užití 20 mg bilastinu a grapefruitové šťávy snižuje biologickou dostupnost bilastinu o 30 %. Tento účinek se může objevit také u jiných ovocných šťáv. Stupeň snížení biologické dostupnosti se může lišit podle výrobce a druhu ovoce. Mechanismus této interakce spočívá v inhibici importujícího (uptake) transportního proteinu OATP1A2, jehož substrátem je bilastin (viz bod 5.2). Léčivé přípravky, které jsou substráty nebo

inhibitory OATP1A2, jako ritonavir nebo rifampicin, mohou také snižovat plazmatické koncentrace bilastinu.

Interakce s ketokonazolem nebo erythromycinem: Současné užití 20 mg bilastinu jednou denně a 400 mg ketokonazolu jednou denně nebo 500 mg erythromycinu třikrát denně zvyšuje AUC bilastinu dvakrát a C_{max} 2–3krát. Tyto změny lze vysvětlit interakcí se střevními efluxními transportéry, protože bilastin je substrátem glykoproteinu-P a nemetabolizuje se (viz bod 5.2). Nezdá se, že by tyto změny ovlivňovaly bezpečnostní profil bilastinu a ketokonazolu nebo erythromycinu. Další léčivé přípravky, které jsou substráty nebo inhibitory glykoproteinu-P, jako cyklosporin, mohou také zvyšovat plazmatické koncentrace bilastinu.

Interakce s diltiazemem: Současné užití 20 mg bilastinu jednou denně a 60 mg diltiazemu jednou denně zvýšilo C_{max} bilastinu o 50 %. Tento účinek lze vysvětlit interakcí se střevními efluxními transportéry (viz bod 5.2) a nezdá se, že by ovlivňoval bezpečnostní profil bilastinu.

Interakce s alkoholem: Psychomotorický výkon po současném požití alkoholu a 20 mg bilastinu jednou denně byl podobný výkonu pozorovanému po požití alkoholu a placeba.

Interakce s lorazepamem: Současné užívání 20 mg bilastinu jednou denně a 3 mg lorazepamu jednou denně po dobu 8 dnů nezesílilo tlumivý efekt lorazepamu na CNS.

Pediatrická populace

Studie interakcí byly prováděny pouze u dospělých. Vzhledem k tomu, že neexistují žádné klinické zkušenosti týkající se interakce bilastinu s jinými léčivými přípravky, jídlem nebo ovocnými šťávami u dětí, mají být v současnosti při předepisování bilastinu dětem vzaty v úvahu výsledky studií interakcí u dospělých. Nejsou k dispozici žádná klinická data u dětí o tom, zda změny AUC nebo C_{max} z důvodu interakcí ovlivňují bezpečnostní profil bilastinu.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství: Údaje o podávání bilastinu těhotným ženám jsou omezené nebo nejsou k dispozici. Studie na zvířatech nenaznačují přímé nebo nepřímé škodlivé účinky s ohledem na reprodukční toxicitu, porod nebo postnatální vývoj (viz bod 5.3). Jako preventivní opatření se doporučuje nepoužívat Nestibil během těhotenství.

Kojení: Vylučování bilastinu do lidského mateřského mléka nebylo hodnoceno. Dostupné farmakokinetické údaje u zvířat prokázaly vylučování bilastinu do mléka (viz bod 5.3). Rozhodnutí o tom, zda pokračovat v kojení / ukončit kojení nebo přerušit léčbu / vyhnout se léčbě přípravkem Nestibil, musí být učiněno s ohledem na přínos kojení pro dítě a prospěch léčby bilastinem pro matku.

Fertilita: Nejsou k dispozici žádné nebo jen omezené klinické údaje. Studie u potkanů nenaznačují žádné negativní účinky na fertilitu (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie provedená u dospělých za účelem posouzení účinku bilastinu na schopnost řídit ukázala, že léčba dávkou 20 mg neovlivňuje výkon během řízení. Nicméně individuální reakce na léčivý přípravek se může lišit, pacienti proto nemají řídit nebo obsluhovat stroje, dokud nezjistí, jak na bilastin reagují.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu u dospělých a dospívajících pacientů

Incidence nežádoucích účinků u dospělých a dospívajících pacientů s alergickou rinokonjunktivitidou nebo chronickou idiopatickou kopřivkou léčených 20 mg bilastinu byla v klinických studiích srovnatelná s incidencí u pacientů, kteří dostávali placebo (12,7 % versus 12,8 %).

Klinické studie fáze II a III prováděné během klinického vývoje zahrnovaly 2525 dospělých a dospívajících pacientů léčených různými dávkami bilastinu, z nichž 1697 pacientů dostávalo bilastin v dávce 20 mg. 1362 pacientů užívalo v těchto studiích placebo. Pacienti léčení bilastinem v dávce 20 mg v indikaci alergické rinokonjunktivitidy nebo chronické idiopatické kopřivky hlásili jako nejčastější nežádoucí účinky bolest hlavy, somnolenci, závratě a únavu. Tyto nežádoucí účinky se objevovaly srovnatelně často u pacientů, kteří dostávali placebo.

Tabulkový přehled nežádoucích účinků u dospělých a dospívajících pacientů

Nežádoucí účinky přinejmenším možná související s bilastinem a hlášené u více než 0,1 % pacientů užívajících 20 mg bilastinu během klinického vývoje (n = 1697) jsou uvedeny v tabulce níže.

Frekvence jsou označeny následovně:

Velmi časté ($\geq 1/10$)

Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)

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

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

Velmi vzácné ($< 1/10\ 000$)

Není známo (z dostupných údajů nelze určit)

Vzácné nežádoucí účinky, velmi vzácné nežádoucí účinky a nežádoucí účinky s neznámou frekvencí nebyly do tabulky zahrnuty.

Třídy orgánových systémů		Bilastin 20 mg n = 1697	Všechny dávky bilastinu n = 2525	Placebo n = 1362
Frekvence	Nežádoucí účinek			
Infekce a infestace				
<i>Méně časté</i>	<i>Orální herpes</i>	2 (0,12 %)	2 (0,08 %)	0 (0,0 %)
Poruchy metabolismu a výživy				
<i>Méně časté</i>	<i>Zvýšená chuť k jídlu</i>	10 (0,59 %)	11 (0,44 %)	7 (0,51 %)
Psychiatrické poruchy				
<i>Méně časté</i>	<i>Úzkost</i>	6 (0,35 %)	8 (0,32 %)	0 (0,0 %)
	<i>Insomnie</i>	2 (0,12 %)	4 (0,16 %)	0 (0,0 %)
Poruchy nervového systému				
<i>Časté</i>	<i>Somnolence</i>	52 (3,06 %)	82 (3,25 %)	39 (2,86 %)
	<i>Bolest hlavy</i>	68 (4,01 %)	90 (3,56 %)	46 (3,38 %)
<i>Méně časté</i>	<i>Závratě</i>	14 (0,83 %)	23 (0,91 %)	8 (0,59 %)
Poruchy ucha a labyrintu				
<i>Méně 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 %)

Srdeční poruchy				
<i>Méně časté</i>	<i>Blokáda pravého Tawarova raménka</i>	4 (0,24 %)	5 (0,20 %)	3 (0,22 %)
	<i>Sinusová arytmie</i>	5 (0,30 %)	5 (0,20 %)	1 (0,07 %)
	<i>Prodloužení QT intervalu na elektrokardiogramu</i>	9 (0,53 %)	10 (0,40 %)	5 (0,37 %)
	<i>Další EKG anomálie</i>	7 (0,41 %)	11 (0,44 %)	2 (0,15 %)
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy				
<i>Méně časté</i>	<i>Dyspnoe</i>	2 (0,12 %)	2 (0,08 %)	0 (0,0 %)
	<i>Nazální diskomfort</i>	2 (0,12 %)	2 (0,08 %)	0 (0,0 %)
	<i>Sucho v nose</i>	3 (0,18 %)	6 (0,24 %)	4 (0,29 %)
Gastrointestinální poruchy				
<i>Méně časté</i>	<i>Bolest v epigastriu</i>	11 (0,65 %)	14 (0,55 %)	6 (0,44 %)
	<i>Bolest břicha</i>	5 (0,30 %)	5 (0,20 %)	4 (0,29 %)
	<i>Nauzea</i>	7 (0,41 %)	10 (0,40 %)	14 (1,03 %)
	<i>Žaludeční diskomfort</i>	3 (0,18 %)	4 (0,16 %)	0 (0,0 %)
	<i>Průjem</i>	4 (0,24 %)	6 (0,24 %)	3 (0,22 %)
	<i>Sucho v ústech</i>	2 (0,12 %)	6 (0,24 %)	5 (0,37 %)
	<i>Dyspepsie</i>	2 (0,12 %)	4 (0,16 %)	4 (0,29 %)
	<i>Gastritida</i>	4 (0,24 %)	4 (0,16 %)	0 (0,0 %)
Poruchy kůže a podkožní tkáň				
<i>Méně časté</i>	<i>Pruritus</i>	2 (0,12 %)	4 (0,16 %)	2 (0,15 %)
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace				
<i>Méně časté</i>	<i>Únava</i>	14 (0,83 %)	19 (0,75 %)	18 (1,32 %)
	<i>Žízeň</i>	3 (0,18 %)	4 (0,16 %)	1 (0,07 %)
	<i>Zlepšení pre-existujícího onemocnění</i>	2 (0,12 %)	2 (0,08 %)	1 (0,07 %)
	<i>Pyrexie</i>	2 (0,12 %)	3 (0,12 %)	1 (0,07 %)
	<i>Astenie</i>	3 (0,18 %)	4 (0,16 %)	5 (0,37 %)
Vyšetření				
<i>Méně časté</i>	<i>Zvýšení hladiny gama-glutamyltransferázy</i>	7 (0,41 %)	8 (0,32 %)	2 (0,15 %)
	<i>Zvýšení hladiny alaninaminotransferázy</i>	5 (0,30 %)	5 (0,20 %)	3 (0,22 %)
	<i>Zvýšení hladiny aspartátaminotransferázy</i>	3 (0,18 %)	3 (0,12 %)	3 (0,22 %)

Zvýšení hladiny kreatininu v krvi	2 (0,12 %)	2 (0,08 %)	0 (0,0 %)
Zvýšení hladin triglyceridů v krvi	2 (0,12 %)	2 (0,08 %)	3 (0,22 %)
Zvýšení tělesné hmotnosti	8 (0,47 %)	12 (0,48 %)	2 (0,15 %)

Četnost není známa (z dostupných údajů nelze určit): V období po uvedení na trh byly pozorovány palpitace, tachykardie, hypersenzitivní reakce (jako je anafylaxe, angioedém, dyspnoe, vyrážka, lokalizovaný edém / lokální otok a erytém) a zvracení.

Popis vybraných nežádoucích účinků u dospělých a dospívajících pacientů

Somnolence, bolest hlavy, závrať a únava byly pozorovány jak u pacientů léčených bilastinem v dávce 20 mg, tak placebem. Hlášená četnost byla 3,06 % vs. 2,86 % u somnolence; 4,01 % vs. 3,38 % u bolesti hlavy; 0,83 % vs. 0,59 % u závratí a 0,83 % vs. 1,32 % u únavy.

Informace shromážděné během sledování po uvedení přípravku na trh potvrdily bezpečnostní profil pozorovaný během klinického vývoje.

Souhrn bezpečnostního profilu u pediatrické populace

Během klinického vývoje byly frekvence, typ a závažnost nežádoucích účinků u dospívajících (12 až 17 let) stejné, jako byly pozorovány u dospělých. Informace shromážděné během sledování po uvedení přípravku na trh u této skupiny pacientů (dospívající) potvrdily závěry klinické studie.

Procento dětí (2–11 let), které nahlásily nežádoucí účinky po léčbě alergické rinokonjunktivitidy nebo chronické idiopatické kopřivky bilastinem v dávce 10 mg v 12týdenní kontrolované klinické studii, bylo srovnatelné s dětmi, které dostávaly placebo (68,5 % versus 67,5 %).

Související nežádoucí účinky nejčastěji hlášené 291 dětmi (2–11 let) dostávajícími 10 mg bilastinu (léková forma tablety dispergovatelné v ústech) během klinických studií (#260 dětí zahrnutých do studie klinické bezpečnosti, 31 dětí zahrnutých do farmakokinetické studie) byly bolest hlavy, alergická konjunktivitida, rinitida a bolest břicha. Tyto nežádoucí účinky se objevovaly srovnatelně často u 249 pacientů, kteří dostávali placebo.

Tabulkový přehled nežádoucích účinků u pediatrické populace

Nežádoucí účinky přinejmenším možná související s bilastinem a hlášené u více než 0,1 % dětí (2–11 let) užívajících bilastin během klinického vývoje jsou uvedeny v tabulce níže.

Frekvence jsou označeny následovně:

Velmi časté ($\geq 1/10$)

Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)

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

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

Velmi vzácné ($< 1/10\ 000$)

Není známo (z dostupných údajů nelze určit)

Vzácné nežádoucí účinky, velmi vzácné nežádoucí účinky a nežádoucí účinky s neznámou četností nebyly do tabulky zahrnuty.

Třídy orgánových systémů		Bilastin 10 mg (n = 291)#	Placebo (n = 249)
Frekvence	Nežádoucí účinek		
Infekce a infestace			
Časté	Rinitida	3 (1,0 %)	3 (1,2 %)
Poruchy nervového systému			
Časté	Bolest hlavy	6 (2,1 %)	3 (1,2 %)
Méně časté	Závrať	1 (0,3 %)	0 (0,0 %)
	Ztráta vědomí	1 (0,3 %)	0 (0,0 %)
Poruchy oka			
Časté	Alergická konjunktivitida	4 (1,4 %)	5 (2,0 %)
Méně časté	Iritace oka	1 (0,3 %)	0 (0,0 %)
Gastrointestinální poruchy			
Časté	Bolest břicha / Bolest v epigastriu	3 (1,0 %)	3 (1,2 %)
Méně časté	Průjem	2 (0,7 %)	0 (0,0 %)
	Nauzea	1 (0,3 %)	0 (0,0 %)
	Otok rtů	1 (0,3 %)	0 (0,0 %)
Poruchy kůže a podkožní tkáň			
Méně časté	Ekzém	1 (0,3 %)	0 (0,0 %)
	Kopřivka	2 (0,7 %)	2 (0,8 %)
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace			
Méně časté	Únava	2 (0,7 %)	0 (0,0 %)

#260 dětí zahrnutých do studie klinické bezpečnosti, 31 dětí zahrnutých do farmakokinetické studie

Popis vybraných nežádoucích účinků v pediatrické populaci

Bolest hlavy, bolest břicha, alergická konjunktivitida a rinitida byly pozorovány jak u dětí léčených 10 mg bilastinu, tak placebem. Jejich četnost byla 2,1 % vs. 1,2 % u bolesti hlavy; 1,0 % vs. 1,2 % u bolesti břicha, 1,4 % vs. 2,0 % u alergické konjunktivitidy a 1,0 % vs. 1,2 % u rinitidy.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>

4.9 Předávkování

Informace týkající se akutního předávkování bilastinem vycházejí ze zkušeností z klinických studií prováděných během vývoje a ze sledování po uvedení přípravku na trh. Po podání bilastinu během klinických studií v dávkách 10- až 11krát přesahujících terapeutickou dávku (jednorázové

podání 220 mg nebo 200 mg/den po dobu 7 dnů) 26 dospělým zdravým dobrovolníkům byla frekvence nežádoucích účinků léčby dvakrát vyšší než u placeba. Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky byly závrať, bolest hlavy a nauzea. Nebyly hlášeny žádné závažné nežádoucí účinky ani významné prodloužení intervalu QTc. Informace získané během sledování po uvedení přípravku na trh jsou shodné s hlášeními z klinických studií.

Kritické hodnocení účinku opakovaného podávání bilastinu (100 mg × 4 dny) na repolarizaci komor pomocí „podrobné zkřížené studie hodnotící QT/QTc“, zahrnující 30 zdravých dospělých dobrovolníků, neukázalo významné prodloužení QTc.

Nejsou k dispozici žádné údaje o předávkování u dětí.

V případě předávkování se doporučuje symptomatická a podpůrná léčba.

K bilastinu není známo specifické antidotum.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antihistaminika pro systémovou aplikaci, jiná antihistaminika pro systémovou aplikaci. ATC kód: R06AX29.

Mechanismus účinku

Bilastin je nesedativní antagonist histaminových receptorů s dlouhotrvajícím účinkem se selektivní antagonistickou afinitou vůči periferním H₁ receptorům a bez afinity k muskarinovým receptorům.

Bilastin inhibuje histaminem navozené kožní reakce typu „wheal and flare“ (erupce s okolním zarudnutím) po dobu 24 hodin po jednorázovém podání.

Klinická účinnost a bezpečnost

V klinických studiích provedených u dospělých a dospívajících pacientů s alergickou rinokonjunktivitidou (sezónní i celoroční), byl bilastin v dávce 20 mg podávané jednou denně po dobu 14 až 28 dnů účinný ve zmírňování symptomů, jako jsou kýčání, vodnatá sekrece z nosu, svědění nosu, pocit ucpaného nosu, svědění očí, slzení a zarudnutí očí. Bilastin účinně potlačoval symptomy po dobu 24 hodin.

Ve dvou klinických studiích provedených u pacientů s chronickou idiopatickou kopřivkou byl bilastin v dávce 20 mg podávané jednou denně po dobu 28 dnů účinný ve zmírňování intenzity svědění a počtu a velikosti kožních pupenů i negativních subjektivních pocitů pacientů v důsledku kopřivky. U pacientů se zlepšily podmínky spánku a kvalita života.

V klinických studiích provedených s bilastinem nebylo dokonce ani při dávkách 200 mg denně (10násobek klinické dávky) podávaných po dobu 7 dnů u 9 pacientů pozorováno klinicky významné prodloužení QTc intervalu nebo jiný účinek na kardiovaskulární systém, dokonce ani při současném podání s inhibitory glykoproteinu-P, jako je ketokonazol (24 pacientů) a erythromycin (24 pacientů). Navíc byla provedena podrobná studie hodnotící QT zahrnující 30 dobrovolníků.

V kontrolovaných klinických studiích s doporučenou dávkou 20 mg jednou denně byl bezpečnostní profil bilastinu pro CNS srovnatelný s placebem a incidence somnolence nebyla statisticky odlišná od placeba. Bilastin v dávkách do 40 mg denně neovlivňoval psychomotorický

výkon v klinických studiích a neovlivňoval výkon při řízení vozidel při standardním testu řízení.

U starších pacientů (≥ 65 let věku) zahrnutých do studií fáze II a III nebyly pozorovány rozdíly v účinnosti nebo bezpečnosti oproti mladším pacientům. Poregistrační studie u 146 starších pacientů neprokázala žádné rozdíly v bezpečnostním profilu s ohledem na dospělou populaci.

Pediatrická populace

Dospívající (12 až 17 let věku) byli zahrnuti do klinického vývoje. Během klinických studií užívalo bilastin 128 dospívajících (81 ve dvojitě zaslepených studiích u alergické rinokonjunktivitidy). Dalších 116 dospívajících pacientů bylo randomizováno mezi aktivní komparátory nebo placebo. Nebyly pozorovány žádné rozdíly v účinnosti a bezpečnosti mezi dospělými a dospívajícími.

Dle pokynů může být prokázaná účinnost u dospělých a dospívajících extrapolována na děti, protože se prokázalo, že systémová expozice bilastinu v dávce 10 mg u dětí od 6 do 11 let s tělesnou hmotností alespoň 20 kg je ekvivalentní expozici 20 mg bilastinu u dospělých (viz bod 5.2). Extrapolace z dat dospělých a dospívajících je u tohoto přípravku považována za vhodnou, protože patofyziologie alergické rinokonjunktivitidy a kopřivky je stejná pro všechny věkové skupiny.

V 12týdenní kontrolované klinické studii u dětí ve věku 2–11 let (celkem 509 dětí, 260 léčeno bilastinem v dávce 10 mg: 58 ve věku 2 až < 6 let, 105 ve věku 6 až < 9 let a 97 ve věku 9 až < 12 let a 249 léčených placebem: 58 ve věku 2 až < 6 let, 95 ve věku 6 až < 9 let a 96 ve věku 9 až < 12 let) byl při doporučené pediatrické dávce 10 mg jednou denně bezpečnostní profil bilastinu ($n = 260$) podobný jako u placebo ($n = 249$), s nežádoucími účinky léku u 5,8 % a 8,0 % pacientů užívajících bilastin v dávce 10 mg, resp. placebo. Jak u bilastinu v dávce 10 mg, tak u placebo se prokázalo během studie mírné snížení skóre somnolence a sedace v dotazníku Paediatric Sleep Questionnaire, bez statisticky významných rozdílů mezi léčenými skupinami. U těchto dětí ve věku 2 až 11 let nebyly pozorovány významné rozdíly v QTc po podání 10 mg bilastinu denně ve srovnání s placebem. Dotazníky Kvality života, specifické pro děti s alergickou rinokonjunktivitidou nebo chronickou kopřivkou, ukázaly obecné zvýšení skóre po dobu 12 týdnů bez statisticky významného rozdílu mezi skupinou užívající bilastin a placebo. Celková skupina 509 dětí zahrnovala: 479 subjektů s alergickou rinokonjunktivitidou a 30 subjektů s diagnostikovanou chronickou kopřivkou. 260 dětí užívalo bilastin, 252 (96,9 %) k léčbě alergické rinokonjunktivitidy a 8 (3,1 %) k léčbě chronické kopřivky. Analogicky 249 dětí užívalo placebo, 227 (91,2 %) na alergickou rinokonjunktivitidu a 22 (8,8 %) na chronickou kopřivku.

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s bilastinem u všech podskupin pediatrické populace do 2 let (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Po perorálním podání se bilastin rychle absorbuje, přičemž čas pro dosažení maximální plazmatické koncentrace je přibližně 1,3 hodiny. Kumulace nebyla pozorována. Průměrná hodnota biologické dostupnosti bilastinu po perorálním podání je 61 %.

Distribuce

Studie *in vitro* a *in vivo* ukázaly, že bilastin je substrátem glykoproteinu-P (viz bod 4.5 „Interakce s ketokonazolem, erythromycinem a diltiazemem“) a OATP (viz bod 4.5 „Interakce s grapefruitovou šťávou“). Nezdá se, že by byl bilastin substrátem transportéru BCRP nebo renálních transportních proteinů OCT2, OAT1 a OAT3. Na základě *in vitro* studií se očekává, že

bilastin neinhibuje následující transportéry v systémové cirkulaci: glykoprotein-P, MRP2, BCRP, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, OATP2B1, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2 a NTCP. Byla pozorována pouze mírná inhibice glykoproteinu-P, OATP2B1 a OCT1, přičemž stanovená hodnota $IC_{50} \geq 300 \mu M$ byla mnohem vyšší než vypočtená klinická plazmatická C_{max} , a proto nejsou tyto interakce považovány za klinicky relevantní. Na základě těchto výsledků však nemůže být vyloučena inhibice transportérů přítomných ve střevní sliznici bilastinem, např. glykoproteinu-P.

V terapeutických dávkách je bilastin vázán na plazmatické proteiny z 84–90 %.

Biotransformace

Bilastin ve studiích *in vitro* neindukuje ani neinhibuje aktivitu izoenzymů CYP450.

Eliminace

Ve studii hmotnostní rovnováhy (mass balance) u zdravých dospělých dobrovolníků po podání jedné dávky 20 mg ^{14}C -bilastinu bylo téměř 95 % podané dávky vyloučeno v moči (28,3 %) a stolici (66,5 %) jako nezměněný bilastin, což potvrzuje, že bilastin se u člověka významně nemetabolizuje. Průměrný eliminační poločas vypočtený u zdravých dobrovolníků byl 14,5 h.

Linearita

Ve studovaném dávkovém rozmezí (5–220 mg) bilastin vykazoval lineární farmakokinetiku, s nízkou interindividuální variabilitou.

Porucha funkce ledvin

Ve studii u pacientů s poruchou funkce ledvin se zvýšila průměrná (směrodatná odchylka SD) $AUC_{0-\infty}$ ze 737,4 ($\pm 260,8$) ng*h/ml u pacientů bez poruchy funkce (GFR: > 80 ml/min/1,73 m²) na: 967,4 ($\pm 140,2$) ng*h/ml u pacientů s lehkou poruchou funkce (GFR: 50–80 ml/min/1,73 m²), 1384,2 ($\pm 263,23$) ng*h/ml u pacientů se středně těžkou poruchou funkce (GFR: 30 – < 50 ml/min/1,73 m²) a 1708,5 ($\pm 699,0$) ng*h/ml u pacientů s těžkou poruchou funkce (GFR: < 30 ml/min/1,73 m²). Průměrný (SD) poločas bilastinu byl 9,3 h ($\pm 2,8$) u pacientů bez poruchy funkce, 15,1 h ($\pm 7,7$) u pacientů s lehkou poruchou funkce, 10,5 h ($\pm 2,3$) u pacientů se středně těžkou poruchou funkce a 18,4 h ($\pm 11,4$) u pacientů s těžkou poruchou funkce. Vylučování bilastinu do moči skončilo v zásadě u všech subjektů do 48 až 72 hodin. Neočekává se, že by tyto farmakokinetické změny měly klinicky významný vliv na bezpečnost bilastinu, protože plazmatické hladiny bilastinu u pacientů s poruchou funkce ledvin jsou stále v bezpečném rozmezí.

Porucha funkce jater

U pacientů s poruchou funkce jater nejsou k dispozici žádné farmakokinetické údaje. Bilastin se u člověka nemetabolizuje. Protože výsledky studií při poruše funkce ledvin ukazují, že eliminace ledvinami je jednou z hlavních cest eliminace, očekává se, že vylučování do žluči se v eliminaci bilastinu uplatňuje pouze okrajově. Neočekává se, že by změny v jaterních funkcích měly klinicky významný vliv na farmakokinetiku bilastinu.

Starší pacienti

U pacientů starších 65 let jsou k dispozici pouze omezené farmakokinetické údaje. Ve farmakokinetice bilastinu u starších pacientů od 65 let věku nebyly ve srovnání s dospělými pacienty od 18 do 35 let věku pozorovány statisticky významné rozdíly.

Pediatrická populace

Pro dospívající (12 až 17 let) nejsou k dispozici žádné farmakokinetické údaje, protože u tohoto přípravku byla považována za vhodnou extrapolace z dat získaných u dospělých.

Farmakokinetické údaje u dětí byly získány ve farmakokinetické studii fáze II zahrnující 31 dětí ve věku 4 až 11 let s alergickou rinokonjunktivitidou nebo chronickou kopřivkou, kterým byl bilastin v dávce 10 mg ve formě tablet dispergovatelných v ústech podáván jednou denně. Farmakokinetická analýza plazmatických koncentrací ukázala, že pediatrická dávka bilastinu 10 mg jednou denně vede k systémové expozici ekvivalentní expozici po dávce 20 mg u dospělých a dospívajících, přičemž průměr hodnot AUC byl 1014 ng*h/ml pro děti od 6 do 11 let. Tyto výsledky byly velkou měrou pod bezpečnostním prahem vycházejícím z údajů pro dávku 80 mg jednou denně podanou dospělým a v souladu s bezpečnostním profilem. Tyto výsledky potvrdily volbu bilastinu v dávce 10 mg per os jednou denně jako vhodnou terapeutickou dávku pro pediatrickou populaci ve věkovém rozmezí 6 až 11 let s tělesnou hmotností alespoň 20 kg.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje pro bilastin získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity a hodnocení kancerogenního potenciálu neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Ve studiích reprodukční toxicity byly pozorovány účinky bilastinu na plod (preimplantační a postimplantační ztráty u potkanů a nekompletní osifikace kostí lebky, segmentů sternu a končetin u králíků) pouze při dávkách toxických pro matku. Hladiny expozice při NOAEL dostatečně překračují (> 30krát) expozici při doporučené terapeutické dávce u člověka.

V průběhu studia laktace byl bilastin identifikován v mléce kojících potkanů po podání jednorázové perorální dávky (20 mg/kg). Koncentrace bilastinu v mléce byla asi o polovinu nižší než koncentrace v plazmě matky. Význam těchto výsledků pro člověka není znám.

Ve studii fertility u potkanů neměl bilastin podaný perorálně v dávce až 1000 mg/kg/den žádný účinek na samičí nebo samčí reprodukční orgány. Indikátory páření, fertility a březosti nebyly ovlivněny.

Distribuční studie u potkanů se stanovením koncentrace léčiva pomocí autoradiografie prokázala, že se bilastin nekumuluje v CNS.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Mikrokrytalická celulóza
Krospovidon
Magnesium-stearát
Koloidní bezvodý oxid křemičitý

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Léčivý přípravek je zabalen v Al blistru (Polyamid/Al/PVC), baleném v kartonových krabičkách obsahující balení po 10, 20, 30, 40, 50 nebo 100 tabletách.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Zentiva, k. s., U Kabelovny 130, 102 37 Praha 10, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

Reg. č.: 24/100/20-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 27. 5. 2021

10. DATUM REVIZE TEXTU

18. 8. 2021