

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Xados 10 mg tablety dispergovatelné v ústech

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta dispergovatelná v ústech obsahuje 10 mg bilastinu.

Pomocná látka se známým účinkem: jedna tableta dispergovatelná v ústech obsahuje 0,0015 mg ethanolu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta dispergovatelná v ústech.

Kulaté, lehce bikonvexní bílé tablety s průměrem 8 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Symptomatická léčba alergické rinokonjunktivitidy (sezónní i celoroční) a urtikarie.

Xados je indikován u dětí ve věku 6 až 11 let s tělesnou hmotností alespoň 20 kg.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Pediatrická populace

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

Ke zmírnění symptomů alergické rinokonjunktivitidy (sezónní alergické rinitidy i celoroční alergické rinitidy) a urtikarie 10 mg bilastinu (1 tableta dispergovatelná v ústech) jednou denně.

Tableta dispergovatelná v ústech se má užívat jednu hodinu před nebo dvě hodiny po jídle nebo ovocné šťávě (viz bod 4.5).

- 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 žádná doporučení ohledně dávkování. Proto se bilastin nemá používat v této věkové skupině.

U dospělých a dospívajících (od 12 let) je vhodné podat 20 mg bilastinu ve formě tablet.

Délka léčby

U alergických rinokonjunktivitid má být léčba omezená obdobím, kdy jsou pacienti vystaveni alergenům. U sezónních alergických rinitid 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 urtikarie závisí délka léčby na typu, trvání a průběhu obtíží.

Zvláštní populace

Porucha funkce ledvin

Bezpečnost a účinnost bilastinu u dětí s poruchou funkce ledvin nebyla stanovena. Studie provedené u dospělých ve zvláštních rizikových skupinách (pacienti s poruchou funkce ledvin) naznačují, že u dospělých pacientů není nutná úprava dávkování bilastinu (viz bod 5.2).

Porucha funkce jater

Bezpečnost a účinnost bilastinu u dětí s poruchou funkce jater nebyla stanovena. Nejsou žádné klinické zkušenosti s podáváním přípravku dospělým a pediatrickým pacientům s poruchou funkce jater. Vzhledem k tomu, že se bilastin nemetabolizuje a je vylučován nezměněn močí a stolicí, neočekává se, že by porucha funkce jater vedla ke zvýšení systémové expozice u dospělých pacientů nad bezpečný limit. U dospělých pacientů s poruchou funkce jater proto není nutná úprava dávkování (viz bod 5.2).

Způsob podání

Perorální podání

Tableta dispergovatelná v ústech má být vložena do úst, kde se rychle disperguje ve slinách, takže lze snadno spolknout.

Případně lze tabletu dispergovatelnou v ústech před podáním rozpustit ve vodě. Grapefruitová šťáva nebo jiné ovocné šťávy se nemají k rozpuštění používat (viz bod 4.5).

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 málo, z tohoto důvodu se bilastin nemá v této věkové skupině 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.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě dispergovatelné v ústech, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

Tento léčivý přípravek obsahuje 0,0015 mg alkoholu (ethanolu) v jedné tabletě dispergovatelné v ústech, což odpovídá 1 mg/100 g (0,001 %). Množství alkoholu v jedné tabletě dispergovatelné v ústech o hmotnosti 150 mg odpovídá méně než 0,00004 ml piva nebo 0,00002 ml vína.

Takto malé množství alkoholu v tomto léčivém přípravku nemá žádné znatelné účinky.

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 ve formě tablet o síle 20 mg o 30 % a tablet dispergovatelných v ústech o síle 10 mg o 20 %.

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) transportéru 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 dvojnásobně a C_{max} 2–3násobně. Tyto změny lze vysvětlit interakcí se střevními exportujícími (efflux) transportéry, protože bilastin je substrátem P-gp a nemetabolizuje se (viz bod 5.2). Nezdá se, že by tyto změny ovlivňovaly bezpečnostní profil bilastinu a ketokonazolu, resp. erythromycinu. Další léčivé přípravky, které jsou substráty nebo inhibitory P-gp, 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 exportujícími (efflux) 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

S bilastinem ve formě tablet dispergovatelných v ústech nebyly u dětí provedeny žádné studie interakcí. 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). Podávání přípravku Xados v těhotenství se z preventivních důvodů nedoporučuje.

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 Xados musí být učiněno s ohledem na přínos kojení pro dítě a prospěch léčby bilastinem pro matku.

Fertilita

Klinické údaje nejsou k dispozici nebo jsou omezené. Studie na potkanech 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 20 mg bilastinu neovlivňuje schopnost řídit. Nicméně individuální reakce na léčivý přípravek se může lišit, pacienti nemají řídit nebo obsluhovat stroje, dokud nezjistí, jak na bilastin reagují.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu u pediatrické populace

Během klinického vývoje byly u dospívajících (12–17 let) pozorovány stejné frekvence, typ a závažnost nežádoucích účinků jako u dospělých. Informace získané v této populaci (dospívající) během postmarketingového sledování potvrdily zjištění z klinických studií.

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

Související nežádoucí účinky nejčastěji hlášené 291 dětmi (2–11 let) léčenými bilastinem (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.

Četnosti 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 Četnost Nežádoucí účinek		Bilastin 10 mg (n=291) [#]	Placebo (n=249)
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 rtu	1 (0,3 %)	0 (0,0 %)
Poruchy kůže a podkožní tkáně			
Méně časté	Ekzém	1 (0,3 %)	0 (0,0 %)
	Urtikarie	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.

Shrnutí bezpečnostního profilu u dospělých a dospívajících pacientů

Incidence nežádoucích účinků u dospělých a dospívajících pacientů s alergickou rinokonjunktivitidou nebo chronickou idiopatickou urtikarií 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 20 mg bilastinu. 1362 pacientů užívalo v těchto studiích placebo. Pacienti léčení bilastinem v dávce 20 mg v indikaci alergické rinokonjunktivitidy nebo chronické idiopatické urtikarie hlásili jako nejčastější nežádoucí účinky bolest hlavy, somnolenci, závrať 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.

Četnosti 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 Četnost Nežádoucí účinek		Bilastin 20 mg n=1697	Všechny dávky bilastinu n=2525	Placebo n=1362
Infekce a infestace				
Méně časté	Orální herpes	2 (0,12 %)	2 (0,08 %)	0 (0,0 %)
Poruchy metabolismu a výživy				
Méně časté	Zvýšená chuť k jídlu	10 (0,59 %)	11 (0,44 %)	7 (0,51 %)
Psychiatrické poruchy				
Méně časté	Úzkost	6 (0,35 %)	8 (0,32 %)	0 (0,0 %)
	Insomnie	2 (0,12 %)	4 (0,16 %)	0 (0,0 %)
Poruchy nervového systému				
Časté	Somnolence	52 (3,06 %)	82 (3,25 %)	39 (2,86 %)
	Bolest hlavy	68 (4,01 %)	90 (3,56 %)	46 (3,38 %)
Méně časté	Závrať	14 (0,83 %)	23 (0,91 %)	8 (0,59 %)
Poruchy ucha a labyrintu				
Méně časté	Tinnitus	2 (0,12 %)	2 (0,08 %)	0 (0,0 %)
	Vertigo	3 (0,18 %)	3 (0,12 %)	0 (0,0 %)
Srdeční poruchy				
Méně časté	Blokáda pravého Tawarova raménka	4 (0,24 %)	5 (0,20 %)	3 (0,22 %)
	Sinusová arytmie	5 (0,30 %)	5 (0,20 %)	1 (0,07 %)
	Prodloužení QT intervalu na elektrokardiogramu	9 (0,53 %)	10 (0,40 %)	5 (0,37 %)
	Další EKG abnormality	7 (0,41 %)	11 (0,44 %)	2 (0,15 %)
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy				
Méně časté	Dyspnoe	2 (0,12 %)	2 (0,08 %)	0 (0,0 %)
	Nazální diskomfort	2 (0,12 %)	2 (0,08 %)	0 (0,0 %)
	Sucho v nose	3 (0,18 %)	6 (0,24 %)	4 (0,29 %)
Gastrointestinální poruchy				

Třídy orgánových systémů Četnost Nežádoucí účinek		Bilastin 20 mg n=1697	Všechny dávky bilastinu n=2525	Placebo n=1362
Méně časté	Bolest v epigastriu	11 (0,65 %)	14 (0,55 %)	6 (0,44 %)
	Bolest břicha	5 (0,30 %)	5 (0,20 %)	4 (0,29 %)
	Nauzea	7 (0,41 %)	10 (0,40 %)	14 (1,03 %)
	Žaludeční diskomfort	3 (0,18 %)	4 (0,16 %)	0 (0,0 %)
	Průjem	4 (0,24 %)	6 (0,24 %)	3 (0,22 %)
	Sucho v ústech	2 (0,12 %)	6 (0,24 %)	5 (0,37 %)
	Dyspepsie	2 (0,12 %)	4 (0,16 %)	4 (0,29 %)
	Gastritida	4 (0,24 %)	4 (0,16 %)	0 (0,0 %)
Poruchy kůže a podkožní tkáně				
Méně časté	Pruritus	2 (0,12 %)	4 (0,16 %)	2 (0,15 %)
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace				
Méně časté	Únava	14 (0,83 %)	19 (0,75 %)	18 (1,32 %)
	Žízeň	3 (0,18 %)	4 (0,16 %)	1 (0,07 %)
	Zlepšení preexistujícího onemocnění	2 (0,12 %)	2 (0,08 %)	1 (0,07 %)
	Pyrexie	2 (0,12 %)	3 (0,12 %)	1 (0,07 %)
	Astenie	3 (0,18 %)	4 (0,16 %)	5 (0,37 %)
Vyšetření				
Méně časté	Zvýšení hladiny gama-glutamyltransferázy	7 (0,41 %)	8 (0,32 %)	2 (0,15 %)
	Zvýšení hladiny alaninaminotransferázy	5 (0,30 %)	5 (0,20 %)	3 (0,22 %)
	Zvýšení hladiny aspartátaminotransferázy	3 (0,18 %)	3 (0,12 %)	3 (0,22 %)
	Zvýšení hladiny kreatininu v krvi	2 (0,12 %)	2 (0,08 %)	0 (0,0 %)
	Zvýšení hladiny 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, závrat' 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.

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

Nejsou k dispozici žádné údaje o předávkování u dětí.

Informace týkající se akutního předávkování bilastinem vycházejí ze zkušeností z klinických studií prováděných během vývoje u dospělých a ze sledování po uvedení přípravku na trh. Po podání bilastinu během klinických studií v dávkách 10- až 11násobně přesahujících terapeutickou dávku (jednorázové podání 220 mg nebo 200 mg/den po dobu 7 dnů) 26 zdravým dospělým dobrovolníkům byla frekvence nežádoucích účinků vyvolaných léčbou dvakrát vyšší než u placeba. Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky byly závrat', 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 x 4 dny) na repolarizaci komor pomocí „podrobné zkřížené studie hodnotící QT/QTc“, zahrnující 30 zdravých dospělých dobrovolníků, neukázalo významné prodloužení QTc.

V případě předávkování se doporučuje symptomatická a podpůrná léčba.

Není známo žádné specifické antidotum bilastinu.

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

Účinnost bilastinu byla hodnocena u dospělých a dospívajících pacientů. 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 urtikarie je stejná pro všechny věkové skupiny.

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

Ve dvou klinických studiích provedených u pacientů s chronickou idiopatickou urtikárií byl bilastin v dávce 20 mg podáván jednou denně po dobu 28 dnů účinný ve zmírňování intenzity svědění a počtu a velikosti kopřivkových pupenů i negativních subjektivních pocitů pacientů v důsledku urtikarie. 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 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 dopravních prostředků při standardním testu řízení.

U starších pacientů (≥ 65 let) zahrnutých do studií fáze II a III nebyly pozorovány rozdíly v účinnosti nebo bezpečnosti oproti mladším pacientům.

Klinická bezpečnost

V 12 týdenní 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 placeba (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 placeba 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 urtikárií, 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 urtikárií. 260 dětí užívalo bilastin, 252 (96,9 %) na alergickou rinokonjunktivitidu a 8 (3,1 %) na chronickou urtikarii. Analogicky 249 dětí užívalo placebo, 227 (91,2 %) na alergickou rinokonjunktivitidu a 22 (8,8 %) na chronickou urtikarii.

Pediatrická populace

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 nebo erythromycinem“ a „Interakce s diltiazemem“) a OATP (viz bod 4.5 „Interakce s grapefruitovou šťávou“). 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 bilance (mass balance) u zdravých dospělých dobrovolníků po podání jedné dávky 20 mg ¹⁴C-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

Účinek bilastinu u pacientů s poruchou funkce ledvin byl hodnocen u dospělých.

Ve studii u pacientů s poruchou funkce ledvin se zvýšila průměrná ($\pm$ 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 ($\pm$ 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 močí 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 se na eliminaci podílí nejvíce, 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.

Pediatrická populace

Farmakokinetická data u dětí byla získána ve farmakokinetické studii fáze II zahrnující 31 dětí ve věku 4 až 11 let s alergickou rinokonjunktivitidou nebo chronickou urtikárií, kterým byl bilastin v dávce 10 mg ve formě tablet dispergovatelných v ústech podáván jednou denně. Farmakokinetická analýza plasmatických 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 u dětí od 6 do 11 let. Tyto výsledky byly převážně 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 (> 30násobně) expozici při doporučené terapeutické dávce u člověka.

V studii hodnotící laktaci byl bilastin zjištěn v mléce kojících samic potkanů po jednorázové perorální dávce (20 mg/kg). Koncentrace bilastinu v mléce byla přibližně poloviční oproti koncentraci 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 reprodukční orgány samic nebo samců. Indikátory páření, fertility a březosti nebyly ovlivněny.

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

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Mannitol (E 421)

Sodná sůl kroskarmelosy

Natrium-stearyl-fumarát

Sukralosa (E 955)

Aroma červených vinných hroznů (hlavní složky: arabská klovatina, ethyl-butyrylát, triacetin, methyl-anthranilát, ethanol, limonen, linalol)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

5 let

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Xados 10 mg tablety dispergovatelné v ústech jsou zabaleny v OPA/Al/PVC//Al blistru.

Blistr obsahuje 10 tablet dispergovatelných v ústech. Blistry jsou zabaleny v krabici.

Velikost balení: 10, 20, 30 nebo 50 tablet dispergovatelných v ústech.

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

Menarini International Operations Luxembourg, S.A.
1, Avenue de la Gare
1611 Luxembourg, Lucembursko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

24/750/15-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 2.8.2017
Datum posledního prodloužení registrace: 15. 6. 2022

10. DATUM REVIZE TEXTU

8. 2. 2023