

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Xados 20 mg tablety dispergovatelné v ústech

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta dispergovatelná v ústech obsahuje 20 mg bilastinu.

Pomocná látka se známým účinkem: jedna tableta dispergovatelná v ústech obsahuje 0,0030 mg ethanolu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta dispergovatelná v ústech.

Bílé, kulaté, ploché tablety s vyraženým označením „20“ na jedné straně a o průměru 8 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Symptomatická léčba alergické rinokonjunktivitidy (sezónní i celoroční) a kopřivky. Přípravek Xados 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 jednou denně.

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

Délka léčby

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

Zvláštní populace

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 dávkování bilastinu (viz bod 5.2).

Porucha funkce jater

Nejsou žádné klinické zkušenosti s podáváním přípravku dospělým pacientům s poruchou funkce jater. Nicméně, protože se 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 o síle 10 mg ve formě tablet dispergovatelných v ústech a bilastin o síle 2,5 mg/ml ve formě perorálního roztoku.
- Děti do 6 let s tělesnou hmotností nižší než 20 kg
V současnosti dostupné údaje jsou uvedeny v bodech 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.

Způsob podání

Perorální podání

Tableta dispergovatelná v ústech má být vložena do úst, kde se rychle disperguje ve slinách, takže ji 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 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 P-glykoproteinu, 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 P-glykoproteinu.

Pomocné látky

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 0,0030 mg alkoholu (ethanolu) v jedné tabletě dispergovatelné v ústech, což odpovídá 1,6 mg/100 g (0,0016 %). Množství alkoholu v jedné tabletě dispergovatelné v ústech o hmotnosti 185 mg odpovídá méně než 1 ml piva nebo 1 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 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 užívání 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 P-glykoproteinu 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 P-glykoproteinu, jako cyklosporin, mohou také zvyšovat plazmatické koncentrace bilastinu.

Interakce s diltiazemem: Současné užívání 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

Hodnocení interakcí bylo prováděno 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 žádné klinické údaje 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 prokázaly reprodukční toxicitu, ale tyto účinky byly pouze při expozicích považovaných za dostatečně převyšující maximální expozici u člověka, což naznačuje malý význam pro klinické použití (viz bod 5.3). Jako preventivní opatření se doporučuje neužívat přípravek Xados 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 Xados, musí být učiněno s ohledem na přínos kojení pro dítě a prospěch léčby bilastinem pro matku.

Fertilita:

Nejsou k dispozici žádné nebo jsou 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 mají být poučeni, aby neřídili dopravní prostředky ani neobsluhovali 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 20 mg bilastinu. Placebo užívalo v těchto studiích 1362 pacientů. 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.

Přehled nežádoucích účinků v tabulce 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		Bilastin 20 mg n=1697	Všechny dávky bilastinu n=2525	Placebo n=1362
Četnost	Nežádoucí účinek			
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	Tinitus	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 anomálie	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				
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 %)

Třídy orgánových systémů		Bilastin 20 mg n=1697	Všechny dávky bilastinu n=2525	Placebo n=1362
Četnost	Nežádoucí účinek			
	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 %)
<i>Poruchy kůže a podkožní tkáň</i>				
Méně časté	Pruritus	2 (0,12 %)	4 (0,16 %)	2 (0,15 %)
<i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</i>				
Méně časté	Únava	14 (0,83 %)	19 (0,75 %)	18 (1,32 %)
	Žízeň	3 (0,18 %)	4 (0,16 %)	1 (0,07 %)
	Zlepšení pre-existujícího 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 %)
<i>Vyšetření</i>				
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 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 četnosti, 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 ve 12týdenní kontrolované klinické studii, bylo srovnatelné s dětmi, které dostávaly placebo (68,5 % versus 67,5 %).

Související nežádoucí účinky nejčastěji hlášené u 291 dětí (2–11 let), které dostávaly 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 objevily srovnatelně často u 249 pacientů, kteří dostávali placebo.

Přehled nežádoucích účinků u pediatrické populace v tabulce

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		Bilastin 10 mg (n=291) [#]	Placebo (n=249)
Četnost	Nežádoucí účinek	3 (1,0 %)	3 (1,2 %)
<i>Infekce a infestace</i>			
Časté	Rinitida	3 (1,0 %)	3 (1,2 %)
<i>Poruchy nervového systému</i>			
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 %)
<i>Poruchy oka</i>			
Časté	Alergická konjunktivitida	4 (1,4 %)	5 (2,0 %)
Méně časté	Iritace oka	1 (0,3 %)	0 (0,0 %)
<i>Gastrointestinální poruchy</i>			
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 %)
<i>Poruchy kůže a podkožní tkáň</i>			
Méně časté	Ekzém	1 (0,3 %)	0 (0,0 %)
	Kopřivka	2 (0,7 %)	2 (0,8 %)
<i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</i>			
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 četnost akutních 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 x 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.

Proti 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

Studie účinnosti a bezpečnosti byly provedeny u lékové formy tablety, ke které je bilastin 20 mg tablety dispergovatelné v ústech bioekvivaletní.

V klinických studiích provedených u dospělých a dospívajících pacientů s alergickou rinokonjunktivitidou (sezónní i celoroční) byl bilastin v dávce 20 mg podávaný jednou denně po dobu 14 až 28 dnů účinný ve zmírňování symptomů, jako jsou kýchání, vodnatá sekrece z nosu, svědění v nose, 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 ve zmírnění diskomfortu 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 nebo jiný účinek na kardiovaskulární systém, dokonce ani při současném podávání s inhibitory P-glykoproteinu, jako je ketokonazol (24 pacientů) a erythromycin (24 pacientů). Navíc byla provedena podrobná studie hodnotící interval 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. Poregistrační studie u 146 starších pacientů neprokázala žádné rozdíly v bezpečnostním profilu s ohledem na dospělou populaci.

Pediatrická populace

Dospívající (12 až 17 let) byli zahrnuti do klinického vývoje. Během klinických studií užívalo bilastin 128 dospívajících (81 ve dvojité zaslepených studiích u alergické rinokonjunktivitidy). Další 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.

Ve 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 ($n=260$) obdobný 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 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 %) k léčbě alergické rinokonjunktivitidy a 22 (8,8 %) k léčbě chronické kopřivky.

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetické vlastnosti bilastinu byly hodnoceny u lékové formy tablety.

U zdravých dobrovolníků byly provedeny dvě farmakokinetické studie s cílem porovnat bilastin o síle 20 mg ve formě tablet dispergovatelných v ústech a bilastin o síle 20 mg ve formě tablet, které prokázaly bioekvivalenci těchto dvou lékových forem.

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 pro P-glykoprotein (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 transportérů BCRP nebo renálních transportních proteinů OCT2, OAT1 a OAT3. Na základě *in vitro* studií se očekává, že bilastin neinhibuje následující transportéry v systémové cirkulaci: P-glykoprotein, MRP2, BCRP, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, OATP2B1, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2 a NTCP. Byla pozorována pouze mírná inhibice P-glykoproteinu, 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. P-glykoproteinu.

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 až 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, $\pm SD$) $AUC_{0-\infty}$ 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 až < 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 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 nebyly ve srovnání s dospělými pacienty od 18 do 35 let 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 byla získána 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 sterna 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 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-butyrate, triacetin, methyl-anthranilat, ethanol, limonen, linalol)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

4 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

OPA/Al/PVC/Al jednodávkový perforovaný blistr obsahující 10x1, 20x1, 30x1, 40x1 a 50x1 tabletu dispergovatelnou v ústech, v krabičce.

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/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

24/437/20-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 18. 5. 2023

10. DATUM REVIZE TEXTU

18. 5. 2023