

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Abisax 20 mg
tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá tableta obsahuje 20 mg bilastínu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta.

Biele až takmer biele, oválne, bikonvexné tablety s vyrazeným „Y41“ na jednej strane a s deliacou ryhou* na druhej strane (dĺžka 10 mm, šírka 5 mm).

* Deliaci ryha iba pomáha rozlomiť tabletu, aby sa dala ľahšie prehltnúť a neslúži na rozdelenie na rovnaké dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1. Terapeutické indikácie

Symptomatická liečba alergickej rinokonjunktivitídy (sezónnej alebo celoročnej) a urtikárie. Abisax je indikovaný dospelým a dospievajúcim (od 12 rokov a starším).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Dospelí a dospievajúci (od 12 rokov a starší)

20 mg bilastínu (1 tableta) jedenkrát denne na zmiernenie príznakov alergickej rinokonjunktivitídy (sezónnej a celoročnej) a urtikárie.

Tablety sa majú užívať jednu hodinu pred alebo dve hodiny po jedle alebo po ovocnom džúze (pozri časť 4.5).

Dĺžka liečby

Liečba alergickej rinokonjunktivitídy má byť obmedzená na dobu expozície alergénom. Liečba sezónnej alergickej rinitídy sa môže ukončiť po vymiznutí príznakov a znovu začať po znovuoobjavení príznakov. Pri celoročnej alergickej rinitíde sa môže u pacientov navrhnúť kontinuálna liečba počas doby expozície alergénom. Dĺžka liečby žihľavky závisí od typu, dĺžky a priebehu ťažkostí.

Osobitné populácie

Starší pacienti

Nie je potrebná úprava dávkovania u starších ľudí (pozri časti 5.1 a 5.2).

Porucha funkcie obličiek

Štúdie uskutočnené u dospelých v osobitných rizikových skupinách (pacienti s poruchou funkcie obličiek) ukazujú, že nie je potrebné upravovať dávku bilastínu u dospelých (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie pečene

Nie sú žiadne klinické skúsenosti u dospelých pacientov s poruchou funkcie pečene. Vzhľadom na to, že bilastín sa nemetabolizuje a je vylučovaný v nezmenenej forme močom a stolicou, neočakáva sa, že porucha funkcie pečene zvýši systémovú expozíciu nad bezpečnú hranicu u dospelých pacientov. Preto nie je potrebná úprava dávkovania u dospelých pacientov s poruchou funkcie pečene (pozri časť 5.2).

Pediatrická populácia

- Deti vo veku od 6 do 11 rokov s telesnou hmotnosťou najmenej 20 kg

Pre túto populáciu sú vhodné orodispergovateľné tablety s obsahom 10 mg bilastínu alebo perorálny roztok s 2,5 mg/ml bilastínu.

- Deti mladšie ako 6 rokov a s telesnou hmotnosťou menej ako 20 kg

V súčasnosti dostupné údaje sú opísané v častiach 4.4, 4.8, 5.1 a 5.2, ale neumožňujú uviesť odporúčania na dávkovanie. Preto sa bilastín nemá užívať v tejto vekovej skupine.

Bezpečnosť a účinnosť bilastínu u detí s poruchou funkcie obličiek a s poruchou funkcie pečene neboli stanovené.

Spôsob podávania

Perorálne použitie.

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

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Pediatrická populácia

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

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

U pacientov užívajúcich bilastín boli hlásené prípady predĺženia QT na elektrokardiograme (pozri časti 4.8, 4.9 a 5.1). Lieky, ktoré spôsobujú predĺženie QT/QTc, môžu zvýšiť riziko Torsade de pointes.

Pri podávaní bilastínu pacientom so zvýšeným rizikom predĺženia QT/QTc je preto potrebné postupovať opatrne. Patria sem pacienti s anamnézou srdcových arytmií; pacienti s hypokaliémiou, hypomagneziémiou, hypokalciémiou; pacienti so známym predĺžením QT intervalu alebo významnou bradykardiou; pacienti so súbežným užívaním iných liekov spojených s predĺžením QT/QTc.

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej tablete, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

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

Interakcia s jedlom: Jedlo značne znižuje perorálnu biologickú dostupnosť bilastínu o 30 %.

Interakcia s grapefruitovou šťavou: Súbežné užívanie 20 mg bilastínu s grapefruitovou šťavou znižuje biologickú dostupnosť bilastínu o 30 %. Tento účinok sa môže tiež vzťahovať na iné ovocné šťavy. Stupeň zníženia biologickej dostupnosti sa môže líšiť v závislosti od výrobcu a druhu ovocia. Mechanizmus tejto interakcie je inhibícia OATP1A2, importujúceho (uptake) transportéra, pre ktorý je bilastín substrátom (pozri časť 5.2). Lieky, ktoré sú substrátmi alebo inhibítormi OATP1A2, ako je ritonavir alebo rifampicín, môžu mať taktiež potenciál znižovať plazmatické koncentrácie bilastínu.

Interakcia s ketokonazolom alebo erytromycínom: Súbežné užívanie 20 mg bilastínu 1-krát denne a 400 mg ketokonazolu 1-krát denne alebo 500 mg erytromycínu 3-krát denne zvyšuje plochu pod krivkou plazmatickej koncentrácie (AUC) bilastínu dvojnásobne a C_{max} dvoj- až trojnásobne. Tieto zmeny môžu byť vysvetlené interakciou s črevnými efluxnými transportérmi, pretože bilastín je substrátom P-glykoproteínu a nie je metabolizovaný (pozri časť 5.2). Predpokladá sa, že tieto zmeny neovplyvňujú bezpečnostný profil bilastínu a ketokonazolu alebo erytromycínu. Iné liečivá, ktoré sú substrátmi alebo inhibítormi P-glykoproteínu, ako je cyklosporín, môžu mať taktiež potenciál zvyšovať plazmatické koncentrácie bilastínu.

Interakcia s diltiazemom: Súbežné užívanie 20 mg bilastínu 1-krát denne a 60 mg diltiazemu 1-krát denne zvyšuje C_{max} bilastínu o 50 %. Tento efekt môže byť vysvetlený interakciou s črevnými efluxnými transportérmi (pozri časť 5.2) a predpokladá sa, že nemá vplyv na bezpečnostný profil bilastínu.

Interakcia s alkoholom: Psychomotorická výkonnosť po súbežnom užití 20 mg bilastínu 1-krát denne a alkoholu bola podobná ako po užití alkoholu s placebom.

Interakcia s lorazepamom: Súbežné užívanie 20 mg bilastínu 1-krát denne a 3 mg lorazepamu 1-krát denne počas 8 dní nezosilnila tlmový účinok lorazepamu na centrálny nervový systém (CNS).

Pediatrická populácia

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých. Pretože u detí nie sú žiadne klinické skúsenosti týkajúce sa interakcie bilastínu s inými liekmi, jedlom alebo ovocnými džúsmi, majú sa v súčasnosti pri predpisovaní bilastínu deťom brať do úvahy výsledky získané z interakčných štúdií u dospelých. K dispozícii nie sú žiadne klinické údaje u detí, ktoré by určovali, či zmeny AUC alebo C_{max} v dôsledku interakcií ovplyvňujú bezpečnostný profil bilastínu.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

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

Dojčenie

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

Fertilita

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

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Štúdia uskutočnená s cieľom posúdiť vplyv bilastínu na schopnosť viesť vozidlá preukázala, že liečba

20 mg bilastínu neovplyvnila schopnosť viesť vozidlá. Pretože individuálna odpoveď na liek sa však môže líšiť, pacientom sa má odporučiť, aby neviedli vozidlá a neobsluhovali stroje, pokiaľ nezistia ako na bilastín reagujú.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu u dospelých a dospievajúcich pacientov

Výskyt nežiaducich účinkov u dospelých a dospievajúcich pacientov s alergickou rinokonjunktivitídou alebo chronickou idiopatickou urtikáriou, liečených 20 mg bilastínu v klinických skúšaníach bol porovnateľný s pacientmi, ktorí dostávali placebo (12,7 % vs. 12,8 %).

Klinické skúšania II. a III. fázy, uskutočnené počas klinického vývoja, zahŕňali 2 525 dospelých a dospievajúcich pacientov liečených rôznymi dávkami bilastínu, z ktorých 1 697 dostávalo 20 mg bilastínu. V týchto skúšaníach 1 362 pacientov dostávalo placebo. Najčastejšie hlásené nežiaduce účinky u pacientov liečených 20 mg bilastínu v indikáciách alergickej rinokonjunktivitídy alebo chronickej idiopatickej urtikárie boli bolesť hlavy, ospalosť, závrat a únava. Tieto nežiaduce účinky sa objavili s porovnateľnou frekvenciou u pacientov užívajúcich placebo.

Súhrn nežiaducich účinkov u dospelých a dospievajúcich pacientov v tabuľke

Nežiaduce účinky, ktoré mali aspoň minimálnu možnú súvislosť s liečbou bilastínom a hlásené u viac ako 0,1 % pacientov liečených 20 mg bilastínu v priebehu klinického vývoja (n = 1 697), sú uvedené v nasledujúcej tabuľke.

Frekvencia je určená nasledovne:

Veľmi časté ($\geq 1/10$)

Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)

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

Zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$)

Veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$)

Neznáme (nedá sa odhadnúť z dostupných údajov)

Zriedkavé, veľmi zriedkavé a reakcie s neznámou frekvenciou neboli zahrnuté do tabuľky.

Trieda orgánových systémov		20 mg bilastínu n = 1 697	Všetky dávky bilastínu n = 2 525	Placebo n = 1 362
Frekvencia	Nežiaduca reakcia			
Infekcie a nákazy				
Menej časté	Orálny herpes	2 (0,12 %)	2 (0,08 %)	(0,0 %)
Poruchy metabolizmu a výživy				
Menej časté	Zvýšenie chuti do jedla	10 (0,59 %)	11 (0,44 %)	7 (0,51 %)
Psychické poruchy				
Menej časté	Úzkosť	6 (0,35 %)	8 (0,32 %)	(0,0 %)
	Nespavosť	2 (0,12 %)	4 (0,16 %)	(0,0 %)
Poruchy nervového systému				
Časté	Ospalosť	52 (3,06 %)	82 (3,25 %)	39 (2,86 %)
	Bolesť hlavy	68 (4,01 %)	90 (3,56 %)	46 (3,38 %)
Menej časté	Závraty	14 (0,83 %)	23 (0,91 %)	8 (0,59 %)
Poruchy ucha a labyrintu				
Menej časté	Tinitus	2 (0,12 %)	2 (0,08 %)	0 (0,0 %)
	Vertigo	3 (0,18 %)	3 (0,12 %)	0 (0,0 %)
Poruchy srdca a srdcovej činnosti				
Menej časté	Blokáda pravého ramienka	4 (0,24 %)	5 (0,20 %)	3 (0,22 %)
	Sínusová arytmia	5 (0,30 %)	5 (0,20 %)	1 (0,07 %)
	Predĺženie intervalu QT na EKG	9 (0,53 %)	10 (0,40 %)	5 (0,37 %)
	Iné zmeny na EKG	7 (0,41 %)	11 (0,44 %)	2 (0,15 %)

Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína				
Menej časté	Dyspnoe	2 (0,12 %)	2 (0,08 %)	0 (0,0 %)
	Diskomfort v nose	2 (0,12 %)	2 (0,08 %)	0 (0,0 %)
	Sucho v nose	3 (0,18 %)	6 (0,24 %)	4 (0,29 %)
Poruchy gastrointestinálneho traktu				
Menej časté	Bolesť v hornej časti brucha	11 (0,65 %)	14 (0,55 %)	6 (0,44 %)
	Bolesť brucha	5 (0,30 %)	5 (0,20 %)	4 (0,29 %)
	Nevôľnosť	7 (0,41 %)	10 (0,40 %)	14 (1,03 %)
	Diskomfort v žalúdku	3 (0,18 %)	4 (0,16 %)	0 (0,0 %)
	Hnačka	4 (0,24 %)	6 (0,24 %)	3 (0,22 %)
	Sucho v ústach	2 (0,12 %)	6 (0,24 %)	5 (0,37 %)
	Dyspepsia	2 (0,12 %)	4 (0,16 %)	4 (0,29 %)
	Gastritída	4 (0,24 %)	4 (0,16 %)	0 (0,0 %)
Poruchy kože a podkožného tkaniva				
Menej časté	Pruritus	2 (0,12 %)	4 (0,16 %)	2 (0,15 %)
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania				
Menej časté	Únava	14 (0,83 %)	19 (0,75 %)	18 (1,32 %)
	Smäd	3 (0,18 %)	4 (0,16 %)	1 (0,07 %)
	Zlepšenie predchádzajúceho stavu	2 (0,12 %)	2 (0,08 %)	1 (0,07 %)
	Horúčka	2 (0,12 %)	3 (0,12 %)	1 (0,07 %)
	Asténia	3 (0,18 %)	4 (0,16 %)	5 (0,37 %)
Laboratórne a funkčné vyšetrenia				
Menej časté	Zvýšenie gama-glutamyltransferázy	7 (0,41 %)	8 (0,32 %)	2 (0,15 %)
	Zvýšenie alanínaminotransferázy	5 (0,30 %)	5 (0,20 %)	3 (0,22 %)
	Zvýšenie aspartátaminotransferázy	3 (0,18 %)	3 (0,12 %)	3 (0,22 %)
	Zvýšenie kreatinínu v krvi	2 (0,12 %)	2 (0,08 %)	0 (0,0 %)
	Zvýšenie triacylglycerolov v krvi	2 (0,12 %)	2 (0,08 %)	3 (0,22 %)
	Zvýšenie hmotnosti	8 (0,47 %)	12 (0,48 %)	2 (0,15 %)

*Po uvedení na trh bolo hlásené aj predĺženie QT intervalu na elektrokardiograme.

Nežiaduce účinky s neznámou frekvenciou (nedá sa odhadnúť z dostupných údajov):

Palpitácie, tachykardia, reakcie z precitlivenosti (ako anafylaxia, angioedém, dyspnoe, vyrážka, lokalizovaný edém/lokalizovaný opuch a erytém) a vracanie boli zaznamenané po uvedení lieku na trh.

Popis vybraných nežiaducich účinkov u dospelých a dospievajúcich pacientov

Ospalosť, bolesť hlavy, závraty a únava boli pozorované u pacientov liečených 20 mg bilastínu alebo u pacientov na placebe. Hlásená frekvencia bola 3,06 % vs. 2,86 % pre ospalosť; 4,01 % vs. 3,38 % pre bolesť hlavy; 0,83 % oproti 0,59 % pre závraty a 0,83 % vs. 1,32 % pre únavu. Informácie zozbierané počas sledovania po uvedení lieku na trh potvrdili bezpečnostný profil pozorovaný počas klinického vývoja.

Súhrn bezpečnostného profilu v pediatrickej populácii

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

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

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

Súhrn nežiaducich účinkov v pediatrickej populácii v tabuľke

Nežiaduce účinky, ktoré mali aspoň minimálne možnú súvislosť s bilastínom a boli hlásené u viac ako 0,1 % detí (2-11 rokov) dostávajúcich bilastín v priebehu klinického vývoja, sú uvedené v tabuľke nižšie.

Frekvencia je určená nasledovne:

Veľmi časté ($\geq 1/10$)

Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/100$)

Menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/1\,000$)

Zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$)

Veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$)

Neznáme (nemožno odhadnúť z dostupných údajov)

Zriedkavé, veľmi zriedkavé a reakcie s neznámou frekvenciou neboli zahrnuté do tabuľky.

Trieda orgánových systémov		10 mg bilastínu (n=291) [#]	Placebo (n=249)
Frekvencia	Nežiaduca reakcia		
Infekcie a nákazy			
Časté	Rinitída	3 (1,0 %)	3 (1,2 %)
Poruchy nervového systému			
Časté	Bolesť hlavy	6 (2,1 %)	3 (1,2 %)
Menej časté	Závrat	1 (0,3 %)	0 (0,0 %)
	Strata vedomia	1 (0,3 %)	0 (0,0 %)
Poruchy oka			
Časté	Alergická konjunktivitída	4 (1,4 %)	5 (2,0 %)
Menej časté	Podráždenie očí	1 (0,3 %)	0 (0,0 %)
Poruchy gastrointestinálneho traktu			
Časté	Bolesť brucha/bolesť v hornej časti brucha	3 (1,0 %)	3 (1,2 %)
Menej časté	Hnačka	2 (0,7 %)	0 (0,0 %)
	Nevoľnosť	1 (0,3 %)	0 (0,0 %)
	Opuch pier	1 (0,3 %)	0 (0,0 %)
Poruchy kože a podkožného tkaniva			
Menej časté	Ekzém	1 (0,3 %)	0 (0,0 %)
	Urtikária	2 (0,7 %)	2 (0,8 %)
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania			
Menej časté	Únava	2 (0,7 %)	0 (0,0 %)

[#]260 detí bolo exponovaných v klinickom skúšaní bezpečnosti, 31 detí bolo exponovaných vo farmakokinetickej štúdii.

Popis vybraných nežiaducich účinkov v pediatrickej populácii

Bolesť hlavy, bolesť brucha, alergická konjunktivitída a rinitída boli pozorované u detí liečených 10 mg bilastínu alebo u detí na placebe. Hlásená frekvencia bola 2,1 % vs. 1,2 % pre bolesť hlavy, 1,0 % vs. 1,2 % pre bolesť brucha, 1,4 % vs. 2,0 % pre alergickú konjunktivitídu a 1,0 % vs. 1,2 % pre rinitídu.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

Informácie týkajúce sa akútneho predávkovania bilastínom sú získané zo skúseností z klinických skúšaní uskutočnených počas vývoja a sledovania po uvedení lieku na trh. V klinických skúšaníach po podaní bilastínu v dávkach 10- až 11-násobku terapeutickú dávku (220 mg ako jednorazová dávka; alebo 200 mg/deň počas 7 dní) 26 zdravým dospelým dobrovoľníkom bola frekvencia nežiaducich účinkov súvisiacich s podaním lieku dvakrát vyššia ako pri placebe. Najčastejšie hlásené nežiaduce účinky boli závrat, bolesť hlavy a nevoľnosť. Neboli hlásené žiadne závažné nežiaduce účinky a žiadne významné predĺženie intervalu QTc. Informácie zozbierané v rámci sledovania po uvedení lieku na trh sú zhodné s tými, ktoré boli hlásené počas klinických skúšaní.

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

K dispozícii nie sú žiadne údaje o predávkovaní u detí.

V prípade predávkovania sa odporúča symptomatická a podporná liečba. Nie je známe žiadne špecifické antidotum bilastínu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antihistaminiká na systémové použitie, iné antihistaminiká na systémové použitie, ATC kód: R06AX29.

Mechanizmus účinku

Bilastín je nesedatívny, dlhodobý pôsobiaci antagonist histamínu so selektívnou afinitou k periférnym receptorom H₁ a bez afinity k muskarínovým receptorom.

Bilastín inhibuje histamínom vyvolaný opuch a reakcie začervenania kože počas 24 hodín po podaní jednorazových dávok.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

V klinických skúšaníach vykonaných u dospelých a dospievajúcich pacientov s alergickou rinokonjunktivitídou (sezónna alebo celoročná), bol bilastín v dávke 20 mg, podávaný raz denne počas 14 – 28 dní, účinný pri zmierňovaní príznakov ako je kýchanie, výtok z nosa, svrbenie nosa, upchatie nosa, svrbenie očí, slzenie a začervenanie očí. Bilastín účinne ovplyvnil príznaky počas 24 hodín.

V dvoch klinických skúšaníach vykonaných u pacientov s chronickou idiopatickou urtikáriou, bol bilastín v dávke 20 mg, podávaný jedenkrát denne počas 28 dní, účinný pri zmierňovaní intenzity svrbenia a počtu a veľkosti opuchov, rovnako ako diskomfortu pacientov v dôsledku žihľavky. U pacientov došlo k zlepšeniu spánku a kvality ich života.

V klinických skúšaníach s bilastínom, a to aj pri dávkach 200 mg denne (10-násobok klinickej dávky) počas 7 dní u 9 osôb alebo dokonca pri súbežnom podávaní inhibítorov P-glykoproteínu, ako je ketokonazol (24 osôb) a erytromycín (24 osôb), nebolo pozorované žiadne klinicky relevantné predĺženie intervalu QTc alebo akýkoľvek iný kardiovaskulárny účinok. Dodatočne bolo vykonané podrobné skúšanie QT zahŕňajúce 30 dobrovoľníkov.

V kontrolovaných klinických skúšaníach pri odporúčanej dávke 20 mg jedenkrát denne bol bezpečnostný profil bilastínu týkajúci sa CNS podobný ako pri placebe a výskyt somnolencie sa štatisticky nelíšil od placeba. V klinických skúšaníach bilastín v dávkach až do 40 mg denne

neovplyvnil psychomotorickú výkonnosť a nemal vplyv na schopnosť viesť vozidlá v štandardných vodičských testoch.

U starších ľudí (≥ 65 rokov) zahrnutých do skúšaní II. a III. fázy sa nepozorovali žiadne rozdiely v účinnosti a bezpečnosti lieku v porovnaní s mladšími pacientmi. Postregistračná štúdia so 146 staršími pacientmi neukázala rozdiely v profile bezpečnosti v porovnaní s dospelou populáciou.

Pediatrická populácia

Dospievajúci (12 rokov až 17 rokov) boli zahrnutí do klinického vývoja. 128 dospievajúcich dostávalo bilastín počas klinických skúšaní (81 v dvojito zaslepených skúšaniach alergickej rinokonjunktivitídy). Ďalších 116 dospievajúcich bolo randomizovaných do skupín s aktívnym komparátorom alebo placebo. Neboli pozorované žiadne rozdiely v účinnosti a bezpečnosti medzi dospelými a dospievajúcimi.

Dokázaná účinnosť u dospelých a dospievajúcich môže byť podľa odporúčaní (guidelinov) extrapolovaná na deti, keďže systémová expozícia 10 mg bilastínu u detí vo veku od 6 do 11 rokov s telesnou hmotnosťou najmenej 20 kg je ekvivalentná expozícii dospelých pri 20 mg bilastínu (pozri časť 5.2). Extrapolácia údajov získaných u dospelých a dospievajúcich sa považuje pre tento liek za vhodnú, keďže patofyziológia alergickej rinokonjunktivitídy a urtikárie je rovnaká pre všetky vekové skupiny.

V 12-týždňovom kontrolovanom klinickom skúšaní s deťmi vo veku 2 – 11 rokov (celkom 509 detí, 260 liečených 10 mg bilastínu: 58 vo veku 2 až <6 rokov, 105 vo veku 6 až < 9 rokov a 97 vo veku 9 až < 12 rokov a 249, ktorým bolo podávané placebo: 58 vo veku 2 až < 6 rokov, 95 vo veku 6 až < 9 rokov a 96 vo veku 9 až < 12 rokov), pri odporúčanej pediatrickej dávke 10 mg bilastínu raz denne bol bezpečnostný profil bilastínu ($n = 260$) podobný ako pri placebe ($n = 249$) s výskytom nežiaducich účinkov u 5,8 % a 8,0 % pacientov užívajúcich 10 mg bilastínu a placebo v uvedenom poradí. 10 mg bilastínu a placebo mierne znížili skóre ospalosti a sedácie v pediatrickom dotazníku o spánku počas tohto skúšania bez významných rozdielov medzi sledovanými skupinami. U detí vo veku 2–11 rokov nebol pozorovaný významný rozdiel v QTc pri podávaní 10 mg bilastínu denne v porovnaní s placebo. Dotazník kvality života špecifický pre deti s alergickou rinokonjunktivitídou alebo chronickou urtikáriou ukázal celkové zvýšenie skóre po 12 týždňoch so štatisticky nesignifikantným rozdielom medzi skupinou s bilastínom a placebo. Celková populácia 509 detí zahŕňala: 479 účastníkov s alergickou konjunktivitídou a 30 účastníkov s diagnózou chronickej urtikárie. 260 detí dostávalo bilastín, 252 (96,9 %) na alergickú rinokonjunktivitídu a 8 (3,1 %) na chronickú urtikáriu. Analogicky 249 detí dostávalo placebo, 227 (91,2 %) na alergickú rinokonjunktivitídu a 22 (8,8 %) na chronickú urtikáriu.

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s bilastínom vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie mladšej ako 2 roky (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Bilastín sa rýchlo absorbuje po perorálnom podaní a dosiahne maximálnu plazmatickú koncentráciu približne po 1,3 hodine. Nepozorovala sa žiadna akumulácia. Priemerná hodnota biologickej dostupnosti perorálne podaného bilastínu je 61 %.

Distribúcia

In vivo a *in vitro* štúdie preukázali, že bilastín je substrátom P-glykoproteínu (pozri časť 4.5 „Interakcia s ketokonazolom, erytromycínom a diltiazemom“) a OATP (Organic Anion-Transporting Polypeptide) (pozri časť 4.5 Interakcia s grapefruitovou šťavou). Predpokladá sa, že bilastín nie je substrátom BCRP transportérov alebo obličkových transportérov OCT2, OAT1 a OAT3. Na základe *in vitro* štúdií sa nepredpokladá, že bilastín inhibuje nasledujúce transportéry v systémovej cirkulácii:

P-glykoproteín, MRP2, BCRP, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, OATP2B1, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2 a NTCP. Len mierny inhibičný účinok bol zistený u P-glykoproteínu, OATP2B1 a OCT1, s odhadovanou $IC_{50} \geq 300 \mu\text{mol/l}$, oveľa vyššou ako vypočítaná klinická plazmatická koncentrácia

c_{max} , a preto tieto interakcie nebudú klinicky relevantné. Na základe týchto výsledkov však nemožno vylúčiť inhibíciu transportérov prítomných v sliznici čreva bilastínom, napr. P-glykoproteínu.

Pri terapeutických dávkach je väzba bilastínu na plazmatické proteíny je 84 – 90 %.

Biotransformácia

Bilastín neindukoval alebo neinhiboval aktivitu izoenzymov CYP450 v *in vitro* štúdiách.

Eliminácia

V štúdiu hmotnostnej rovnováhy (mass balance) uskutočnenej u zdravých dobrovoľníkov po podaní jednorazovej dávky 20 mg 14C-bilastínu, bolo takmer 95 % podanej dávky vylúčenej močom (28,3 %) a stolicou (66,5 %) ako nezmenený bilastín, čo potvrdzuje, že bilastín nie je významne metabolizovaný u ľudí. Priemerný eliminačný polčas vypočítaný u zdravých dobrovoľníkov bol 14,5 hodiny.

Linearita

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

Porucha funkcie obličiek

V štúdiu u pacientov s poruchou funkcie obličiek sa priemerná (SD) $AUC_{0-\infty}$ zvýšila z 737,4 ($\pm 260,8$ ng.h/ml u osôb bez poruchy (GFR: > 80 ml/min/1,73 m²) na: 967,4 ($\pm 140,2$) ng.h/ml u osôb s miernou poruchou (GFR: 50 – 80 ml/min/1,73 m²), 1 384,2 ($\pm 263,23$) ng.h/ml u osôb so stredne závažnou poruchou (GFR: 30 - < 50 ml/min/1,73 m²), a 17 08,5 ($\pm 699,0$) ng.h/ml u osôb so závažnou poruchou (GFR: < 30 ml/min/1,73 m²).

Priemerný (SD) polčas bilastínu bol 9,3 hodiny ($\pm 2,8$) u osôb bez poruchy, 15,1 hodiny ($\pm 7,7$) u osôb s miernou poruchou, 10,5 hodiny ($\pm 2,3$) u osôb so stredne závažnou poruchou a 18,4 hodiny ($\pm 11,4$) u osôb so závažnou poruchou.

Vylučovanie bilastínu močom bolo kompletne po 48 – 72 hodinách u všetkých osôb. Neočakáva sa, že by tieto farmakokinetické zmeny mali klinicky významný vplyv na bezpečnosť bilastínu, pretože plazmatické koncentrácie bilastínu u pacientov s poruchou funkcie obličiek sú stále v rozmedzí, ktoré je pri bilastíne bezpečné.

Porucha funkcie pečene

Nie sú dostupné žiadne farmakokinetické údaje u pacientov s poruchou funkcie pečene. Bilastín sa u ľudí nemetabolizuje. Keďže výsledky štúdie o poruche funkcie obličiek ukazujú, že eliminácia obličkami je hlavnou cestou vylučovania, očakáva sa, že biliárna exkrécia sa iba okrajovo podieľa na eliminácii bilastínu. Nepredpokladá sa, že zmeny pečenevých funkcií majú klinicky relevantný vplyv na farmakokinetiku bilastínu.

Starší pacienti

K dispozícii je iba obmedzené množstvo farmakokinetických údajov u osôb nad 65 rokov. Nepozorovali sa žiadne štatisticky významné rozdiely s ohľadom na farmakokinetiku bilastínu u starších vo veku viac ako 65 rokov v porovnaní s dospelou populáciou vo veku medzi 18 až 35 rokov.

Pediatrická populácia

Nie sú dostupné žiadne farmakokinetické údaje u dospievajúcich (12 rokov až 17 rokov), keďže pre tento liek sa za primeranú považovala extrapolácia údajov zistených u dospelých.

Farmakokinetické údaje u detí boli získané z farmakokinetickej štúdie fázy II zahŕňajúcej 31 detí vo veku 4 – 11 rokov s alergickou rinokonjunktivitídou alebo chronickou urtikáriou, ktorým bolo podaných 10 mg bilastínu raz denne vo forme orodispergovateľnej tablety.

Farmakokinetická analýza plazmatických koncentrácií ukázala, že pediatrická dávka 10 mg bilastínu raz denne spôsobila systémovú expozíciu ekvivalentnú tej, ktorá bola pozorovaná po dávke 20 mg u dospelých a dospievajúcich, s priemernou hodnotou AUC 1 014 ng.h/ml pre deti vo veku 6 – 11 rokov. Tieto výsledky boli vo veľkej miere pod bezpečnostným prahom vychádzajúcim z údajov

pre dávku 80 mg raz denne u dospelých v súlade s bezpečnostným profilom lieku. Tieto výsledky potvrdili výber 10 mg bilastínu perorálne raz denne ako vhodnú terapeutickú dávku pre deti vo veku 6 až 11 rokov s telesnou hmotnosťou najmenej 20 kg.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje pre bilastín získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity a karcinogénneho potenciálu neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

V štúdiách reprodukčnej toxicity, účinok bilastínu na plod (pred- a postimplentačné straty u potkanov a neúplná osifikácia kostí lebky, sterna a končatín u králikov) bol pozorovaný len pri dávkach toxických pre matku. Úroveň expozície na úrovni hladiny bez pozorovaného nepriaznivého účinku (NOAEL) dostatočne prevyšuje (> 30-krát) expozíciu u ľudí pri odporúčanej terapeutickej dávke.

V štúdiu o vplyve na laktáciu bol bilastín po podaní jednorazovej dávky (20 mg/kg) zistený v mlieku laktujúcich potkanov. Koncentrácie bilastínu v mlieku boli približne o polovicu nižšie, ako plazmatické koncentrácie u matky. Význam uvedených výsledkov pre človeka nie je známy.

V štúdiu plodnosti na potkanoch bilastín podávaný perorálne až do dávok 1 000 mg/kg/deň nevyvolal žiadny vplyv na samičie a samčie pohlavné orgány. Indikátory párenia, plodnosti a brezivosti neboli ovplyvnené.

Zo štúdie distribúcie na potkanoch so stanovením koncentrácie liečiva autorádiografiou je zrejmé, že sa bilastín neakumuloval v CNS.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

mikrokryštalická celulóza
sodná soľ karboxymetylškrobu (typ A)
koloidný bezvodý oxid kremičitý
stearát horečnatý

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Liek sa balí do nasledovných typov blistrov:

PVC/PVDC – Alu blister:

Základná vrstva z PVC/PVDC a jednoduchá hliníková fólia ako krycia fólia, zabalené v škatuľke.

Alu-Alu blister:

Viacvrstvový, za studena tvarovaný hliníkový blister zložený zo základu z orientovanej polyamidovej hliníkovej a PVC fólie a jednoduchej krycej hliníkovej fólie, zabalený

v škatulke.

Veľkosť balenia: 10, 20, 30, 40 alebo 50 tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

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

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o., Hvězdova 1716/2b, 140 78 Praha 4, Česká republika

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

24/0198/23-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 24. augusta 2023

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

05/2025