SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Bilastine Polpharma
20 mg tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna tableta obsahuje 20 mg bilastínu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta.
Biela až takmer biela, okrúhla (s priemerom 7 mm), bikonvexná tableta.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1. Terapeutické indikácie

Symptomatická liečba alergickej rinokonjunktivitídy (sezónnej alebo celoročnej) a urtikárie.
Bilastine Polpharma je indikovaný dospelým a dospievajúcim (vo veku 12 rokov a viac).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie
Dospelí a dospievajúci (12 rokov a viac)
20 mg bilastínu (1 tableta) jedenkrát denne na zmiernenie príznakov alergickej rinokonjunktivitídy (sezónnej a celoročnej) a urtikárie.
Tablety sa majú užívať jednu hodinu pred jedlom alebo dve hodiny po jedle alebo po ovocnom džúse (pozri časť 4.5).

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

Osobitné populácie

Starší pacienti
Nie je potrebná úprava dávkovania u starších pacientov (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 lieku Bilastine Polpharma 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 ako nezmenený 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 zapiť 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

U pacientov užívajúcich bilastín boli hlásené prípady predĺženia QT na elektrokardiograme (pozri časti 4.8, 4.9 a 5.1). Predpokladá sa, že lieky, ktoré spôsobujú predĺženie QT/QTc intervalu, zvyšujú riziko *Torsade de pointes*.
Preto je potrebná opatrnosť pri podávaní bilastínu pacientom, u ktorých je zvýšené riziko predĺženia QT/QTc. To zahŕňa pacientov 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.

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 skúsenosti, preto sa bilastín v 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 ťažkou alebo ťažkou poruchou funkcie obličiek spôsobiť zvýšenie plazmatickej hladiny bilastínu, a tým aj zvýšenie rizika vzniku nežiaducich účinkov bilastínu. Z tohto dôvodu sa má vyhnúť súbežnému podávaniu bilastínu a inhibítoru P-glykoproteínu u pacientov so stredne ťažkou alebo ťažkou poruchou funkcie obličiek.

Bilastine Polpharma obsahuje sodík:
Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej dávke, 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 bilastínu 20 mg 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, absorpčný transportér, 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 bilastínu 20 mg 1-krát denne a ketokonazolu 400 mg 1-krát denne alebo erytromycínu 500 mg 3-krát denne zvýšilo AUC bilastínu dvojnásobne a c_{max} dvoj až trojnásobne. Tieto zmeny môžu byť vysvetlené interakciou s črevnými transportérmi, pretože bilastín je substrátom pre P-glykoproteín a nie je metabolizovaný (pozri časť 5.2). Zdá sa, že tieto zmeny neovplyvňujú bezpečnostný profil bilastínu a ketokonazolu alebo erytromycínu. Iné lieky, 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 transportérmi (pozri časť 5.2) a zdá sa, že nemá vplyv na bezpečnostný profil bilastínu.

Interakcia s alkoholom:
Psychomotorická výkonnosť po súbežnom užití alkoholu a 20 mg bilastínu 1-krát denne 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 nepotenciovalo tlmivý účinok lorazepamu na 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 šťavami, 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:
Neexistujú žiadne alebo len obmedzené údaje o užívaní bilastínu u tehotných žien.
Štúdie na zvieratách nepreukázali priame alebo nepriame škodlivé účinky s ohľadom na reprodukčnú toxicitu, pôrod alebo postnatálny vývoj (pozri časť 5.3). Ako preventívne opatrenie je vhodnejšie vyhnúť sa podávaniu bilastínu počas tehotenstva.

Dojčenie:
Nebola robená štúdia, ktorá by skúmala vylučovanie bilastínu do ľudského mlieka. Dostupné farmakokinetické údaje u zvierat preukázali vylučovanie bilastínu do mlieka (pozri časť 5.3). Rozhodnutie, či pokračovať/ukončiť dojčenie alebo ukončiť liečbu/vyhnúť sa liečbe bilastínom sa má urobiť po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby bilastínom 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 u dospelých s cieľom posúdiť vplyv bilastínu na schopnosť viesť vozidlá preukázala, že liečba s 20 mg bilastínu neovplyvnila schopnosť viesť vozidlá. Keďže sa však individuálna odpoveď na liek 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 štúdiách bol porovnateľný s pacientmi, ktorí dostávali placebo (12,7 % verzus 12,8 %).
Klinické štúdie 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 štúdiách 1 362 pacientov dostávalo placebo. Najčastejšie hlásené nežiaduce účinky u pacientov liečených 20 mg bilastínu pri indikácii 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.

Tabuľkový súhrn nežiaducich účinkov u dospelých a dospievajúcich pacientov
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 (≥ 1/10)
Časté (≥ 1/100 až < 1/10)
Menej časté (≥ 1/1 000 až < 1/100)
Zriedkavé (≥ 1/10 000 až < 1/1 000)
Veľmi zriedkavé (< 1/10 000)
Neznáme (z dostupných údajov)

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

Trieda orgánových systémov		**Bilastín 20 mg**	**Všetky dávky bilastínu**	**Placebo**
Frekvencia	**Nežiaduca reakcia**	**N = 1 697**	**N = 2 525**	**N = 1 362**
Infekcie a nákazy				
Menej časté	Orálny herpes	2 (0,12 %)	2 (0,08 %)	0 (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 (0,0%)
	Nespavosť	2 (0,12 %)	4 (0,16 %)	0 (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 QT intervalu na EKG*	9 (0,53 %)	10 (0,40 %)	5 (0,37%)
	Iné abnormálne 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%)
	Nevoľnosť	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 gamaglutamyltransferázy	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 triglyceridov v krvi	2 (0,12 %)	2 (0,08 %)	3 (0,22%)
	Zvýšenie telesnej hmotnosti	8 (0,47 %)	12 (0,48 %)	2 (0,15%)

* Predĺženie QT intervalu na EKG bolo hlásené aj po uvedení lieku na trh.

Nežiaduce účinky s neznámou frekvenciou (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 buď u pacientov liečených bilastínom 20 mg, alebo u pacientov s placebom. Hlásená frekvencia bola 3,06 % vs 2,86 % pre ospalosť; 4,01 % vs 3,38 % pre bolesť hlavy; 0,83 % vs 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 k tejto populácii (dospievajúci) počas sledovania po uvedení lieku na trh potvrdili závery klinických štúdií. Percento detí (vo veku 2 – 11 rokov), ktoré hlásili nežiaduce účinky počas 12-týždňovej kontrolovanej klinickej štúdie liečby alergickej rinokonjunktivitídy alebo chronickej urtikárie bilastínom v dávke 10 mg, bolo porovnateľné s pacientmi, ktorí dostávali placebo (68,5 % verzus 67,5 %). Nežiaduce účinky najčastejšie hlásené 291 deťmi (vo veku 2 – 11 rokov) liečenými bilastínom (vo forme orodispergovateľných tabliet) v rámci klinických štúdií (#260 detí bolo zaradených do klinickej štúdie bezpečnosti, 31 detí do farmakokinetickej štúdie) boli bolesť hlavy, alergická konjunktivitída, rinitída a bolesť brucha. Tieto nežiaduce účinky sa vyskytli s porovnateľnou frekvenciou u 249 pacientov s placebom.

Tabuľkový súhrn nežiaducich účinkov v pediatrickej populácii

Nežiaduce účinky, ktoré mali aspoň minimálnu 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 (≥ 1/10)
Časté (≥ 1/100 až < 1/10)
Menej časté (≥ 1/1 000 až < 1/100)
Zriedkavé (≥ 1/10 000 až < 1/1 000)
Veľmi zriedkavé (< 1/10 000)
Neznáme (z dostupných údajov)
Zriedkavé, veľmi zriedkavé a reakcie s neznámou frekvenciou neboli zahrnuté do tabuľky.

Trieda orgánových systémov **Frekvencia**	**Nežiaduca reakcia**	**Bilastín 10 mg (n = 291)#**	**Placebo (n = 249)**
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 zaradených do bezpečnostnej klinickej štúdie, 31 detí zaradených do farmakokinetickej štúdie

Popis vybraných nežiaducich účinkov v pediatrickej populácii
Bolesť hlavy, bolesť brucha, alergická konjunktivitída a rinitída boli pozorované buď u detí liečených bilastínom 10 mg, alebo u detí s placebom. 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 štúdií uskutočnených počas vývoja bilastínu a sledovania po uvedení lieku na trh. V klinických štúdiách po podaní bilastínu v dávkach 10 – 11 násobku terapeutickej dávky (220 mg ako jednorazová dávka; alebo 200 mg/deň počas 7 dní) 26 zdravým dospelým dobrovoľníkom bola frekvencia akútnych nežiaducich účinkov 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 QTc intervalu. Informácie zozbierané v rámci sledovania po uvedení lieku na trh sú zhodné s tými, ktoré boli hlásené počas klinických štúdií.
Rozhodujúce zhodnotenie účinku opakovaných dávok (100 mg počas 4 dní) bilastínu na ventrikulárnu repolarizáciu v podrobnej skríženej štúdii QT/QTc („*thorough QT/QTc cross-over*“) zahŕňajúcej 30 zdravých dospelých dobrovoľníkov nepreukázala signifikantné predĺženie QTc intervalu.

K dispozícii nie sú žiadne údaje o predávkovaní 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, dlhodobo pôsobiaci antagonista histamínu so selektívnou afinitou k H_1 periférnym receptorom a bez afinity k muskarínovým receptorom.
Bilastín inhibuje histamínom vyvolaný opuch a reakcie začervenania kože po dobu 24 hodín po podaní jednorazových dávok.

Klinická účinnosť a bezpečnosť
V klinických skúšaniach vykonaných u dospelých a dospievajúcich pacientov s alergickou rinokonjunktivitídou (sezónna alebo celoročná) bol bilastín podávaný v dávke 20 mg 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 skúšaniach 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 pupencov, ako aj pri zmierňovaní diskomfortu pacientov v dôsledku žihľavky. U pacientov došlo k zlepšeniu kvality ich spánku a života.

V klinických skúšaniach 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 P-glykoproteínových inhibítorov, ako je

ketokonazol (24 osôb) a erytromycín (24 osôb), nebolo pozorované žiadne klinicky relevantné predĺženie QTc intervalu alebo akýkoľvek iný kardiovaskulárny účinok. Dodatočne bola vykonaná podrobná QT štúdia zahŕňajúca 30 dobrovoľníkov.

V kontrolovaných klinických skúšaniach 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 skúšaniach bilastín v dávkach až do 40 mg denne neovplyvnil psychomotorickú výkonnosť a nemal vplyv na schopnosť viesť vozidlá pri štandardných vodičských testoch.

U starších pacientov (≥ 65 rokov) zahrnutých do štúdií 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 štúdií (81 v dvojito zaslepených štúdiách alergickej rinokonjunktivitídy). Ďalších 116 dospievajúcich bolo randomizovaných do skupín s aktívnym komparátorom alebo placebom. Neboli pozorované žiadne rozdiely v účinnosti a bezpečnosti medzi dospelými a dospievajúcimi.

Dokázaná účinnosť u dospelých a dospievajúcich môže byť podľa usmernení 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 z údajov u dospelých a dospievajúcich sa považuje za vhodnú pre tento liek, 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 (celkovo 509 detí, 260 liečených bilastínom 10 mg: 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) bol pri odporúčanej pediatrickej dávke bilastínu 10 mg raz denne 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. Bilastín 10 mg a placebo mierne znížili skóre ospalosti a sedácie v pediatrickom dotazníku o spánku počas tejto štúdie bez významných rozdielov medzi sledovanými skupinami. U detí vo veku 2 – 11 rokov nebol pozorovaný významný rozdiel v QTc po 10 mg bilastínu denne v porovnaní s placebom. 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 placebom. Celková populácia 509 detí zahŕňala: 479 osôb s alergickou konjunktivitídou a 30 osôb 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). Zdá 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, keďže len mierny inhibičný účinok bol zistený u P- glykoproteínu, OATP2B1 a OCT1, s odhadovanou $IC_{50} \geq 300$ µmol/l, oveľa vyššou ako vypočítaná klinická plazmatická koncentrácia c_{max}, a preto tieto interakcie nebudú klinicky relevantné. Avšak na základe týchto výsledkov nemožno vylúčiť inhibíciu transportérov prítomných v sliznici čreva bilastínom, napr. P-glykoproteínu.

Väzba bilastínu na plazmatické bielkoviny je 84 – 90 % pri terapeutických dávkach.

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

Eliminácia
V štúdii hmotnostnej rovnováhy uskutočnenej u zdravých dospelých dobrovoľníkov po podaní jednorazovej dávky 20 mg ^{14}C-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/nelinearita
V študovanom dávkovom rozmedzí (5 mg až 220 mg) má bilastín lineárnu farmakokinetiku s nízkou interindividuálnou variabilitou.

Porucha funkcie obličiek
V štúdii u pacientov s poruchou funkcie obličiek sa priemerná (SD) $AUC_{0-\infty}$ zvýšila z 737,4 (± 260,8 ng.h/ml u osôb bez poruchy (GFR: > 80 ml/min/1,73 m^2) na 967,4 (± 140,2) ng.h/ml u osôb s ľahkou poruchou (GFR: 50 – 80 ml/min/1,73 m^2), na 1384,2 (± 263,23) ng.h/ml u osôb so stredne ťažkou poruchou (GFR: 30 – < 50 ml/min/1,73 m^2) a na 1708,5 (± 699,0) ng.h/ml u osôb s ťažkou poruchou (GFR: < 30 ml/min/1,73 m^2).

Priemerný (SD) polčas bilastínu bol 9,3 hodiny (± 2,8) u osôb bez poruchy, 15,1 hodiny (± 7,7) u osôb s ľahkou poruchou, 10,5 hodiny (± 2,3) u osôb so stredne ťažkou poruchou a 18,4 hodiny (± 11,4) u osôb s ťažkou poruchou. Vylučovanie bilastínu močom bolo kompletné po 48 − 72 hodinách u všetkých osôb. Neočakáva sa, že by tieto farmakokinetické zmeny mali klinicky významný vplyv na bezpečnosť bilastínu, pretože plazmatické hladiny bilastínu u pacientov s poruchou funkcie obličiek sú stále v rozmedzí, ktoré je pre bilastín bezpečné.

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

Starší ľudia
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), nakoľko pre tento liek sa za primerané 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 bol podaný raz denne bilastín 10 mg v orodispergovateľnej tablete.
Farmakokinetická analýza plazmatických koncentrácií ukázala, že pediatrická dávka bilastínu 10 mg 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 prevažne pod prahom bezpečnosti stanoveným na základe dávky 80 mg raz denne u dospelých podľa bezpečnostného profilu lieku. Tieto výsledky potvrdili výber bilastínu 10 mg perorálne raz denne ako vhodnú terapeutickú dávku pre pediatrickú populáciu vo veku 6 až 11 rokov s telesnou hmotnosťou najmenej 20 kg.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje s bilastínom 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 bol účinok bilastínu na plod (pre- a postimplementačné straty u potkanov a neúplná osifikácia lebečných kostí, sterna a končatín u králikov) pozorovaný len pri toxických dávkach pre matku. Úroveň expozície pri NOAEL (*No Observed Adverse Effect Level* - hladina bez pozorovaného nepriaznivého účinku) dostatočne prevyšuje (> 30-krát) expozíciu u ľudí pri odporúčanej terapeutickej dávke.

V štúdii o laktácii bol bilastín po podaní jednorazovej dávky (20 mg/kg) identifikovaný v mlieku dojčiacich potkanov. Koncentrácie bilastínu v mlieku boli približne o polovicu nižšie ako koncentrácie v plazme matky. Význam uvedených výsledkov pre človeka nie je známy.

V štúdii plodnosti u potkanov nevyvolal bilastín podávaný perorálne až do dávok 1 000 mg/kg/deň žiadny vplyv na samičie a samčie pohlavné orgány. Indexy párenia, plodnosti a tehotenstva neboli ovplyvnené.

Ako je vidieť v štúdii distribúcie u potkanov so stanovením koncentrácie lieku autorádiografiou, bilastín sa neakumuloval v CNS.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

manitol (E 421)
mikrokryštalická celulóza
sodná soľ karboxymetylškrobu
metakremičitan horečnato-hlinitý
stearát horečnatý
koloidný oxid kremičitý, bezvodý

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

PVC/PVdC//Al alebo oPA/Al/PVC//Al blistre obsahujúce 10, 20, 30, 50 alebo 100 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

Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.
ul. Pelplińska 19, 83-200 Starogard Gdański
Poľsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

24/0246/25-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

07/2025