

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Bilaflex, 20 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletki zawiera 20 mg bilastyny.
Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka.

Podłużne, obustronnie wypukłe, białe lub prawie białe tabletki z wytłoczonym B20 i zaznaczoną linią podziału po jednej stronie.

Linia podziału na tabletkie ułatwia tylko jej przełamanie, w celu łatwiejszego połknięcia, a nie podział na równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Objawowe leczenie alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa i spojówek (sezonowego i całorocznego) oraz pokrzywki.

Bilaflex jest wskazany do stosowania u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i powyżej.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli i młodzież (w wieku 12 lat i powyżej)

20 mg bilastyny (1 tabletki) raz na dobę w celu złagodzenia objawów alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa i spojówek (sezonowego i całorocznego) oraz pokrzywki.

Tabletkę należy przyjmować godzinę przed lub dwie godziny po posiłku lub spożyciu soku owocowego (patrz punkt 4.5).

Czas trwania leczenia

W przypadku alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa i spojówek czas leczenia powinien być ograniczony do okresu ekspozycji na alergeny. W przypadku sezonowego alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa leczenie można przerwać po ustąpieniu objawów i wznowić po ich ponownym wystąpieniu. W całorocznym alergicznym zapaleniu błony śluzowej nosa leczenie ciągłe można zaproponować pacjentom podczas okresów ekspozycji na alergeny. Czas leczenia pokrzywki zależy od rodzaju, czasu trwania i przebiegu dolegliwości.

Specjalne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku

Nie jest wymagane dostosowanie dawkowania u pacjentów w podeszłym wieku (patrz punkt 5.1 i 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

Badania przeprowadzone u dorosłych, w grupach szczególnego ryzyka (pacjenci z zaburzeniami czynności nerek) wskazują, że nie jest konieczne dostosowanie dawkowania bilastyny u dorosłych pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Brak badań klinicznych u dorosłych pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Niemniej jednak, ponieważ bilastyna nie jest metabolizowana i jest wydalana w postaci niezmienionej w moczu i kale, nie uważa się, że zaburzenia czynności wątroby mają wpływ na zwiększenie ogólnoustrojowego narażenia powyżej marginesu bezpieczeństwa u dorosłych pacjentów. Dlatego nie jest wymagane dostosowywanie dawkowania u dorosłych pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

- Dzieci w wieku od 6 do 11 lat o masie ciała co najmniej 20 kg
W tej populacji odpowiednie do stosowania są bilastyna w postaci tabletek 10 mg ulegających rozpadowi w jamie ustnej i bilastyna w postaci roztworu doustnego 2,5 mg/ml.
- Dzieci w wieku poniżej 6 lat i o masie ciała poniżej 20 kg
Aktualne dane przedstawiono w punkcie 4.4, 4.8, 5.1 i 5.2, ale brak zaleceń dotyczących dawkowania. W związku z tym bilastyny nie należy stosować w tej grupie wiekowej.

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności bilastyny u dzieci z zaburzeniami czynności nerek i z zaburzeniami czynności wątroby.

Sposób podawania

Podanie doustne.

Tabletki należy połykać popijając wodą. Zaleca się przyjmować dobową dawkę jednorazowo.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Dzieci i młodzież

Nie ustalono skuteczności i bezpieczeństwa stosowania bilastyny u dzieci w wieku poniżej 2 lat, a u dzieci w wieku od 2 do 5 lat dane kliniczne są ograniczone, dlatego nie należy stosować bilastyny w tych grupach wiekowych.

U pacjentów z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością nerek podawanie bilastyny jednocześnie z inhibitorami P-glikoproteiny (takimi jak np. ketokonazol, erytromycyna, cyklosporyna, rytonawir lub diltiazem) może zwiększać stężenie bilastyny w osoczu, a tym samym zwiększać ryzyko działań niepożądanych bilastyny. Dlatego u pacjentów z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością nerek należy unikać podawania bilastyny jednocześnie z inhibitorami P-glikoproteiny.

Sód

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u osób dorosłych, a ich wyniki przedstawiono poniżej.

Interakcje z pokarmem

Pokarm znacząco zmniejsza dostępność biologiczną bilastyny po podaniu doustnym o 30%.

Interakcje z sokiem grejpfrutowym

Jednoczesne spożycie 20 mg bilastyny i soku grejpfrutowego zmniejsza dostępność biologiczną bilastyny o 30%. Efekt ten może dotyczyć innych soków owocowych. Stopień zmniejszenia biodostępności może różnić się w zależności od producenta i owoców. Mechanizmem tej interakcji jest zahamowanie polipeptydu OATP1A2, transportera wychwytu, dla którego substratem jest bilastyna (patrz punkt 5.2). Produkty lecznicze, które są substratami lub inhibitorami OATP1A2, takie jak rytonawir i ryfampicyna, mogą podobnie zmniejszać stężenia bilastyny w osoczu.

Interakcje z ketokonazolem lub erytromycyną

Jednoczesne przyjęcie 20 mg bilastyny raz na dobę i 400 mg ketokonazolu raz na dobę lub 500 mg erytromycyny trzy razy na dobę zwiększa dwukrotnie ekspozycję ogólnoustrojową (AUC), zaś dwu- trzykrotnie maksymalne stężenie we krwi (C_{max}). Zmiany te można wyjaśnić interakcją z jelitowym wpływem transporterów, ponieważ bilastyna jest substratem dla glikoproteiny P i nie jest metabolizowana (patrz punkt 5.2). Zmiany te nie wydają się wpływać na profil bezpieczeństwa bilastyny i ketokonazolu ani erytromycyny. Inne produkty lecznicze, będące substratami lub inhibitorami glikoproteiny P, takie jak cyklosporyna, mogą zwiększać stężenie bilastyny w osoczu.

Interakcje z diltiazemem

Jednoczesne przyjęcie 20 mg bilastyny raz na dobę i 60 mg diltiazemu raz na dobę zwiększa maksymalne stężenie bilastyny we krwi (C_{max}) o 50%. Efekt ten można wyjaśnić interakcją z jelitowym wpływem transporterów (patrz punkt 5.2) i nie wydaje się wpływać na profil bezpieczeństwa bilastyny.

Interakcje z alkoholem

Sprawność psychomotoryczna po jednoczesnym spożyciu alkoholu i 20 mg bilastyny raz na dobę była podobna do obserwowanej po przyjęciu alkoholu i placebo.

Interakcje z lorazepamem

Jednoczesne przyjmowanie 20 mg bilastyny raz na dobę i 3 mg lorazepamu raz na dobę przez 8 dni nie nasiliło depresyjnego wpływu lorazepamu na ośrodkowy układ nerwowy.

Dzieci i młodzież

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych. Ponieważ brak jest doświadczenia klinicznego u dzieci dotyczącego interakcji bilastyny z innymi produktami leczniczymi, pokarmem i sokami owocowymi, przy przepisywaniu bilastyny dzieciom należy wziąć pod uwagę wyniki uzyskane w badaniach dotyczących interakcji u dorosłych. Brak danych klinicznych u dzieci, aby stwierdzić, czy zmiany AUC lub C_{max} z powodu interakcji wpływają na profil bezpieczeństwa bilastyny.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak lub nieliczne dane dotyczące stosowania bilastyny u kobiet w ciąży.

Badania przeprowadzane na zwierzętach nie wykazują bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego działania w odniesieniu do toksycznego wpływu na rozród, przebieg porodu czy rozwoju noworodka (patrz punkt 5.3). W celu zachowania środków ostrożności zaleca się unikać stosowania produktu Bilaflex podczas ciąży.

Karmienie piersią

Nie badano wydzielania bilastyny do mleka w badaniach u ludzi. Dostępne dane farmakokinetyczne u zwierząt wykazały wydzielanie bilastyny w mleku (patrz punkt 5.3). Należy podjąć decyzję, czy kontynuować/przerwać karmienie piersią lub przerwać leczenie produktem leczniczym Bilaflex, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści dla matki wynikające z leczenia bilastyną.

Płodność

Brak lub dostępne są nieliczne dane kliniczne dotyczące wpływu bilastyny na płodność. Badania na szczurach nie wykazały niekorzystnego wpływu na płodność (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Badanie z udziałem osób dorosłych wykazało, że przyjmowanie bilastyny w dawce 20 mg nie wpływa na zdolność prowadzenia pojazdów.

Niemniej jednak indywidualna reakcja na leczenie może być różna, dlatego należy poradzić pacjentom, aby nie prowadzili pojazdów ani nie obsługiwali maszyn do momentu sprawdzenia swojej reakcji na bilastynę.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa u dorosłych i młodzieży

Częstość działań niepożądanych u pacjentów dorosłych i młodzieży z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i spojówek lub przewlekłą pokrzywką idiopatyczną, przyjmujących bilastynę w dawce 20 mg w badaniach klinicznych była porównywalna z liczbą działań niepożądanych odczuwanych przez pacjentów przyjmujących placebo (12,7% w stosunku do 12,8%).

Badania kliniczne II i III fazy wykonywane w trakcie rozwoju klinicznego obejmowały 2525 pacjentów dorosłych i młodzieży leczonych bilastyną w różnych dawkach, z których 1697 przyjęło bilastynę w dawce 20 mg. W tych badaniach 1362 pacjentów przyjęło placebo. Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych przez pacjentów przyjmujących bilastynę w dawce 20 mg we wskazaniu alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa i spojówek oraz przewlekłej pokrzywki idiopatycznej należały bóle głowy, senność, zawroty głowy i zmęczenie. Te same działania niepożądane występowały z podobną częstością u pacjentów przyjmujących placebo.

Tabelaryczna lista działań niepożądanych u dorosłych i młodzieży

Działania niepożądane co najmniej prawdopodobnie związane z przyjmowaniem bilastyny i zgłaszane przez ponad 0,1% pacjentów przyjmujących bilastynę w dawce 20 mg w trakcie badań klinicznych (n = 1697) przedstawiono w poniższej tabeli.

Częstości występowania sklasyfikowano jak poniżej:

- bardzo często ($\geq 1/10$)
- często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
- niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)
- rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$)
- bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$)
- nieznaną (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

W tabeli nie uwzględniono reakcji rzadkich, bardzo rzadkich i o nieznanym częstości występowania.

Klasyfikacja układów i narządów		Bilastyna 20 mg n=1697	Bilastyna niezależnie od dawki n=2525	Placebo n=1362
Częstość	Działanie niepożądane			
<i>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</i>				
Niezbyt często	Opryszczka twarzy	2 (0,12%)	2 (0,08%)	0 (0,0%)
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i>				
Niezbyt często	Zwiększenie łaknienia	10 (0,59%)	11 (0,44%)	7 (0,51%)
<i>Zaburzenia psychiczne</i>				
Niezbyt często	Lęk	6 (0,35%)	8 (0,32%)	0 (0,0%)
	Bezsenna	2 (0,12%)	4 (0,16%)	0 (0,0%)
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>				
Często	Senność	52 (3,06%)	82 (3,25%)	39 (2,86%)
	Ból głowy	68 (4,01%)	90 (3,56%)	46 (3,38%)
Niezbyt często	Zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego	14 (0,83%)	23 (0,91%)	8 (0,59%)
<i>Zaburzenia ucha i błędnika</i>				
Niezbyt często	Szumy uszne	2 (0,12%)	2 (0,08%)	0 (0,0%)
	Zawroty głowy pochodzenia obwodowego	3 (0,18%)	3 (0,12%)	0 (0,0%)
<i>Zaburzenia serca</i>				
Niezbyt często	Blok prawej odnogi	4 (0,24%)	5 (0,20%)	3 (0,22%)
	Arytmia zatokowa	5 (0,30%)	5 (0,20%)	1 (0,07%)
	Wydłużenie odstępu QT w elektrokardiogramie	9 (0,53%)	10 (0,40%)	5 (0,37%)
	Inne nieprawidłowości w zapisie EKG	7 (0,41%)	11 (0,44%)	2 (0,15%)
<i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</i>				
Niezbyt często	Duszność	2 (0,12%)	2 (0,08%)	0 (0,0%)
	Uczucie dyskomfortu w nosie	2 (0,12%)	2 (0,08%)	0 (0,0%)
	Uczucie suchości w nosie	3 (0,18%)	6 (0,24%)	4 (0,29%)
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>				
Niezbyt często	Ból w nadbrzuszu	11 (0,65%)	14 (0,55%)	6 (0,44%)
	Ból brzucha	5 (0,30%)	5 (0,20%)	4 (0,29%)
	Nudności	7 (0,41%)	10 (0,40%)	14 (1,03%)
	Dyskomfort w obrębie jamy brzuszej	3 (0,18%)	4 (0,16%)	0 (0,0%)
	Biegunka	4 (0,24%)	6 (0,24%)	3 (0,22%)
	Suchość w jamie ustnej	2 (0,12%)	6 (0,24%)	5 (0,37%)
	Niestrawność	2 (0,12%)	4 (0,16%)	4 (0,29%)
	Zapalenie błony śluzowej żołądka	4 (0,24%)	4 (0,16%)	0 (0,0%)
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>				
Niezbyt często	Świąd	2 (0,12%)	4 (0,16%)	2 (0,15%)

Klasyfikacja układów i narządów		Bilastyna 20 mg n=1697	Bilastyna niezależnie od dawki n=2525	Placebo n=1362
Częstość	Działanie niepożądane			
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>				
Niezbyst często	Zmęczenie	14 (0,83%)	19 (0,75%)	18 (1,32%)
	Wzmoczone pragnienie	3 (0,18%)	4 (0,16%)	1 (0,07%)
	Nasilenie dotychczasowych objawów	2 (0,12%)	2 (0,08%)	1 (0,07%)
	Gorączka	2 (0,12%)	3 (0,12%)	1 (0,07%)
	Oslabienie	3 (0,18%)	4 (0,16%)	5 (0,37%)
<i>Badania diagnostyczne</i>				
Niezbyst często	Zwiększona aktywność gamma- glutamylotransferazy	7 (0,41%)	8 (0,32%)	2 (0,15%)
	Zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej	5 (0,30%)	5 (0,20%)	3 (0,22%)
	Zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej	3 (0,18%)	3 (0,12%)	3 (0,22%)
	Zwiększone stężenia kreatyniny w krwi	2 (0,12%)	2 (0,08%)	0 (0,0%)
	Zwiększone stężenia trójglicerydów w krwi	2 (0,12%)	2 (0,08%)	3 (0,22%)
	Zwiększenie masy ciała	8 (0,47%)	12 (0,48%)	2 (0,15%)

Częstość nieznaną (nie może być określona na podstawie dostępnych danych): kołatanie serca, częstoskurcz, reakcje nadwrażliwości (np. reakcja anafilaktyczna, obrzęk naczyń ruchomy, duszność, wysypka, miejscowy obrzęk i rumień) oraz wymioty obserwowano w okresie po wprowadzeniu do obrotu.

Opis wybranych działań niepożądanych u dorosłych i młodzieży

U pacjentów otrzymujących bilastynę w dawce 20 mg lub placebo zgłaszano: senność, ból głowy, zawroty głowy i zmęczenie. Częstość ich występowania dla bilastyny i placebo wyniosła odpowiednio 3,06% w porównaniu z 2,86% w przypadku senności, 4,01% w porównaniu z 3,38% w przypadku bólu głowy, 0,83% w porównaniu z 0,59% w przypadku zawrotów głowy oraz 0,83% w porównaniu z 1,32% w przypadku zmęczenia.

Informacje zgromadzone w trakcie sprawowania nadzoru po wprowadzaniu do obrotu potwierdziły profil bezpieczeństwa obserwowany podczas rozwoju klinicznego.

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa u dzieci i młodzieży

W trakcie rozwoju klinicznego częstość występowania, rodzaj i nasilenie działań niepożądanych u dzieci i młodzieży w wieku 12 – 17 lat były takie same jak u osób dorosłych. Informacje zebrane w populacji dzieci i młodzieży w trakcie nadzoru po wprowadzaniu do obrotu potwierdziły wyniki badań klinicznych.

Odsetek dzieci (w wieku od 2 do 11 lat) leczonych z powodu alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa i spojówek lub przewlekłej pokrzywki idiopatycznej, które zgłosiły działania niepożądane po

przyjęciu bilastyny w dawce 10 mg w 12-tygodniowym kontrolowanym badaniu klinicznym, był porównywalny z odsetkiem pacjentów w grupie przyjmującej placebo (68,5% w stosunku do 67,5%). Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych przez 291 dzieci (w wieku 2 – 11 lat) przyjmujących bilastynę (w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej) w badaniu klinicznym (#260 dzieci biorących udział w badaniu klinicznym dotyczącym bezpieczeństwa, 31 dzieci biorących udział w badaniu farmakokinetycznym) należały: ból głowy, alergiczne zapalenie spojówek, zapalenie błony śluzowej nosa i ból brzucha. Te same działania niepożądane występowały z podobną częstością u 249 pacjentów przyjmujących placebo.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych w populacji dzieci i młodzieży

Działania niepożądane, których związek z zastosowaniem bilastyny był co najmniej prawdopodobny, zgłoszone u więcej niż 0,1% dzieci (w wieku 2-11 lat) otrzymujących bilastynę w trakcie rozwoju klinicznego zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Częstości występowania sklasyfikowano jak poniżej:

Bardzo często ($\geq 1/10$)

Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$)

Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$)

Bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$)

Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

W tabeli nie uwzględniono działań występujących rzadko, bardzo rzadko i o nieznanym częstości występowania.

Klasyfikacja układów i narządów		Bilastyna 10 mg n=291*	Placebo n=249
Częstość	Działanie niepożądane		
<i>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</i>			
Często	Zapalenie błony śluzowej nosa	3 (1,0%)	3 (1,2%)
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>			
Często	Ból głowy	6 (2,1%)	3 (1,2%)
Niezbyt często	Zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego	1 (0,3%)	0 (0,0%)
	Utrata świadomości	1 (0,3%)	0 (0,0%)
<i>Zaburzenia oka</i>			
Często	Alergiczne zapalenie spojówek	4 (1,4%)	5 (2,0%)
Niezbyt często	Podrażnienie oka	1 (0,3%)	0 (0,0%)
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>			
Często	Ból brzucha, ból w nadbrzuszu	3 (1,0%)	3 (1,2%)
Niezbyt często	Biegunka	2 (0,7%)	0 (0,0%)
	Nudności	1 (0,3%)	0 (0,0%)
	Obrzęk warg	1 (0,3%)	0 (0,0%)
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>			
Niezbyt często	Wyprysk	1 (0,3%)	0 (0,0%)
	Pokrzywka	2 (0,7%)	2 (0,8%)
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>			
Niezbyt często	Zmęczenie	2 (0,7%)	0 (0,0%)

#260 dzieci biorących udział w badaniu klinicznym dotyczącym bezpieczeństwa, 31 dzieci biorących udział w badaniu farmakokinetycznym

Opis wybranych działań niepożądanych w populacji dzieci i młodzieży

U dzieci otrzymujących bilastynę w dawce 10 mg lub placebo zgłaszano: ból głowy, ból brzucha, alergiczne zapalenie spojówek i błony śluzowej nosa. Częstość ich występowania dla bilastyny i placebo wyniosła odpowiednio 2,1% w porównaniu z 1,2% w przypadku bólu głowy, 1,0% w porównaniu z 1,2% w przypadku bólu brzucha, 1,4% w porównaniu z 2,0% w przypadku alergicznego zapalenia spojówek oraz 1,0% w porównaniu z 1,2% w przypadku zapalenia błony śluzowej nosa.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

Telefon: (22) 49-21-301

Fax: (22) 49-21-309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Informacje dotyczące ostrego przedawkowania bilastyny pochodzą z doświadczeń z badań klinicznych przeprowadzanych w czasie rozwoju klinicznego oraz nadzoru po wprowadzeniu do obrotu.

W badaniach klinicznych po podaniu 26 dorosłym zdrowym ochotnikom bilastyny w dawkach 10-11 krotnie większych niż terapeutyczne (220 mg jednorazowo lub 200 mg na dobę przez 7 dni) częstotliwość występowania wymagających leczenia działań niepożądanych była dwukrotnie wyższa niż w przypadku przyjmowania placebo. Najczęściej obserwowane działania niepożądane: zawroty głowy, bóle głowy i nudności. Nie zaobserwowano ciężkich działań niepożądanych ani znaczącego wydłużenia QTc. Informacje zgromadzone w trakcie sprawowania nadzoru po wprowadzaniu do obrotu są zgodne ze zgłoszonymi w badaniach klinicznych.

Analiza krytyczna wpływu wielokrotnej dawki bilastyny (100 mg x 4 dni) na repolaryzację komórek w trakcie „szczegółowego badania skrzyżowanego odstępów QT/QTc” obejmującego 30 zdrowych, dorosłych ochotników nie wykazała znaczącego wydłużenia odstępu QTc.

Brak jest danych dotyczących przedawkowania u dzieci.

W razie przedawkowania zalecane jest leczenie objawowe i wspomagające.

Nie jest znane specyficzne antidotum na bilastynę.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwhistaminowe do stosowania ogólnego, inne leki przeciwhistaminowe do stosowania ogólnego.

Kod ATC: R06AX29.

Mechanizm działania

Bilastyna nie posiada właściwości uspokajających. Jest długo działającym selektywnym antagonistą obwodowych receptorów H1, który nie wykazuje powinowactwa do receptorów muskarynowych.

Bilastyna hamuje zależne od histaminy powstawanie bąbli oraz zaczerwienienia skóry przez 24 godziny po przyjęciu pojedynczej dawki.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

W badaniach klinicznych przeprowadzanych u pacjentów dorosłych i młodzieży z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i spojówek (sezonowym i całorocznym) bilastyna w dawce 20 mg przyjmowana raz na dobę przez 14-28 dni skutecznie łagodziła objawy takie jak kichanie, wydzielina z nosa, uczucie świądu lub zatkania nosa, świąd spojówek, łzawienie i zaczerwienienie oczu. Bilastyna skutecznie kontrolowała objawy przez 24 godziny.

W dwóch badaniach klinicznych obejmujących pacjentów z przewlekłą pokrzywką idiopatyczną, bilastyna w dawce 20 mg przyjmowana raz na dobę przez 28 dni skutecznie łagodziła objawy takie jak intensywność świądu, liczba i rozmiar bąbli oraz dyskomfort pacjenta spowodowanego pokrzywką. U pacjentów tych zaobserwowano poprawę jakości snu i jakości życia.

W badaniach klinicznych bilastyny nie zaobserwowano istotnego wydłużenia odstępu QTc ani innych działań na układ sercowo-naczyniowy, nawet po podaniu w dawce 200 mg na dobę (10-krotność dawki klinicznej) 9 pacjentom przez 7 dni, jak również w przypadku jednoczesnego podawania bilastyny z inhibitorami P-glikoproteiny, takimi jak ketokonazol (24 pacjentów) i erytromycyna (24 pacjentów). Dodatkowo przeprowadzono dokładne badanie odstępu QT u 30 ochotników.

W kontrolowanych badaniach klinicznych przy zalecanej dawce 20 mg na dobę, profil bezpieczeństwa bilastyny w odniesieniu do ośrodkowego układu nerwowego był podobny do placebo i częstotliwość występowania senności nie różniła się statystycznie od placebo. Bilastyna w dawce do 40 mg na dobę nie wpływała na sprawność psychomotoryczną ani na zdolność prowadzenia pojazdów w trakcie standardowego egzaminu na prawo jazdy.

W badaniach klinicznych II i III fazy nie wykazano różnic skuteczności i bezpieczeństwa stosowania bilastyny u pacjentów w podeszłym wieku (≥ 65 lat) w porównaniu do młodszych pacjentów. Badanie przeprowadzone po wprowadzeniu produktu do obrotu, w którym wzięło udział 146 pacjentów w podeszłym wieku nie wykazało różnic dotyczących profilu bezpieczeństwa w stosunku do osób dorosłych.

Dzieci i młodzież

Młodzież w wieku 12 – 17 lat uczestniczyła w rozwoju klinicznym. W trakcie badań klinicznych 128 osób otrzymało bilastynę (81 osób w badaniu z podwójnie ślełą próbą w przypadku alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa i spojówek), a kolejne 116 osób zostało przydzielone losowo do grupy otrzymującej lek porównawczy lub placebo. Nie stwierdzono różnic w skuteczności i bezpieczeństwie stosowania pomiędzy osobami dorosłymi i młodzieżą.

Zgodnie z wytycznymi, udowodnioną skuteczność u osób dorosłych i młodzieży można ekstrapolować na dzieci jeśli wykazane zostanie, że ogólnoustrojowa ekspozycja na bilastynę w dawce 10 mg u dzieci w wieku od 6 do 11 lat o masie ciała co najmniej 20 kg jest równoważna z ekspozycją na bilastynę w dawce 20 mg u dorosłych (patrz punkt 5.2). Ekstrapolacja danych dotyczących dorosłych i młodzieży jest właściwa w przypadku tego produktu leczniczego, ponieważ patofizjologia alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa i spojówek oraz pokrzywki jest taka sama we wszystkich grupach wiekowych.

W dwunastotygodniowym kontrolowanym badaniu klinicznym z udziałem dzieci w wieku 2 - 11 lat (łącznie 509 dzieci, 260 leczonych bilastyną w dawce 10 mg: 58 w wieku od 2 do < 6 lat, 105 w wieku od 6 do < 9 lat i 97 w wieku od 9 do < 12 lat oraz 249 leczonych placebo: 58 w wieku od 2 do < 6 lat, 95 w wieku od 6 do < 9 lat i 96 w wieku od 9 do < 12 lat), w którym podawano bilastynę w dawce zalecanej dla dzieci 10 mg raz na dobę, profil bezpieczeństwa bilastyny (n=260) był podobny do placebo (n=249), działania niepożądane odnotowano odpowiednio u 5,8% pacjentów przyjmujących bilastynę w dawce 10 mg i 8,0% pacjentów przyjmujących placebo.

Zarówno w przypadku bilastyny w dawce 10 mg, jak i w przypadku placebo w badaniu odnotowano nieznaczne obniżenie wskaźnika senności i sedacji według Paediatric Sleep Questionnaire, z nieistotnymi statystycznie różnicami pomiędzy leczonymi grupami.

U tych dzieci w wieku od 2 do 11 lat nie zaobserwowano istotnych różnic dotyczących odstępu QTc po podaniu 10 mg bilastyny w porównaniu do placebo. Kwestionariusz dotyczący jakości życia

przeznaczony dla dzieci z alergicznym zapaleniem spojówek i błony śluzowej nosa lub przewlekłą pokrzywką wykazał ogólną poprawę (według punktów) po 12 tygodniach bez znaczących statystycznie różnic pomiędzy ramionami badania z bilastyną i z placebo.

Ogółem 509 dzieci zostało objętych badaniem: 479 dzieci z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i spojówek oraz 30 dzieci z rozpoznaną przewlekłą pokrzywką. 260 dzieci otrzymywało bilastynę, 252 (96,9%) z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i spojówek, a 8 (3,1%) z przewlekłą pokrzywką. Analogicznie, 249 dzieci otrzymywało placebo, 227 (91,2%) z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i spojówek i 22 (8,8%) z przewlekłą pokrzywką.

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań bilastyny we wszystkich podgrupach populacji dzieci w wieku poniżej 2 lat (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Bilastyna jest szybko wchłaniana po przyjęciu doustnym, osiąga maksymalne stężenie w osoczu po około 1,3 godziny. Nie zaobserwowano kumulacji bilastyny w organizmie. Średnia wartość biodostępności bilastyny po podaniu dawki doustnej wynosi 61%.

Dystrybucja

Badania *in vitro* i *in vivo* wykazały, że bilastyna jest substratem P-glikoproteiny (P-gp) (patrz punkt 4.5 „Interakcje z ketokonazolem, erytromycyną i diltiazemem”) i polipeptydów transportujących aniony organiczne (OATP) (patrz punkt 4.5 „Interakcje z sokiem grejpfrutowym”). Bilastyna nie jest substratem dla innych białek nośnikowych, takich jak BCRP lub transporterów nerkowych OCT2, OAT1 i OAT3. Na podstawie badań *in vitro* nie należy spodziewać się wpływu hamującego bilastyny na następujące białka transportujące w krążeniu ogólnym: glikoproteina P, MRP2, BCRP, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, OATP2B1, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2 i NTCP, ponieważ tylko łagodny wpływ hamujący wykazano w przypadku P-glikoproteiny, OATP2B1 i OCT1, z szacunkowym stężeniem hamującym $IC_{50} \geq 300 \mu M$, znacznie wyższym niż obliczone maksymalne stężenie leku (C_{max}) w surowicy, dlatego też te interakcje nie będą klinicznie istotne. Jednak, na podstawie tych wyników nie można wykluczyć hamującego wpływu bilastyny na białka nośnikowe obecne w błonie śluzowej jelit np. P-glikoproteiny (P-gp).

W dawkach terapeutycznych bilastyna wiąże się z białkami osocza w 84-90%.

Metabolizm

W badaniach *in vitro* bilastyna nie indukuje ani nie hamuje aktywności izoenzymów kompleksu CYP450.

Eliminacja

W badaniu bilansu masy przeprowadzonym u zdrowych, dorosłych ochotników, po podaniu jednorazowej dawki 20 mg bilastyny znakowanej węglem ^{14}C , prawie 95% podanej dawki zostało wydalone z moczem (28,3%) i kałem (66,5%) w postaci niezmienionej – co potwierdziło, że bilastyna nie jest istotnie metabolizowana w organizmie człowieka. Średni okres półtrwania leku u zdrowych ochotników wynosił 14,5 godziny.

Liniowość

Bilastyna wykazuje liniową farmakokinetykę w zakresie badanych dawek (5 do 220 mg) z niewielką zmiennością międzyosobniczą.

Zaburzenia czynności nerek

W badaniu obejmującym pacjentów z zaburzeniem czynności nerek średnie odchylenie standardowe pola pod krzywą stężeń $AUC_{0-\infty}$ wzrosło z 737,4 ($\pm 260,8$) ng x godz./ml u pacjentów bez zaburzenia czynności nerek (GFR: > 80 ml/min/1,73 m²) do: 967,4 ($\pm 140,2$) ng x godz./ml u pacjentów z łagodnym zaburzeniem czynności nerek (GFR: 50-80 ml/min/1,73 m²), 1384,2 ($\pm 263,23$) ng x godz./ml u pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek (GFR: 30 - < 50 ml/min/1,73

m²), i 1708,5 (±699,0) ng x godz./ml u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (GFR: < 30 ml/min/1,73 m²). Średnie odchylenie standardowe dla czasu półtrwania bilastyny wynosiło 9,3 godz. (± 2,8) u pacjentów bez zaburzenia czynności nerek, 15,1 godz. (± 7,7) u pacjentów z łagodnym zaburzeniem czynności nerek, 10,5 godz. (± 2,3) u pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek i 18,4 godz. (± 11,4) u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek. Bilastyna została całkowicie wydalona z moczem u wszystkich pacjentów w ciągu 48-72 godzin. Powyższe przemiany farmakokinetyczne nie mają znaczącego wpływu na bezpieczeństwo stosowania bilastyny, ponieważ stężenia bilastyny w osoczu u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek mieszczą się w bezpiecznym zakresie.

Zaburzenia czynności wątroby

Brak danych farmakokinetycznych u osób z zaburzeniami czynności wątroby. Bilastyna nie jest metabolizowana w organizmie ludzkim. Ponieważ badania u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek wykazały, że bilastyna jest wydalana głównie przez nerki, wydalanie z żółcią stanowi tylko nieznaczną część procesu wydalania bilastyny. Zmiany w czynności wątroby nie wydają się wpływać istotnie na farmakokinetykę bilastyny.

Osoby w podeszłym wieku

Dostępne są nieliczne dane dotyczące farmakokinetyki u osób w wieku powyżej 65 lat. Nie zaobserwowano statystycznie istotnych różnic dotyczących farmakokinetyki u osób w podeszłym wieku powyżej 65 lat w porównaniu z osobami w wieku 18 – 35 lat.

Dzieci i młodzież

Z powodu braku dostępnych danych farmakokinetycznych u młodzieży w wieku 12 – 17 lat uznano za właściwe, w przypadku tego produktu, ekstrapolowanie danych dotyczących osób dorosłych na młodzież. Dane farmakokinetyczne dotyczące dzieci uzyskano w badaniu farmakokinetycznym fazy II, w którym brało udział 31 dzieci w wieku od 4 do 11 lat z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i spojówek lub przewlekłą pokrzywką, przyjmujących raz na dobę bilastynę w dawce 10 mg w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej. Analiza farmakokinetyczna przedstawiająca rozkład stężenia w osoczu wykazała, że w przypadku bilastyny w dawce 10 mg przeznaczonej dla dzieci podawanej raz na dobę ekspozycja ogólnoustrojowa jest równoważna do obserwowanej po dawce 20 mg u dorosłych i młodzieży i średnia wartość AUC wynosi 1014 ng x godz./ml u dzieci w wieku od 6 do 11 lat. Wyniki te były dużo poniżej progu bezpieczeństwa wyznaczonego w oparciu o dane dotyczące podawania 80 mg raz na dobę osobom dorosłym zgodnie z profilem bezpieczeństwa produktu. Wyniki badań potwierdziły, że dawka 10 mg bilastyny podawana doustnie raz na dobę jest odpowiednią dawką terapeutyczną dla dzieci w wieku od 6 do 11 lat o masie ciała co najmniej 20 kg.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne dotyczące bilastyny wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, potencjalnego działania rakotwórczego nie ujawniają żadnego szczególnego zagrożenia dla człowieka. W badaniach toksycznego wpływu na rozród, wpływ bilastyny na płód (przed- i poimplantacyjna strata u szczurów oraz niepełne kostnienie kości czaszki, mostka i kończyn u królików) zaobserwowano tylko w przypadku stosowania toksycznych dawek u matek. Poziomy ekspozycji, przy których nie obserwuje się działań niepożądanych (ang. NOAELs - *no-adverse effect levels*) są wystarczająco większe (ponad 30 razy) od ekspozycji przy zalecanej dawce terapeutycznej u ludzi. W badaniu laktacji bilastynę wykryto w mleku karmiących samic szczurów, którym podano doustnie pojedynczą dawkę (20 mg/kg mc.). Stężenia bilastyny w mleku były w przybliżeniu połową stężenia stwierdzanego w osoczu matki. Znaczenie tych wyników dla ludzi nie jest znane. W badaniu płodności na szczurach bilastyna podawana doustnie w dawkach do 1000 mg/kg/dobę nie miała wpływu na żeńskie ani męskie narządy rozrodcze. Nie uległy zmianie współczynniki łączenia w pary, płodności ani zachodzenia w ciążę.

Jak zaobserwowano w badaniu dotyczącym dystrybucji, przeprowadzonym na szczurach, z oznaczeniem stężeń leku metodą autoradiografii, bilastyna nie kumuluje się w ośrodkowym układzie nerwowym.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Celuloza mikrokrystaliczna
Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)
Krzemionka koloidalna bezwodna
Magnezu stearynian

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Tabletki pakowane są w blistry Aluminium/Poliamid/Aluminium/PVC lub Aluminium/PVC/PE/PVDC, umieszczone w tekturowym pudełku.

Wielkości opakowań: 10 lub 30 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Biofarm Sp. z o.o.
ul. Wałbrzyska 13
60-198 Poznań

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie numer:

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**