

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

ADABLIX, 20 mg, tabletki

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletką zawiera 20 mg bilastyny (w postaci bilastyny jednowodnej).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka.

Owalne, białe tabletki o średnicy 7 mm.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

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

Lek ADABLIX jest wskazany do stosowania u osób dorosłych i młodzieży (w wieku od 12 lat).

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

##### Dawkowanie

*Dorośli i młodzież (w wieku od 12 lat)*

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

Tabletkę należy przyjąć jedną godzinę przed lub dwie godziny po posiłku lub wypiciu soku owocowego (patrz punkt 4.5).

*Czas leczenia:*

W przypadku alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa leczenie powinno być ograniczone do okresu narażenia na alergeny. W przypadku sezonowego alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa leczenie można zakończyć po ustąpieniu objawów oraz wznowić po ich ponownym wystąpieniu. Pacjentom z całorocznym alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa można zaproponować leczenie ciągłe w okresie narażenia na alergeny. W przypadku pokrzywki czas leczenia zależy od rodzaju, czasu trwania i przebiegu dolegliwości.

## Specjalne grupy pacjentów

### *Osoby w podeszłym wieku*

Dostosowanie dawkowania u pacjentów w podeszłym wieku nie jest konieczne (patrz punkt 5.1 i 5.2).

### *Zaburzenie czynności nerek*

Badania przeprowadzone u osób dorosłych należących do grupy ryzyka (pacjenci z zaburzeniem czynności nerek) wskazują, że dostosowanie dawkowania bilastyny u tych osób nie jest konieczne (patrz punkt 5.2).

### *Zaburzenie czynności wątroby*

Brak badań klinicznych u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby. Z uwagi na fakt, że bilastyna nie jest metabolizowana, lecz eliminowana w postaci niezmienionej z moczem i kałem, uważa się, że zaburzenie czynności wątroby nie zwiększa ekspozycji ogólnoustrojowej powyżej progu bezpieczeństwa u osób dorosłych. Dlatego dostosowanie dawkowania u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby nie jest konieczne (patrz punkt 5.2).

### *Dzieci i młodzież*

- Dzieci w wieku od 6 do 11 lat o masie ciała co najmniej 20 kg.

Adablix nie jest odpowiedni do stosowania u dzieci w wieku poniżej 12 lat. Jednak dla dzieci w wieku od 6 do 11 lat inne odpowiednie postaci farmaceutyczne są dostępne.

- Dzieci w wieku poniżej 6 lat oraz o masie ciała poniżej 20 kg

Dostępne obecnie dane zostały przedstawione w punktach 4.4, 4.8, 5.1 i 5.2, ale nie można na ich podstawie wydawać zaleceń na temat dawkowania. Dlatego nie należy podawać bilastyny w tej grupie wiekowej.

Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania bilastyny u dzieci z zaburzeniem czynności nerek i wątroby nie zostało jak dotąd ustalone.

## Sposób podawania

Podanie doustne.

Tabletkę należy połknąć, popijając wodą. Zaleca się przyjęcie dawki dobowej 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**

U pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim zaburzeniem czynności nerek jednoczesne podawanie bilastyny z inhibitorami P-glikoproteiny, takimi jak ketokonazol, erytromycyna, cyklosporyna, rytonawir lub diltiazem, może wpływać na zwiększenie stężenie bilastyny w osoczu, a tym samym zwiększać ryzyko wystąpienia działań

niepożądanych bilastyny. Dlatego należy unikać podawania bilastyny jednocześnie z inhibitorami P-glikoproteiny u pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim zaburzeniem czynności nerek.

#### Dzieci i młodzież

Nie ustalono skuteczności i bezpieczeństwa stosowania bilastyny u dzieci w wieku poniżej 2 lat, a ponadto istnieje niewiele badań klinicznych u dzieci w wieku od 2 do 5 lat, dlatego nie należy stosować bilastyny u pacjentów w tej grupie wiekowej.

### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Badania dotyczące interakcji prowadzone były wyłącznie u osób dorosłych i zostały streszczone poniżej.

Interakcje z pokarmem: Pokarm znacząco, bo aż o 30%, zmniejsza biodostępność bilastyny po podaniu doustnym.

Interakcje z sokiem grejpfrutowym: Jednoczesne spożycie 20 mg bilastyny i soku grejpfrutowego zmniejsza biodostępność bilastyny o 30%. Ten efekt może wystąpić również po wypiciu innych soków owocowych. Stopień zmniejszenia biodostępności może różnić się w zależności od producenta i owoców. Mechanizm odpowiedzialny za tę interakcję polega na zahamowaniu polipeptydu OATP1A2, transportera wychwytu, dla którego bilastyna jest substratem (patrz punkt 5.2). Produkty lecznicze będące substratami lub inhibitorami OATP1A2, takie jak rytonawir lub ryfampicyna, również mogą zmniejszać stężenie bilastyny w osoczu.

Interakcje z ketokonazolem lub erytromycyną: Jednoczesne przyjmowanie bilastyny w dawce 20 mg raz na dobę oraz ketokonazolu w dawce 400 mg raz na dobę lub erytromycyny w dawce 500 mg dwa razy na dobę zwiększało dwukrotnie pole pod krzywą stężeń (AUC) oraz dwu- lub trzykrotnie maksymalne stężenie bilastyny we krwi ( $C_{max}$ ). Zmiany te można wyjaśnić interakcją z jelitowymi transporterami wypływu, ponieważ bilastyna jest substratem dla P-glikoprotein (P-gp) i nie jest metabolizowana (patrz punkt 5.2). Nie wydaje się, aby zmiany te wpływały na profil bezpieczeństwa bilastyny i odpowiednio ketokonazolu lub erytromycyny. Inne produkty lecznicze będące substratami lub inhibitorami P-gp, takie jak cyklosporyna, również mogą zwiększać stężenie bilastyny w osoczu.

Interakcje z diltiazemem: Jednoczesne przyjmowanie bilastyny w dawce 20 mg raz na dobę i diltiazemu w dawce 60 mg raz na dobę zwiększało maksymalne stężenie bilastyny we krwi ( $C_{max}$ ) o 50%. Ten efekt można wyjaśnić interakcją z jelitowymi transporterami wypływu (patrz punkt 5.2), jednak wydaje się, że nie ma on wpływu na profil bezpieczeństwa bilastyny.

Interakcje z alkoholem: Sprawność psychomotoryczna po jednoczesnym spożyciu alkoholu i 20 mg bilastyny raz na dobę była podobna do tej obserwowanej po spożyciu alkoholu i placebo.

Interakcje z lorazepamem: Jednoczesne stosowanie bilastyny w dawce 20 mg raz na dobę i lorazepamem w dawce 3 mg raz na dobę przez 8 dni nie wpłynęło na nasilenie działania uspokajającego lorazepamem na ośrodkowy układ nerwowy.

### Dzieci i młodzież

Badania dotyczące interakcji prowadzone były wyłącznie u osób dorosłych. Ponieważ badania kliniczne na temat interakcji bilastyny z innymi produktami leczniczymi, pokarmami i sokami owocowymi u dzieci nie są dostępne, wyznacznikiem podczas przepisywania bilastyny dzieciom powinny być wyniki badań z zakresu interakcji u osób dorosłych. Nie istnieją dane kliniczne dotyczące dzieci, które wskazywałyby na wpływ zmian AUC lub  $C_{max}$  spowodowanych interakcjami na profil bezpieczeństwa bilastyny.

## **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

Ciąża: Brakuje danych na temat stosowania bilastyny u kobiet w ciąży lub są one ograniczone. Badania na zwierzętach nie wskazują na bezpośrednie lub pośrednie szkodliwe działanie w zakresie toksycznego wpływu na układ rozrodczy, przebieg porodu czy rozwój poporodowy młodych (patrz punkt 5.3). W celu zachowania środków ostrożności zaleca się unikać stosowania leku ADABLIX w okresie ciąży.

Karmienie piersią: Nie prowadzono badań u ludzi na temat przenikania bilastyny do mleka kobiecego. Dostępne dane farmakokinetyczne u zwierząt pokazały, że bilastyna przenika do mleka matki (patrz punkt 5.3). Decyzja związana z kontynuacją lub zaprzestaniem karmienia piersią lub zaprzestaniem lub powstrzymaniem się od terapii lekiem ADABLIX musi zostać podjęta z uwzględnieniem korzyści dla dziecka wynikających z karmienia piersią oraz korzyści dla matki wynikających z leczenia bilastyną.

Płodność: Brak danych klinicznych lub są one ograniczone. Badania prowadzone na szczurach nie wykazały niekorzystnego wpływu na płodność (patrz punkt 5.3).

## **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Badanie przeprowadzone u osób dorosłych w celu oceny wpływu bilastyny na zdolność prowadzenia pojazdów wykazały, że stosowanie leku w dawce 20 mg nie wpływało na zdolność prowadzenia pojazdów. Jednak z uwagi na fakt, że pacjenci mogą różnie reagować na ten produkt leczniczy, zaleca się, aby nie prowadzili oni pojazdów ani nie obsługiwali maszyn do momentu, aż będą mogli stwierdzić, jaka jest ich indywidualna reakcja na bilastynę.

## **4.8 Działania niepożądane**

### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa u dorosłych i młodzieży

W badaniach klinicznych stwierdzono, że częstość występowania działań niepożądanych u osób dorosłych i młodzieży chorujących na alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa i spojówek lub przewlekłą idiopatyczną pokrzywkę, leczonych bilastyną w dawce 20 mg była porównywalna do częstości występowania działań niepożądanych u pacjentów otrzymujących placebo (12,7% w stosunku do 12,8%).

Badania kliniczne II i III fazy przeprowadzone w trakcie rozwoju klinicznego obejmowały 2525 pacjentów (osoby dorosłe i młodzież) otrzymujących różne dawki bilastyny, z których 1697 stosowało bilastynę w dawce 20 mg. W badaniach 1362 pacjentów otrzymało placebo. Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych przez pacjentów stosujących bilastynę w dawce 20 mg we wskazaniu alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa i spojówek lub przewlekłej idiopatycznej pokrzywki należały bóle

głowy, senność, zawroty głowy i uczucie zmęczenia. Takie same działania niepożądane występowały z porównywalną częstością u pacjentów przyjmujących placebo.

Tabelaryczna lista działań niepożądanych u osób dorosłych i młodzieży

Poniżej znajduje się tabelaryczna lista działań niepożądanych przynajmniej prawdopodobnie związanych ze stosowaniem bilastyny, zgłoszonych przez ponad 0,1% pacjentów przyjmujących bilastynę w dawce 20 mg w trakcie badań klinicznych (N=1697).

Częstości występowania sklasyfikowano następująco:

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  $< 1/1\ 000$ )

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

Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

W tabeli nie ujęto reakcji sklasyfikowanych jako rzadkie, bardzo rzadkie oraz o częstości nieznanej.

Klasyfikacja układów i narządów		Bilastyna 20 mg N=1697	Bilastyna niezależnie od dawki N=2525	Placebo N=1362
Częstość	Działanie niepożądane			
<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>				
<i>Niezbyt często</i>	<i>Opryszczka wargowa</i>	2 (0,12%)	2 (0,08%)	0 (0,0%)
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>				
<i>Niezbyt często</i>	<i>Wzmoczone łaknienie</i>	10 (0,59%)	11 (0,44%)	7 (0,51%)
<b>Zaburzenia psychiczne</b>				
<i>Niezbyt często</i>	<i>Lęk</i>	6 (0,35%)	8 (0,32%)	0 (0,0%)
	<i>Bezsenna</i>	2 (0,12%)	4 (0,16%)	0 (0,0%)
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>				
<i>Często</i>	<i>Senność</i>	52 (3,06%)	82 (3,25%)	39 (2,86%)
	<i>Ból głowy</i>	68 (4,01%)	90 (3,56%)	46 (3,38%)
<i>Niezbyt często</i>	<i>Zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego</i>	14 (0,83%)	23 (0,91%)	8 (0,59%)
<b>Zaburzenia ucha i błędnika</b>				
<i>Niezbyt często</i>	<i>Szumy uszne</i>	2 (0,12%)	2 (0,08%)	0 (0,0%)
	<i>Zawroty głowy pochodzenia obwodowego</i>	3 (0,18%)	3 (0,12%)	0 (0,0%)
<b>Zaburzenia serca</b>				
<i>Niezbyt często</i>	<i>Blok prawej odnogi pęczka Hisa</i>	4 (0,24%)	5 (0,20%)	3 (0,22%)
	<i>Arytmia zatokowa</i>	5 (0,30%)	5 (0,20%)	1 (0,07%)
	<i>Wydlużenie odstępu QT w elektrokardiogramie</i>	9 (0,53%)	10 (0,40%)	5 (0,37%)
	<i>Inne nieprawidłowości w</i>	7 (0,41%)	11 (0,44%)	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>zapisie EKG</i>			
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>				
<i>Niezbyt często</i>	<i>Duszność</i>	2 (0,12%)	2 (0,08%)	0 (0,0%)
	<i>Dyskomfort w nosie</i>	2 (0,12%)	2 (0,08%)	0 (0,0%)
	<i>Suchość błony śluzowej nosa</i>	3 (0,18%)	6 (0,24%)	4 (0,29%)
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>				
<i>Niezbyt często</i>	<i>Ból w nadbrzuszu</i>	11 (0,65%)	14 (0,55%)	6 (0,44%)
	<i>Ból brzucha</i>	5 (0,30%)	5 (0,20%)	4 (0,29%)
	<i>Nudności</i>	7 (0,41%)	10 (0,40%)	14 (1,03%)
	<i>Dyskomfort w obrębie jamy brzusznej</i>	3 (0,18%)	4 (0,16%)	0 (0,0%)
	<i>Biegunka</i>	4 (0,24%)	6 (0,24%)	3 (0,22%)
	<i>Suchość w jamie ustnej</i>	2 (0,12%)	6 (0,24%)	5 (0,37%)
	<i>Niestrawność</i>	2 (0,12%)	4 (0,16%)	4 (0,29%)
	<i>Zapalenie żołądka</i>	4 (0,24%)	4 (0,16%)	0 (0,0%)
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>				
<i>Niezbyt często</i>	<i>Świąd</i>	2 (0,12%)	4 (0,16%)	2 (0,15%)
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>				
<i>Niezbyt często</i>	<i>Uczucie zmęczenia</i>	14 (0,83%)	19 (0,75%)	18 (1,32%)
	<i>Wzmoczone pragnienie</i>	3 (0,18%)	4 (0,16%)	1 (0,07%)
	<i>Złagodzenie dotychczasowych objawów</i>	2 (0,12%)	2 (0,08%)	1 (0,07%)
	<i>Gorączka</i>	2 (0,12%)	3 (0,12%)	1 (0,07%)
	<i>Oslabienie</i>	3 (0,18%)	4 (0,16%)	5 (0,37%)
<b>Badania diagnostyczne</b>				
<i>Niezbyt często</i>	<i>Zwiększona aktywność gamma-glutamylotransferazy</i>	7 (0,41%)	8 (0,32%)	2 (0,15%)
	<i>Zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej</i>	5 (0,30%)	5 (0,20%)	3 (0,22%)
	<i>Zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej</i>	3 (0,18%)	3 (0,12%)	3 (0,22%)
	<i>Zwiększone stężenie kreatyniny we krwi</i>	2 (0,12%)	2 (0,08%)	0 (0,0%)
	<i>Zwiększone stężenie triglicerydów we krwi</i>	2 (0,12%)	2 (0,08%)	3 (0,22%)
	<i>Zwiększenie masy ciała</i>	8 (0,47%)	12 (0,48%)	2 (0,15%)

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

#### Opis wybranych działań niepożądanych u osób dorosłych i młodzieży

Senność, bóle głowy, zawroty głowy i uczucie zmęczenia obserwowano pacjentów przyjmujących albo bilastynę w dawce 20 mg, albo placebo. Częstość ich występowania wyniosła 3,06% w stosunku do 2,86% dla senności; 4,01% w stosunku do 3,38% dla bólu głowy; 0,83% w stosunku do 0,59% dla zawrotów głowy; oraz 0,83% w stosunku do 1,32% dla uczucia zmęczenia.

Informacje zebrane w trakcie sprawowania nadzoru po wprowadzeniu do obrotu potwierdziły profil bezpieczeństwa obserwowany w trakcie badań klinicznych.

#### Streszczenie profilu bezpieczeństwa u dzieci i młodzieży

W trakcie badań klinicznych częstotliwość, rodzaj i nasilenie działań niepożądanych u młodzieży (od lat 12 do 17) były takie same jak u dorosłych. Informacje zebrane w tej grupie pacjentów (młodzież) w trakcie sprawowania nadzoru po wprowadzeniu do obrotu potwierdziły wnioski z badań klinicznych.

Odsetek dzieci (w wieku od 2 do 11 lat), u których zaobserwowano działania niepożądane po leczeniu bilastyną w dawce 10 mg ze wskazania alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa i spojówek lub przewlekłej idiopatycznej pokrzywki w kontrolowanym badaniu klinicznym trwającym 12 tygodni był podobny jak u pacjentów przyjmujących placebo (68,5% w stosunku do 67,5%).

Do najczęściej występujących powiązanych działań niepożądanych zgłoszonych przez 291 dzieci (w wieku 2–11 lat) w trakcie badań klinicznych (#260 dzieci uczestniczących w badaniu klinicznym nad bezpieczeństwem, 31 dzieci uczestniczących w badaniu właściwości farmakokinetycznych) należały: ból głowy, alergiczne zapalenie spojówek, zapalenie błony śluzowej nosa i ból brzucha. Takie same powiązane działania niepożądane wystąpiły z porównywalną częstością u 249 pacjentów przyjmujących placebo.

#### Tabelaryczna lista działań niepożądanych u dzieci

Poniżej znajduje się tabelaryczna lista działań niepożądanych przynajmniej prawdopodobnie związanych ze stosowaniem bilastyny, zgłoszonych przez ponad 0,1% dzieci (w wieku 2–11 lat) przyjmujących bilastynę w trakcie badań klinicznych.

Częstości występowania sklasyfikowano następująco:

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  $< 1/1\ 000$ )

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

Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

W tabeli nie ujęto reakcji sklasyfikowanych jako rzadkie, bardzo rzadkie oraz o częstości nieznanej.

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

# 260 dzieci uczestniczących w badaniu klinicznym nad bezpieczeństwem, 31 dzieci uczestniczących w badaniu właściwości farmakokinetycznych

#### Opis wybranych działań niepożądanych u dzieci

Ból głowy, ból brzucha, alergiczne zapalenie spojówek i zapalenie błony śluzowej nosa obserwowano u dzieci przyjmujących albo bilastynę w dawce 10 mg, albo placebo. Częstość zgłoszonych działań niepożądanych wyniosła 2,1% w przypadku bilastyny w stosunku do 1,2% w przypadku placebo dla bólu głowy; i odpowiadała 1,0% w stosunku do 1,2% dla bólu brzucha; 1,4% w stosunku do 2,0% dla alergicznego zapalenia spojówek, oraz 1,0% w stosunku do 1,2% dla 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



Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 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 prowadzonych w trakcie prac rozwojowych nad produktem leczniczym oraz nadzoru po wprowadzeniu produktu do obrotu. W badaniach klinicznych stwierdzono, że po podaniu bilastyny w dawkach od 10 do 11 razy przekraczających dawkę terapeutyczną (220 mg jednorazowo lub 200 mg/dobę przez 7 dni) 26 zdrowym dorosłym ochotnikom częstotliwość związanych z leczeniem działań niepożądanych była dwukrotnie większa w porównaniu do placebo. Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych należały zawroty głowy, ból głowy i nudności. Nie zaobserwowano ciężkich działań niepożądanych ani znaczącego wydłużenia odstępu QTc. Informacje zgromadzone w trakcie sprawowania nadzoru po wprowadzaniu do obrotu są zgodne ze zgłoszonymi w badaniach klinicznych.

Analiza krytyczna wpływu dawki wielokrotnej bilastyny (100 mg x 4 dni) na repolaryzację komórek w trakcie "szczegółowego badania skrzyżowanego odstępu QT/QTc" z udziałem 30 zdrowych dorosłych ochotników nie wykazała istotnego wydłużenia odstępu QTc.

Brak danych na temat przedawkowania u dzieci.

W przypadku przedawkowania zaleca się leczenie objawowe i wspomagające.

Nie istnieje znane antidotum dla bilastyny.

## 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 jest długo działającym lekiem przeciwhistaminowym, który nie posiada działania uspokajającego. Wykazuje selektywne powinowactwo do obwodowego receptora H<sub>1</sub> i 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 z udziałem osób dorosłych i młodzieży z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i spojówek (sezonowym i całorocznym) bilastyna w dawce 20 mg podawana raz na dobę przez 14 do 28 dni skutecznie łagodziła objawy takie jak kichanie, wydzielina z nosa, świąd lub uczucie zatkania nosa, świąd spojówek, łzawienie i zaczerwienienie oczu. Bilastyna skutecznie kontrolowała objawy przez 24 godziny.

W dwóch badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z przewlekłą idiopatyczną pokrzywką bilastyna w dawce 20 mg podawana raz na dobę przez 28 dni skutecznie zmniejszała intensywność świądu, liczbę i wielkość bąbli oraz uczucie dyskomfortu pacjenta spowodowanego pokrzywką. Poprawie uległy również jakość snu i jakość życia pacjentów.

Nie zaobserwowano istotnego klinicznie wydłużenia odcinka QTc ani innego wpływu na układ sercowo-naczyniowy w badaniach klinicznych, w ramach których dziewięciu ochotnikom podawano bilastynę w dawkach nawet 200 mg na dobę (dziesięciokrotnie wyższych niż dawka kliniczna) przez 7 dni. Takiego wpływu nie zaobserwowano nawet przy jednoczesnym stosowaniu inhibitorów P-gp, takich jak ketokonazol (24 ochotników) i erytromycyna (24 ochotników). Dodatkowo przeprowadzono szczegółowe badanie wpływu na odstęp QT u 30 ochotników.

W kontrolowanych badaniach klinicznych przy zalecanej dawce 20 mg raz na dobę profil bezpieczeństwa bilastyny w odniesieniu do ośrodkowego układu nerwowego był podobny do placebo, zaś częstość występowania objawów takich jak senność nie różniła się statystycznie od placebo. Bilastyna w dawce do 40 mg raz na dobę nie wpływała na sprawność psychoruchową w badaniach klinicznych ani na zdolność prowadzenia pojazdów w standardowych testach dla kierowców.

U pacjentów w podeszłym wieku ( $\geq 65$  lat) uczestniczących w badaniach fazy II i III nie zaobserwowano różnicy w zakresie skuteczności lub bezpieczeństwa w porównaniu do młodszych pacjentów. W badaniu prowadzonym po wprowadzeniu produktu do obrotu u 146 pacjentów w podeszłym wieku nie wykazano różnic w zakresie profilu bezpieczeństwa w porównaniu do dorosłych pacjentów.

#### Dzieci i młodzież

Młodzież (od 12 do 17 lat) uczestniczyła w pracach rozwojowych nad produktem leczniczym. W badaniach klinicznych 128 osób z tej grupy wiekowej otrzymało bilastynę (81 osób z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i spojówek w ramach badań klinicznych z podwójnie ślepą próbą). Kolejne 116 osób zostało losowo przydzielone do grupy, która otrzymywała lek porównawczy lub placebo. Nie zaobserwowano różnic w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa pomiędzy osobami dorosłymi i młodzieżą.

Zgodnie z wytycznymi udowodniona skuteczność u dorosłych i młodzieży może być ekstrapolowana na dzieci po wykazaniu, że ekspozycja układowa na bilastynę w dawce 10 mg dzieci w wieku od 6 do 11 lat o masie ciała wynoszącej co najmniej 20 kg jest równoważna z ekspozycją na bilastynę w dawce 20 mg osób dorosłych (patrz punkt 5.2). Uznaje się, że ekstrapolacja danych dotyczących osób dorosłych i młodzieży jest odpowiednia dla tego produktu, ponieważ patofizjologia alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa i spojówek oraz pokrzywki jest taka sama we wszystkich grupach wiekowych.

W trwającym 12 tygodni kontrolowanym badaniu klinicznym z udziałem dzieci w wieku od 2 do 11 lat (łącznie 509 dzieci, w tym 260 leczonych bilastyną w dawce 10 mg: 58 w wieku od 2 do <6 lat, 105 w wieku od 6 do <9 lat oraz 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 oraz 96 w wieku od 9 do <12 lat), otrzymujących zalecaną dawkę pediatryczną wynoszącą 10 mg raz na dobę profil bezpieczeństwa bilastyny (n = 260) był podobny

do placebo (n = 249), zaś działania niepożądane zaobserwowano odpowiednio u 5,8% i 8,0% pacjentów przyjmujących bilastynę w dawce 10 mg oraz placebo. Zarówno bilastyna w dawce 10 mg jak i placebo powodowały lekkie obniżenie punktacji dla senności i efektu sedacji w kwestionariuszu oceniającym sen dzieci (Paediatric Sleep Questionnaire) w trakcie badania, przy braku istotnych statystycznie różnic pomiędzy leczonymi grupami. U tych dzieci w wieku od 2 do 11 lat nie zaobserwowano istotnych różnic w zakresie odstępu QTc po podaniu bilastyny w dawce 10 mg na dobę w porównaniu do placebo. Kwestionariusze badające jakość życia, przeznaczone w szczególności dla dzieci z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i spojówek lub przewlekłą pokrzywką, wykazały ogólny wzrost punktacji w ciągu 12 tygodni bez istotnej statystycznie różnicy pomiędzy ramionami bilastyny i placebo. Badana populacja 509 dzieci obejmowała: 479 pacjentów z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i spojówek oraz 30 pacjentów z przewlekłą pokrzywką. 260 dzieci otrzymywało bilastynę, w tym 252 (96,9%) we wskazaniu alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa i spojówek, a 8 (3,1%) we wskazaniu przewlekłej pokrzywki. Analogicznie, 249 dzieci otrzymywało placebo, w tym 227 (91,2%) we wskazaniu alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa i spojówek, a 22 (8,8%) we wskazaniu przewlekłej pokrzywki.

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań dotyczących stosowania 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 szybko się wchłania po podaniu doustnym i osiąga maksymalne stężenie w osoczu po upływie około 1,3 godziny. Nie zaobserwowano kumulacji w organizmie. Średnia biodostępność po podaniu doustnym wynosi 61%.

### Dystrybucja

Badania *in vitro* i *in vivo* wykazały, że bilastyna jest substratem P-glikoproteiny (patrz punkt 4.5 “Interakcje z ketokonazolem, erytromycyną i diltiazemem”) oraz OATP (*organic-anion-transporting polypeptides* = polipeptydów transportujących aniony organiczne) (patrz punkt 4.5 “Interakcje z sokiem grejpfrutowym”). Nie wydaje się, aby bilastyna była substratem BCRP (*breast cancer resistance protein* = białka oporności raka piersi) ani transporterów nerkowych OCT2, OAT1 i OAT3. Z badań *in vitro* wynika, że bilastyna nie hamuje poniższych białek transportujących w krążeniu ogólnym: P-gp, MRP2, BCRP, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, OATP2B1, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2 oraz NTCP, ponieważ wykryto tylko łagodny wpływ hamujący na P-gp, OATP2B1 i OCT1, przy szacunkowym stężeniu hamującym  $IC_{50} \geq 300 \mu\text{m}$ , co jest wartością znacznie większą od obliczonego maksymalnego stężenia leku  $C_{\text{max}}$  w osoczu, a zatem te interakcje nie mają znaczenia klinicznego. Jednak w oparciu o te wyniki nie można wykluczyć działania hamującego bilastyny na białka transportujące obecne w błonie śluzowej jelit, np. P-gp.

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

### Metabolizm

Bilastyna nie indukowała ani nie hamowała aktywności izoenzymów CYP450 w badaniach *in vitro*.

### Eliminacja

W badaniu bilansu masy z udziałem zdrowych dorosłych ochotników, po podaniu pojedynczej dawki 20 mg bilastyny znakowanej węglem C<sup>14</sup> niemal 95% podanej dawki zostało wydalone z moczem (28,3%) i kałem (66,5%) w postaci niezmienionej, co tylko potwierdza, że bilastyna nie ulega znacznemu metabolizmowi u ludzi. W badaniu biorównoważności średni okres półtrwania w fazie eliminacji obliczony u zdrowych ochotników wyniósł około 10 godzin.

### Liniowość

Bilastyna charakteryzuje się liniową farmakokinetyką w zakresie badanych dawek (od 5 do 220 mg) oraz niską zmiennością międzyosobniczą.

### Zaburzenie czynności nerek

W badaniu z udziałem pacjentów z zaburzeniem czynności nerek średnie odchylenie standardowe ( $\pm$  SD) pola pod krzywą stężeń  $AUC_{0-\infty}$  zwiększyło się z 737,4 ( $\pm$  260,8) ng x godz./ml u pacjentów bez zaburzenia czynności nerek (GFR: > 80 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) do: 967,4 ( $\pm$  140,2) ng x godz./ml u pacjentów z łagodnym zaburzeniem czynności nerek (GFR: 50-80 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), 1384,2 ( $\pm$  263,23) ng x godz./ml u pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek (GFR: 30 - <50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) i 1708,5 ( $\pm$  699,0) ng x godz./ml u pacjentów z ciężkim zaburzeniem nerek (GFR: < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Średnie odchylenie standardowe ( $\pm$  SD) dla czasu półtrwania bilastyny wyniosło 9,3 h ( $\pm$  2,8) u pacjentów bez zaburzenia czynności nerek, 15,1 h ( $\pm$  7,7) u pacjentów z łagodnym zaburzeniem czynności, 10,5 h ( $\pm$  2,3) u pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności oraz 18,4 h ( $\pm$  11,4) u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek. Bilastyna została w całości wydalona z moczem u wszystkich pacjentów po upływie 48–72 h. Te zmiany w zakresie farmakokinetyki nie powinny mieć istotnego klinicznie wpływu na bezpieczeństwo bilastyny, gdyż jej stężenia w osoczu u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek nadal mieszczą się w bezpiecznym zakresie.

### Zaburzenie czynności wątroby

Brak danych farmakokinetycznych u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby. Bilastyna nie jest metabolizowana w organizmie człowieka. Jak pokazują wyniki badań dotyczących zaburzenia czynności nerek, bilastyna jest wydalana głównie przez nerki, zaś wydalanie z żółcią stanowi jedynie niewielką część tego procesu. Zmiany czynności wątroby nie powinny mieć istotnego klinicznego wpływu na farmakokinetykę bilastyny.

### Osoby w podeszłym wieku

Dostępne są jedynie ograniczone dane dotyczące osób w wieku powyżej 65 lat. Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do właściwości farmakokinetycznych bilastyny u osób w wieku powyżej 65 lat w porównaniu do dorosłych w wieku od 18 do 35 lat.

### Dzieci i młodzież

Brak dostępnych danych farmakokinetycznych u młodzieży (od 12 do 17 lat) ponieważ uznano, że ekstrapolacja danych pochodzących z badań u osób dorosłych będzie dla tego produktu zabiegiem odpowiednim.

Dane farmakokinetyczne u dzieci otrzymano z badań właściwości farmakokinetycznych fazy II, w których udział wzięło 31 dzieci w wieku od 4 do 11 lat z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i spojówek lub przewlekłą pokrzywką, którym raz na

dobę podawano bilastynę w dawce 10 mg w postaci tabletki ulegającej rozpadowi w jamie ustnej. Analiza farmakokinetyczna danych dotyczących stężenia bilastyny w osoczu pokazała, że dawka pediatryczna 10 mg bilastyny podawana raz na dobę powoduje układową ekspozycję równą tej obserwowanej po podaniu dawki 20 mg osobom dorosłym i młodzieży, gdzie średnia wartość pola pod krzywą stężeń AUC wynosi 1014 ng\* godz./ml u dzieci w wieku od 6 do 11 lat. W oparciu o dane z badań, w których osobom dorosłym podawano dawkę 80 mg raz na dobę oraz zgodnie z profilem bezpieczeństwa produktu leczniczego wyniki te znajdowały się znacznie poniżej progu bezpieczeństwa. Potwierdziły one również, że bilastyna w dawce 10 mg podawana drogą doustną raz na dobę jest odpowiednią dawką terapeutyczną w grupie dzieci w wieku od 6 do 11 lat o masie ciała wynoszącej 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 i potencjalnego działania rakotwórczego nie ujawniają żadnego szczególnego zagrożenia dla człowieka.

W badaniach dotyczących toksycznego wpływu bilastyny na rozród zaobserwowano wpływ na płód (utrata zarodka przed i po implantacji u szczurów oraz niepełne kostnienie kości czaszki, mostka i kończyn u królików) wyłącznie przy stosowaniu dawek toksycznych u matki. Poziomy ekspozycji, przy których nie obserwuje się działań niepożądanych (NOAEL - *no observed adverse effect level*) wystarczająco przewyższają (ponad 30-krotnie) poziom ekspozycji u ludzi przy zalecanej dawce terapeutycznej.

W badaniu dotyczącym laktacji stwierdzono obecność bilastyny w mleku karmiących szczurów, którym podano doustnie dawkę jednorazową (20 mg/kg). Stężenia bilastyny w mleku stanowiły około 50% stężenia obserwowanego w osoczu krwi matek.

Znaczenie tych wyników dla terapii u ludzi jest nieznanne.

W badaniu na szczurach dotyczącym płodności bilastyna podawana doustnie w dawce do 1000 mg/kg/dobę nie wywierała żadnego wpływu na żeńskie i męski narządy rozrodcze. Wskaźniki dotyczące łączenia się w pary, płodności i ciąży nie uległy zmianie.

Z badań dystrybucji u szczurów z uwzględnieniem oznaczenia stężeń bilastyny metodą autoradiografii wynika, że bilastyna nie kumuluje się w OUN.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Celuloza mikrokrystaliczna  
Krospowidon (typ A)  
Magnezu stearynian  
Krzemionka koloidalna, bezwodna

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

2 lata

#### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Ten produkt leczniczy nie wymaga specjalnych warunków przechowywania.

#### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Ten produkt leczniczy jest dostępny blistrach z folii Aluminium/Aluminium pakowanych do tekturowych pudełek.

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**

Adamed Pharma S.A.  
Pieńków, ul. M. Adamkiewicza 6A  
05-152 Czosnów

### **8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Pozwolenie nr:

### **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**