

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

BILANT, 20 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki zawiera 20 mg bilastyny.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka.

Okrągłe, obustronnie wypukłe, białe lub prawie białe tabletki o średnicy około 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.

Produkt leczniczy BILANT 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 wypiciu 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.

Szczególne 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 ma konieczności dostosowywania dawki produktu leczniczego BILANT u dorosłych (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Brak badań klinicznych u 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 mogą zwiększać ekspozycję ogólnoustrojową powyżej marginesu bezpieczeństwa u osób dorosłych. Dlatego nie jest wymagane dostosowywanie dawkowania u 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 10 mg, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej i bilastyna 2,5 mg/ml, roztwór doustny.

- Dzieci w wieku poniżej 6 lat 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. Z tego powodu nie należy stosować bilastyny w tej grupie wiekowej.

Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania bilastyny u dzieci z zaburzeniami czynności nerek i wątroby nie zostały określone.

Sposób podawania

Podanie doustne.

Tabletkę należy połknąć popijając wodą.

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 i dostępne są ograniczone dane kliniczne u dzieci w wieku od 2 do 5 lat, dlatego nie należy stosować bilastyny w tych grupach wiekowych.

U pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek podawanie bilastyny jednocześnie z inhibitorami glikoproteiny P (P-gp), takimi jak np. ketokonazol, erytromycyna, cyklosporyna, rytonawir lub diltiazem, może zwiększać stężenie bilastyny w osoczu, a tym samym zwiększać ryzyko działań niepożądanych bilastyny. W związku z tym u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek należy unikać jednoczesnego podawania bilastyny i inhibitorów glikoproteiny P.

Produkt leczniczy BILANT zawiera sól:

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy produkt leczniczy 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 podsumowanie znajduje się poniżej.

Interakcje z pokarmem: pokarm znacząco zmniejsza biodostępność bilastyny po podaniu doustnym o 30%.

Interakcje z sokiem grejpfrutowym: jednoczesne przyjęcie 20 mg bilastyny i wypicie soku grejpfrutowego zmniejszało biodostępność bilastyny o 30%. Efekt ten może dotyczyć także innych soków owocowych. Stopień zmniejszenia biodostępności może różnić się w zależności od producenta i owoców. Mechanizmem tej interakcji jest zahamowanie OATP1A2 – transportera wychwytu, dla którego substratem jest bilastyna (patrz punkt 5.2). Produkty lecznicze, które są substratami lub inhibitorami OATP1A2, na przykład rytonawir i ryfampicyna, mogą podobnie zmniejszać stężenie bilastyny w osoczu.

Interakcje z ketokonazolem lub erytromycyną: jednoczesne przyjmowanie 20 mg bilastyny raz na dobę i 400 mg ketokonazolu raz na dobę lub erytromycyny 500 mg trzy razy na dobę dwukrotnie zwiększało AUC i dwu- lub trzykrotnie zwiększało C_{max} bilastyny. Zmiany te można wyjaśnić interakcją z jelitowymi transporterami błonowymi, ponieważ bilastyna jest substratem 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, które są substratami lub inhibitorami P-gp, na przykład cyklosporyna, mogą podobnie zwiększać stężenie bilastyny w osoczu.

Interakcje z diltiazemem: jednoczesne przyjmowanie 20 mg bilastyny raz na dobę i 60 mg diltiazemu raz na dobę zwiększało C_{max} bilastyny o 50%. Ten efekt można wyjaśnić interakcją z jelitowymi transporterami błonowymi (patrz punkt 5.2) i nie wydaje się on wpływać na profil bezpieczeństwa bilastyny.

Interakcje z alkoholem: sprawność psychomotoryczna po jednoczesnym spożyciu alkoholu i przyjęciu 20 mg bilastyny raz na dobę była podobna do obserwowanej po spożyciu alkoholu i przyjęciu 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 dotyczących interakcji bilastyny z innymi produktami leczniczymi, pokarmem lub sokami owocowymi u dzieci, przy przepisywaniu bilastyny dzieciom należy obecnie brać pod uwagę wyniki uzyskane w badaniach interakcji u osób dorosłych. Brak danych klinicznych na temat stosowania leku u dzieci, które pozwoliłyby określić, czy zmiany AUC lub C_{max} wynikające z interakcji wpływają na profil bezpieczeństwa bilastyny.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża: Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania bilastyny u kobiet w ciąży.

Badania przeprowadzane na zwierzętach nie wykazują bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego działania w odniesieniu do toksyczności reprodukcyjnej, przebiegu porodu ani rozwoju noworodka (patrz punkt 5.3). W celu zachowania środków ostrożności zaleca się unikać stosowania bilastyny podczas ciąży.

Karmienie piersią: Nie przeprowadzono badań nad wydzielaniem bilastyny do mleka u ludzi. Na podstawie dostępnych danych farmakokinetycznych dotyczących zwierząt stwierdzono przenikanie

bilastyny do mleka matki (patrz punkt 5.3). Decyzję dotyczącą kontynuowania bądź przerwania karmienia piersią lub przerwania bądź powstrzymania się od terapii bilastyną należy podjąć po dokładnym rozważeniu korzyści dla dziecka wynikających z karmienia piersią i korzyści dla matki wynikających z leczenia bilastyną.

Płodność: Brak danych klinicznych lub istnieją tylko ograniczone dane kliniczne. Badania na szczurach nie wykazały niekorzystnego wpływu na płodność (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Badania z udziałem osób dorosłych, mające na celu ocenę wpływu bilastyny na zdolność prowadzenia pojazdów, wykazały, że leczenie dawką 20 mg nie wpływało 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 występowania działań niepożądanych u pacjentów dorosłych i młodzieży z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i spojówek lub przewlekłą pokrzywką idiopatyczną, leczonych bilastyną w dawce 20 mg w badaniach klinicznych, była porównywalna z częstością występowania działań niepożądanych u pacjentów stosujących placebo (odpowiednio 12,7% i 12,8%).

Badania kliniczne II i III fazy przeprowadzone w ramach programu badań klinicznych obejmowały 2525 pacjentów dorosłych i młodzieży leczonych różnymi dawkami bilastyny, z czego 1697 osób otrzymało bilastynę w dawce 20 mg. W tych badaniach 1362 pacjentów otrzymywało placebo. Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych produktu leczniczego u pacjentów przyjmujących bilastynę w dawce 20 mg w alergicznym zapaleniu błony śluzowej nosa i spojówek lub przewlekłej pokrzywce idiopatycznej należały: bóle głowy, senność, zawroty głowy i uczucie zmęczenia. Te 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 u ponad 0,1% pacjentów leczonych bilastyną w dawce 20 mg w trakcie programu badań klinicznych (N = 1697), przedstawiono w poniższej tabeli.

Częstość występowania zdefiniowano następująco:

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 ($< 1/10\ 000$)

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

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

Klasyfikacja układów i narządów		Bilastyna 20 mg N = 1697	Wszystkie dawki bilastyny N = 2525	Placebo N = 1362
Częstość występowania	Działanie niepożądane			
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze				
Niezbyt często	Opryszczka jamy ustnej	2 (0,12%)	2 (0,08%)	0 (0,0%)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania				

Niezbyt często	Zwiększony apetyt	10 (0,59%)	11 (0,44%)	7 (0,51%)
Zaburzenia psychiczne				
Niezbyt często	Lęk	6 (0,35%)	8 (0,32%)	0 (0,0%)
	Bezsenna	2 (0,12%)	4 (0,16%)	0 (0,0%)
Zaburzenia układu nerwowego				
Często	Senność	52 (3,06%)	82 (3,25%)	39 (2,86%)
	Bóle 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%)
Zaburzenia ucha i błędnika				
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%)
Zaburzenia serca				
Niezbyt często	Blok prawej odnogi pęczka Hisa	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%)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia				
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%)
Zaburzenia żołądka i jelit				
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 brzusznej	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%)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej				
Niezbyt często	Świąd	2 (0,12%)	4 (0,16%)	2 (0,15%)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania				
Niezbyt często	Uczucie zmęczenia	14 (0,83%)	19 (0,75%)	18 (1,32%)
	Wzmoczone pragnienie	3 (0,18%)	4 (0,16%)	1 (0,07%)
	Złagodzenie objawów choroby współistniejącej	2 (0,12%)	2 (0,08%)	1 (0,07%)
	Gorączka	2 (0,12%)	3 (0,12%)	1 (0,07%)

	Astenia	3 (0,18%)	4 (0,16%)	5 (0,37%)
Badania diagnostyczne				
Niezbýt 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 stężenie kreatyniny we krwi	2 (0,12%)	2 (0,08%)	0 (0,0%)
	Zwiększone stężenie triglicerydów we 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):

W okresie po wprowadzeniu do obrotu obserwowano kołatanie serca, tachykardię, reakcje nadwrażliwości (takie jak anafilaksja, obrzęk naczynioruchowy, duszność, wysypka, miejscowy obrzęk i rumień) oraz wymioty.

Opis wybranych działań niepożądanych u dorosłych i młodzieży

U pacjentów leczonych bilastyną w dawce 20 mg lub placebo obserwowano senność, bóle głowy, zawroty głowy i uczucie zmęczenia. Zgłaszana częstość występowania wynosiła odpowiednio 3,06% i 2,86% w przypadku senności, 4,01% i 3,38% w przypadku bólów głowy, 0,83% i 0,59% w przypadku zawrotów głowy oraz 0,83% i 1,32% w przypadku uczucia 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 programu badań klinicznych częstość, rodzaj i nasilenie działań niepożądanych u młodzieży (w wieku od 12 do 17 lat) były takie same jak u pacjentów dorosłych. Informacje zgromadzone w tej populacji (młodzież), w trakcie nadzoru po wprowadzaniu do obrotu, potwierdziły obserwacje z badań klinicznych. Odsetek dzieci (w wieku 2–11 lat), które zgłosiły działania niepożądane po leczeniu bilastyną w dawce 10 mg z powodu alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa i spojówek lub przewlekłej pokrzywki idiopatycznej w 12-tygodniowym badaniu klinicznym z grupą kontrolną, był porównywalny do odsetka w grupie placebo (odpowiednio 68,5% i 67,5%). Powiązane działania niepożądane najczęściej zgłaszane przez 291 dzieci (w wieku 2–11 lat) otrzymujących bilastynę (w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej) w badaniach klinicznych (#260 dzieci z ekspozycją na lek w badaniu klinicznym oceniającym bezpieczeństwo stosowania, 31 dzieci z ekspozycją na lek w badaniu klinicznym oceniającym farmakokinetykę) to bóle głowy, alergiczne zapalenie spojówek, zapalenie błony śluzowej nosa i bóle brzucha. Te powiązane działania niepożądane występowały z podobną częstością u 249 pacjentów przyjmujących placebo.

Tabelaryczna lista działań niepożądanych u 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.

Częstość występowania zdefiniowano następująco:

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 ($< 1/10\ 000$)

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

W tabeli nie uwzględniono działań rzadkich, bardzo rzadkich i o nieznannej częstości występowania.

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

#260 dzieci z ekspozycją na lek w badaniu klinicznym oceniającym bezpieczeństwo stosowania;

31 dzieci z ekspozycją na lek w badaniu oceniającym farmakokinetykę

Opis wybranych działań niepożądanych u dzieci i młodzieży

U dzieci leczonych bilastyną w dawce 10 mg lub placebo obserwowano bóle głowy, bóle brzucha, alergiczne zapalenie spojówek i zapalenie błony śluzowej nosa. Zgłaszana częstość występowania wynosiła odpowiednio 2,1% i 1,2% w przypadku bólów głowy, 1,0% i 1,2% w przypadku bólu brzucha, 1,4% i 2,0% w przypadku alergicznego zapalenia spojówek oraz 1,0% i 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

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 przeprowadzonych w czasie rozwoju klinicznego oraz nadzoru po wprowadzeniu do obrotu.

W badaniach klinicznych po podaniu 26 zdrowym dorosłym ochotnikom bilastyny w dawkach 10–11 razy wyższych niż dawka terapeutyczna (220 mg w pojedynczej dawce lub 200 mg na dobę przez 7 dni) stwierdzono, że częstość występowania działań niepożądanych pojawiających się po zastosowaniu leczenia była dwukrotnie wyższa niż w przypadku placebo. Najczęściej zgłaszane działania niepożądane to zawroty głowy, bóle głowy i nudności. Nie zaobserwowano ciężkich działań niepożądanych ani istotnego wydłużenia odstępu QTc. Informacje zgromadzone w trakcie sprawowania nadzoru po wprowadzaniu do obrotu są zgodne z informacjami zgłaszanymi w badaniach klinicznych.

Krytyczna ocena wpływu dawek wielokrotnych bilastyny (100 mg x 4 dni) na repolaryzację komórek, przeprowadzona przy pomocy „szczegółowego badania odstępu QT/QTc w układzie naprzemiennym” obejmującego 30 zdrowych, dorosłych ochotników nie wykazała istotnego wydłużenia odstępu QTc.

Brak danych na temat przedawkowania u dzieci.

W razie przedawkowania zalecane jest leczenie objawowe i wspomagające.

Nie jest znane swoiste 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: RO6AX29.

Mechanizm działania

Bilastyna jest niesedatywnym, długo działającym antagonistą histaminy z selektywnym powinowactwem do obwodowych receptorów H₁ i bez powinowactwa do receptorów muskarynowych.

Bilastyna hamowała wywołane histaminą reakcje skórne typu bąbel i zaczerwienienie przez 24 godziny po podaniu pojedynczych dawek.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

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

W dwóch badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z przewlekłą pokrzywką idiopatyczną, bilastyna w dawce 20 mg podawana raz na dobę przez 28 dni skutecznie zmniejszała nasilenie świądu oraz liczbę i rozmiar bąbli, a także dyskomfort pacjenta spowodowany pokrzywką. U pacjentów zaobserwowano poprawę jakości snu i jakości życia.

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

ochotników.

W badaniach klinicznych z grupą kontrolną, przy zalecanej dawce 20 mg raz na dobę, profil bezpieczeństwa bilastyny w odniesieniu do ośrodkowego układu nerwowego był podobny jak w przypadku placebo, a częstość występowania senności nie różniła się statystycznie od placebo. Bilastyna w dawkach do 40 mg raz na dobę nie wpływała na sprawność psychomotoryczną w badaniach klinicznych, ani na zdolność prowadzenia pojazdów w trakcie standardowego egzaminu na prawo jazdy.

W badaniach klinicznych II i III fazy nie stwierdzono różnic skuteczności ani bezpieczeństwa stosowania bilastyny u pacjentów w podeszłym wieku (≥ 65 lat) w porównaniu z młodszymi pacjentami. Badanie porównawcze z udziałem 146 pacjentów w podeszłym wieku nie wykazało różnic w profilu bezpieczeństwa w stosunku do populacji osób dorosłych.

Dzieci i młodzież

W programie badań klinicznych brała także udział młodzież (w wieku od 12 do 17 lat). 128 pacjentów w wieku nastoletnim otrzymało bilastynę w trakcie badań klinicznych (81 osób w badaniach prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby nad alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i spojówek). Kolejnych 116 pacjentów zostało zrandomizowanych do grup aktywnego leczenia porównawczego lub placebo. Nie stwierdzono różnic pod względem skuteczności i bezpieczeństwa stosowania między pacjentami dorosłymi a młodzieżą.

Zgodnie z wytycznymi, udowodnioną skuteczność u dorosłych i młodzieży można ekstrapolować na dzieci, ponieważ wykazano, że ekspozycja ogólnoustrojowa po podaniu bilastyny w dawce 10 mg u dzieci, w wieku od 6 do 11 lat o masie ciała co najmniej 20 kg, odpowiada ekspozycji u osób dorosłych po podaniu bilastyny w dawce 20 mg (patrz punkt 5.2). W przypadku tego produktu leczniczego dopuszcza się ekstrapolację danych dotyczących osób dorosłych i młodzieży, ponieważ patofizjologia alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa i spojówek oraz pokrzywki jest taka sama we wszystkich grupach wiekowych.

W 12-tygodniowym badaniu z grupą kontrolną z udziałem dzieci w wieku 2–11 lat (łącznie 509 dzieci, z czego 260 leczono 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, a 249 dzieci stosowało 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), którym podawano zalecaną dawkę dla dzieci w ilości 10 mg raz na dobę, profil bezpieczeństwa bilastyny ($n = 260$) był podobny jak w przypadku placebo ($n = 249$), a działania niepożądane leku obserwowano odpowiednio u 5,8% i 8,0% pacjentów przyjmujących bilastynę w dawce 10 mg i placebo. Zarówno stosowanie bilastyny w dawce 10 mg, jak i placebo było związane z niewielkim zmniejszeniem wyniku dotyczącego senności i uspokojenia w kwestionariuszu oceny snu u dzieci i młodzieży w tym badaniu, bez statystycznie istotnych różnic między grupami leczenia. U tych dzieci w wieku od 2 do 11 lat nie zaobserwowano istotnych różnic pod względem odstępu QTc po zastosowaniu bilastyny w dawce 10 mg na dobę w porównaniu z placebo. Kwestionariusze oceny jakości życia przeznaczone dla dzieci z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i spojówek lub z przewlekłą pokrzywką wykazały ogólny wzrost wyników w okresie 12 tygodni, bez statystycznie istotnej różnicy między grupami leczenia bilastyną i placebo. Łączna populacja 509 dzieci obejmowała: 479 osób z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i spojówek oraz 30 osób z rozpoznaniem przewlekłej pokrzywki. Bilastynę otrzymało 260 dzieci, z czego 252 (96,9%) z powodu alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa i spojówek, a 8 (3,1%) z powodu przewlekłej pokrzywki. Analogicznie, placebo otrzymało 249 dzieci, z czego 227 (91,2%) w związku z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i spojówek, a 22 (8,8%) w związku 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 podaniu doustnym, a maksymalne stężenie w osoczu jest osiągnięte po około 1,3 godziny. Nie zaobserwowano kumulacji bilastyny w organizmie. Średnia biodostępność bilastyny po podaniu doustnym wynosi 61%.

Dystrybucja

Badania *in vitro* i *in vivo* wykazały, że bilastyna jest substratem P-gp (patrz punkt 4.5 „Interakcje z ketokonazolem, erytromycyną i diltiazemem”) i OATP (ang. *organic-anion-transporting polypeptides*) (patrz punkt 4.5 „Interakcje z sokiem grejpfrutowym”). Bilastyna nie wydaje się być substratem transportera BCRP, ani transporterów nerkowych OCT2, OAT1 i OAT3. Na podstawie badań *in vitro* nie przewiduje się, aby bilastyna miała hamować następujące białka transportujące w krążeniu ogólnym: P-gp, MRP2, BCRP, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, OATP2B1, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2 i NTCP, ponieważ stwierdzono tylko łagodny wpływ hamujący w przypadku P-gp, OATP2B1 i OCT1, przy szacunkowej wartości $IC_{50} \geq 300 \mu M$ – znacznie wyższej niż obliczona kliniczna wartość C_{max} w osoczu, dlatego też te interakcje nie będą znaczące klinicznie. Na podstawie tych wyników nie można jednak wykluczyć zahamowania przez bilastynę transporterów obecnych w błonie śluzowej jelita, np. P-gp.

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

Metabolizm

W badaniach *in vitro* bilastyna nie indukowała, ani nie hamowała aktywności izoenzymów 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 w fazie eliminacji leku u zdrowych ochotników wynosił 14,5 godziny.

Liniowość

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

Zaburzenia czynności nerek

W badaniu obejmującym pacjentów z zaburzeniami czynności nerek średnia (SD - ang. *standard deviation*, odchylenie standardowe) wartość $AUC_{0-\infty}$ wzrosła z 737,4 ($\pm 260,8$) ng x godz./ml u pacjentów bez zaburzeń czynności nerek (GFR: >80 ml/min/1,73 m²) do: 967,4 ($\pm 140,2$) ng x godz./ml u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek (GFR: 50–80 ml/min/1,73 m²), 1384,2 ($\pm 263,23$) ng x godz./ml u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (GFR: 30– <50 ml/min/1,73 m²) i 1708,5 ($\pm 699,0$) ng x godz./ml u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (GFR: <30 ml/min/1,73 m²).

Średni (SD) okres półtrwania bilastyny wynosił 9,3 godz. ($\pm 2,8$) u pacjentów bez zaburzeń czynności nerek, 15,1 godz. ($\pm 7,7$) u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek, 10,5 godz. ($\pm 2,3$) u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek i 18,4 godz. ($\pm 11,4$) u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek.

Bilastyna została praktycznie całkowicie wydalona z moczem u wszystkich pacjentów w ciągu 48–72 godzin. Nie przewiduje się, aby powyższe zmiany farmakokinetyczne miały klinicznie znaczący wpływ na bezpieczeństwo stosowania bilastyny, ponieważ stężenia bilastyny w osoczu u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek mieszczą się w bezpiecznym zakresie dla bilastyny.

Zaburzenia czynności wątroby

Brak danych farmakokinetycznych u osób z zaburzeniami czynności wątroby. Bilastyna nie jest metabolizowana w organizmie ludzkim. Ponieważ wyniki badania z udziałem pacjentów z zaburzeniami czynności nerek wykazały, że bilastyna jest wydalana głównie przez nerki, oczekuje się, że wydalanie z żółcią będzie odpowiadać tylko za nieznaczną część procesu wydalania bilastyny. Nie przewiduje się, aby zmiany czynności wątroby miały wpływać na farmakokinetykę bilastyny w sposób znaczący klinicznie.

Osoby w podeszłym wieku

Dostępne są jedynie ograniczone dane dotyczące stosowania bilastyny u osób w wieku powyżej 65 lat. Nie zaobserwowano statystycznie istotnych różnic pod względem farmakokinetyki bilastyny u osób w podeszłym wieku powyżej 65 lat w porównaniu z osobami dorosłymi w wieku 18–35 lat.

Dzieci i młodzież

Brak danych farmakokinetycznych na temat młodzieży (w wieku od 12 do 17 lat), ponieważ w przypadku tego produktu dopuszczono ekstrapolację danych uzyskanych w populacji osób dorosłych.

Dane farmakokinetyczne dotyczące stosowania u dzieci uzyskano w badaniu farmakokinetycznym fazy II z udziałem 31 dzieci w wieku od 4 do 11 lat z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i spojówek lub z przewlekłą pokrzywką, gdzie bilastynę podawano w dawce 10 mg raz na dobę w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej.

Analiza farmakokinetyczna danych dotyczących stężenia w osoczu wykazała, że dawka bilastyny przeznaczona dla dzieci równa 10 mg raz na dobę skutkuje ekspozycją ogólnoustrojową odpowiadającą ekspozycji obserwowanej po podaniu dawki 20 mg u dorosłych i młodzieży (średnia wartość AUC u dzieci w wieku od 6 do 11 lat: 1014 ng x godz./ml). Wyniki te były w dużej mierze poniżej progu bezpieczeństwa w oparciu o dane dotyczące dawki 80 mg podawanej raz na dobę osobom dorosłym zgodnie z profilem bezpieczeństwa leku. Wyniki te potwierdziły, że dawka bilastyny 10 mg przyjmowana doustnie raz na dobę była właściwą dawką terapeutyczną u 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 i potencjalnego działania rakotwórczego, nie ujawniają żadnego szczególnego zagrożenia dla człowieka.

W badaniach dotyczących toksyczności reprodukcyjnej wpływ bilastyny na płód (utrata zarodka przed i po zagnieżdzeniu u szczurów oraz niepełne kostnienie kości czaszki, segmentów mostka płodowego i kończyn u królików) zaobserwowano tylko w przypadku stosowania toksycznych dawek u matek. Poziomy ekspozycji, przy których nie obserwuje się działań niepożądanych (ang. NOAEL – *no observed adverse effect level*) są wystarczająco wyższe (>30 razy) od ekspozycji przy zalecanej dawce terapeutycznej u ludzi.

W badaniu dotyczącym laktacji stwierdzono obecność bilastyny w mleku karmiących samic szczurów, którym podawano pojedynczą dawkę doustną (20 mg/kg). Stężenie bilastyny w mleku odpowiadało około połowie stężenia w osoczu matki. Znaczenie tych wyników dla człowieka nie jest znane.

W badaniu płodności przeprowadzonym 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 dystrybucji przeprowadzonym na szczurach, obejmującym oznaczenie stężeń leku metodą autoradiografii, bilastyna nie kumuluje się w ośrodkowym układzie nerwowym.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

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

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Ten produkt leczniczy nie wymaga żadnych specjalnych warunków przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistery PVC/PVDC/Aluminium lub blister OPA/Aluminium/PVC/Aluminium w tekturowym pudełku zawierającym 10, 20, 30, 50 i 100 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

Zentiva k.s.
U kabelovny 130
Dolní Měcholupy
102 37 Praga 10
Republika Czeska

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 26714

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 12.11.2021

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

11/2023