

## SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

### 1. IME LEKA

Nixar<sup>®</sup>, 20 mg, tableta

INN: Bilastin

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta sadrži 20 mg bilastina.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

Ovalne, bikonveksne tablete bele boje, sa podeonom linijom sa jedne strane (dužine 10 mm, širine 5 mm).

Podeona linija služi samo da olakša lomljenje da bi se lek lakše progutao, a ne za delu na jednake doze.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

Simptomatska terapija alergijskog rinokonjuktivitisa (sezonskog i perenijalnog) i urtikarije.

Lek Nixar je indikovano za upotrebu kod odraslih osoba i adolescenata (starosti 12 godina i stariji).

#### 4.2. Doziranje i način primene

##### Doziranje

*Odrasli i adolescenti (uzrasta 12 godina i više)*

Za olakšanje simptoma alergijskog rinokonjuktivitisa (sezonskog i perenijalnog) i urtikarije, uzeti 20 mg bilastina (1 tabletu) dnevno. Tabletu treba uzeti jedan sat pre ili 2 sata posle unosa hrane ili voćnog soka (videti odeljak 4.5).

*Posebne populacije*

##### Stariji pacijenata

Nije potrebno prilagođavanje doze kod starijih pacijenata (videti odeljak 5.1 i 5.2).

##### Oštećenje funkcije bubrega

Nije potrebno prilagođavanje doze kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega (videti odeljak 5.2).

##### Oštećenje funkcije jetre

Nema kliničkog iskustva kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre. Budući da se bilastin ne metaboliše, i da je izlučivanje putem bubrega glavni put eliminacije, ne očekuje se kod pacijenata sa oštećenjem funkcije

jetre povećana sistemska izloženost iznad granice bezbednosti. Zato, nije potrebno prilagođavati dozu kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre (videti odeljak 5.2)

#### Pedijatrijska populacija

Ne postoji relevantna primena bilastina kod dece uzrasta od 0 do 2 godine za indikaciju alergijski rinokonjuktivitis i urtikarija. Nije ustanovljena efikasnost i bezbednost bilastina kod dece mlađe od 12 godina.

#### Dužina trajanja terapije

Kod alergijskog rinitisa terapiju treba ograničiti na period izloženosti alergenima. Kod sezonskog alergijskog rinitisa terapija se može prekinuti nakon povlačenja simptoma i ponovo uvesti nakon njihovog pojavljivanja. Pacijentima sa višegodišnjim alergijskim rinitisom se može preporučiti kontinuirana terapija tokom perioda izloženosti alergenima. Kod urtikarije, dužina trajanja terapije zavisi od tipa, trajanja i toka simptoma.

#### **Način upotrebe:**

Oralna upotreba.

Tabletu progutati sa vodom. Preporučuje se uzimanje dnevne doze odjednom.

### **4.3. Kontraindikacije**

Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na neku od pomoćnih supstanci navedenih u delu 6.1.

### **4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka**

#### Pedijatrijska populacija

Efikasnost i bezbednost bilastina kod dece ispod 12 godina još uvek nije utvrđena.

Kod pacijenata sa umerenim ili teškim oštećenjem bubrega istovremena primena bilastina sa inhibitorima P-glikoproteina, kao što su: ketokonazol, eritromicin, ciklosporin, ritonavir ili diltiazem, može povećati vrednost bilastina u plazmi i tako povećati rizik od neželjenih reakcija bilastina. Zato treba izbegavati istovremenu primenu bilastina i inhibitora P-glikoproteina kod pacijenata sa umerenim ili teškim oštećenjem bubrega.

### **4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija**

Interakcije sa hranom: Hrana značajno smanjuje, i do 30%, bioraspoloživost bilastina nakon oralne primene.

Interakcija sa sokom od grejpfruta: Istovremena primena 20 mg bilastina i soka od grejpfruta umanjuje bioraspoloživost bilastina za 30%. Ovaj efekat se može očekivati i od drugih voćnih sokova. Step en umanj enja bioraspoloživosti može varirati u zavisnosti od proizvođača i voća. Mehanizam ove interakcije je inhibicija OATP1A2, transportnog sistema čiji je supstrat bilastin (videti odeljak 5.2). Lekovi koji su substrati ili inhibitori OATP1A2, kao što je ritonavir ili rifampicin, mogu takođe imati potencijal da smanje koncentraciju bilastina u plazmi.

Interakcija sa ketokonazolom ili eritromicinom: Istovremena primena bilastina i ketokonazola ili eritromicina povećava (PIK) bilastina 2 puta i maksimalnu koncentraciju u serumu ( $C_{max}$ ) 2-3 puta. Ove promene se objašnjavaju interakcijom sa efluks pumpama u intestinalnom ćelijskom zidu, jer bilastin je substrat za P-gp i ne metaboliše se (videti odeljak 5.2). Ove promene ne utiču na bezbednosni profil bilastina i ketokonazola ili eritromicina. Ostali lekovi koji su substrati ili inhibitori P-gp, kao što je ciklosporin, mogu imati potencijal da povećaju koncentraciju bilastina u plazmi.

Interakcija sa diltiazemom: Istovremena primena 20 mg bilastina i 60 mg diltiazema povećava maksimalnu koncentraciju bilastina u plazmi za 50%. Ovaj efekat se može objasniti interakcijom sa efluks pumpama u intestinalnom ćelijskom zidu (videti odeljak 5.2), i ne utiče na bezbednosni profil bilastina.

Interakcija sa alkoholom: Nakon istovremene primene alkohola i 20 mg bilastina, psihomotorne sposobnosti su slične onima koje se zapažaju nakon upotrebe alkohola i placeba.

Interakcija sa lorazepamom: Istovremena primena 20 mg bilastina i 3 mg lorazepama tokom 8 dana nije potencirala depresivno dejstvo lorazepama na CNS.

#### Pedijatrijska populacija

Ispitivanja interakcija sprovedjena su samo na odraslim osobama. Očekivani obim interakcija sa drugim lekovima i drugih vrsta interakcija kod dece od 12 do 17 godina je sličan onome kod odraslih.

#### **4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje**

##### Trudnoća

Nema podataka ili su podaci o primeni bilastina kod trudnica ograničeni.

Studije na životinjama ne ukazuju na direktne ili indirektno štetne efekte u odnosu na reproduktivnu toksičnost, porođaj ili postnatalni razvoj (videti odeljak 5.3). Kao mera opreza, preporučuje se da se izbegava primena leka Nixar tokom trudnoće.

##### Dojenje:

Ekskrecija bilastina u mleko nije proučavana kod ljudi. Dostupni farmakokinetički podaci kod životinja pokazali su izlučivanje bilastina u mleko (videti odeljak 5.3). Odluka o tome da li treba prekinuti lečenje/suzdržati se od lečenja lekom Nixar mora biti doneta uzimajući u obzir korist dojenja za dete i korist terapije bilastinom za majku.

##### Plodnost

Klinički podaci su ograničeni ili ih nema. Studija na pacovima nije ukazala na negativne efekte na plodnost (videti odeljak 5.3).

#### **4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama**

Studija koja je sprovedena u cilju procene efekata bilastina na sposobnost vožnje pokazala je da terapija sa 20 mg nije uticala na sposobnost vožnje. Pacijente treba obavestiti da se veoma retko kod nekih ljudi javlja pospanost koja može uticati na njihovu sposobnost upravljanja vozilom ili mašinama.

#### **4.8. Neželjena dejstva**

##### Sažetak bezbednosnog profila

Incidenca neželjenih događaja kod pacijenata sa alergijskim rinokonjuktivitisom ili hroničnom idiopatskom urtikarijom, a koji su lečeni sa 20 mg bilastina u kliničkim studijama, bio je uporediv sa incidencom kod pacijenata koji su primali placebo (12,7% u odnosu na 12,8%).

Faze II i III kliničkih ispitivanja sprovedenih tokom kliničkog razvoja uključivale su 2525 pacijenata lečenih različitim dozama bilastina, od kojih 1697 je primalo bilastin u dozi od 20 mg. U ovim ispitivanjima 1362 pacijenta je primalo placebo. Neželjene reakcije na lek koje su najčešće prijavljivane od strane pacijenata koji su primali 20 mg bilastina za indikaciju alergijski rinokonjuktivitis ili hronična idiopatska urtikarija su bile: glavobolja, pospanost, vrtoglavica i zamor. Ovi neželjeni događaji su se ispoljavali sa učestalošću koja je uporediva sa onom koja se javljala kod pacijenata koji su primali placebo.

##### Tabelarni sažetak neželjenih reakcija

Neželjene reakcije koje su najmanjom verovatnoćom povezane sa bilastinom i prijavljene kod više od 0,1% pacijenata koji su primali 20 mg bilastina tokom kliničkih studija (N=1697), su prikazane u dole navedenoj tabeli.

Učestalost ispoljavanja je navedena na sledeći način:

Veoma često ( $\geq 1/10$ )

Često ( $\geq 1/100$  to  $< 1/10$ )

Povremeno ( $\geq 1/1000$  to  $< 1/100$ )

Retko ( $\geq 1/10000$  to  $< 1/1000$ )

Veoma retko ( $< 1/10000$ )

Nepoznata (ne može se proceniti na osnovu raspoloživih podataka)

Retke, veoma retke i reakcije nepoznate učestalosti pojavljivanja nisu uključene u ovu tabelu.

Sistem organa Učestalost    Neželjene reakcije		Bilastin 20 mg N=1697	Sve doze bilastina N=2525	
<b>Infekcije i infestacije</b>				
<i>Povremeno</i>	<i>Herpes u ustima</i>	2 (0,12%)	2 (0,08%)	
<b>Poremećaji metabolizma i ishrane</b>				
<i>Povremeno</i>	<i>Povećanje apetita</i>	10 (0,59%)	11 (0,44%)	
<b>Psihijatrijski poremećaji</b>				
<i>Povremeno</i>	<i>Anksioznost</i>	6 (0,35%)	8 (0,32%)	
	<i>Nesanica</i>	2 (0,12%)	4 (0,16%)	
<b>Poremećaji nervnog sistema</b>				
<i>Često</i>	<i>Somnolencija</i>	52 (3,06%)	82 (3,25%)	
	<i>Glavobolja</i>	68 (4,01%)	90 (3,56%)	
<i>Povremeno</i>	<i>Vrtoglavica</i>	14 (0,83%)	23 (0,91%)	
<b>Poremećaji uha i labirinta</b>				
<i>Povremeno</i>	<i>Tinitus</i>	2 (0,12%)	2 (0,08%)	
	<i>Vrtoglavica</i>	3 (0,18%)	3 (0,12%)	
<b>Srčani poremećaji</b>				
<i>Povremeno</i>	<i>Blok desne grane</i>	4 (0,24%)	5 (0,20%)	
	<i>Sinusna aritmija</i>	5 (0,30%)	5 (0,20%)	
	<i>Prolongiranje QT intervala</i>	9 (0,53%)	10 (0,40%)	
	<i>Ostali poremećaji EKG-a</i>	7 (0,41%)	11 (0,44%)	
<b>Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji</b>				
<i>Povremeno</i>	<i>Dispneja</i>	2 (0,12%)	2 (0,08%)	
	<i>Nelagodnost u nosu</i>	2 (0,12%)	2 (0,08%)	
	<i>Suva sluzokoža nosa</i>	3 (0,18%)	6 (0,24%)	
<b>Gastrointestinalni poremećaji</b>				
<i>Povremeno</i>	<i>Bol u gornjem delu abdomena</i>	11 (0,65%)	14 (0,55%)	
	<i>Abdominalni bol</i>	5 (0,30%)	5 (0,20%)	
	<i>Mučnina</i>	7 (0,41%)	10 (0,40%)	
	<i>Nelagodnost u želucu</i>	3 (0,18%)	4 (0,16%)	
	<i>Dijareja</i>	4 (0,24%)	6 (0,24%)	
	<i>Suva usta</i>	2 (0,12%)	6 (0,24%)	
	<i>Poremećaj varenja</i>	2 (0,12%)	4 (0,16%)	
	<i>Gastritis</i>	4 (0,24%)	4 (0,16%)	
<b>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</b>				

Sistem organa Učestalost    Neželjene reakcije		Bilastin 20 mg N=1697	Sve doze bilastina N=2525	
<i>Povremeno</i>	<i>Svrab</i>	2 (0,12%)	4 (0,16%)	
<b>Opšti poremećaji i poremećaji na mestu primene</b>				
<i>Povremeno</i>	<i>Umor</i>	14 (0,83%)	19 (0,75%)	
	<i>Žeđ</i>	3 (0,18%)	4 (0,16%)	
	<i>Poboljšanje prethodno postojećeg stanja</i>	2 (0,12%)	2 (0,08%)	
	<i>Pireksija</i>	2 (0,12%)	3 (0,12%)	
	<i>Astenija</i>	3 (0,18%)	4 (0,16%)	
<b>Ispitivanja</b>				
<i>Povremeno</i>	<i>Povećana vrednost gama- glutamiltransferase</i>	7 (0,41%)	8 (0,32%)	
	<i>Povećana vrednost alanin aminotransferaze</i>	5 (0,30%)	5 (0,20%)	
	<i>Povećana vrednost aspartat aminotransferaze</i>	3 (0,18%)	3 (0,12%)	
	<i>Povećana vrednost kreatinina u krvi</i>	2 (0,12%)	2 (0,08%)	
	<i>Povećana vrednost triglicerida u krvi</i>	2 (0,12%)	2 (0,08%)	
	<i>Povećanje telesne mase</i>	8 (0,47%)	12 (0,48%)	

**Nepoznata učestalost** (ne može se proceniti iz dostupnih podataka): **palpitacije, tahikardija** i reakcije preosetljivosti (kao što su anafilaksa, angioedem, dispneja, osip, lokalizovani edemi/lokalna oticanja i eritem) bile su prijavljene u postmarketinškom periodu.

#### *Opis odobranih neželjenih reakcija*

Najčešće prijavljene neželjene reakcije bile su dve česte (pospanost i glavobolja), i dve povremene (vrtoglavica i umor). Frekvencija njihovog javljanja u odnosu na placebo bila je 3,06% prema 2,86% kod pospanosti; 4,01% prema 3,38% kod glavobolje; 0,83% prema 0,59% kod vrtoglavice, i 0,83% prema 1,32% kod umora.

Incidenca javljanja skoro svih neželjenih reakcija, uključujući i one navedene u tabeli gore, bila je slična kod pacijenata koji su primali bilastin 20 mg sa incidencom kod placeba.

Informacije dobijene tokom postmarketinškog perioda potvrdile su bezbednosni profil koji je utvrđen tokom kliničkog razvoja.

#### *Pedijatrijska populacija*

Tokom kliničkog razvoja, frekvencija, vrsta i težina neželjenih reakcija kod adolescenata (uzrasta od 12 do 17 godina) bile su iste sa onima kod odraslih osoba. Informacije dobijene kod ove populacije (adolescenti) tokom postmarketinškog perioda potvrdile su nalaze kliničkih studija.

#### Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije  
Nacionalni centar za farmakovigilancu  
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd  
Republika Srbija  
fax: +381 (0)11 39 51 131  
website: www.alims.gov.rs  
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

#### 4.9. Predoziranje

Informacije o akutnom predoziranju bilastinom su dobijene iz iskustva iz kliničkih studija koje su sprovedene u fazi razvoja i tokom postmarketinškog perioda. Tokom kliničkih studija, nakon primene bilastina u dozama 10-11 puta većim od terapijske doze (220 mg kao pojedinačna doza, ili 200 mg/dan tokom 7 dana) kod zdravih dobrovoljaca, učestalost primene korektivne terapije nakon ispoljavanja neželjenih događaja je bio dva puta veći nego kod ispitanika koji su dobijali placebo. Najčešće prijavljivane neželjene reakcije su bile: vrtoglavica, glavobolja i mučnina. Nisu prijavljeni ozbiljni neželjeni događaji kao ni značajno prolongiranje QT intervala. Informacije dobijene tokom postmarketinškog perioda u saglasnosti su sa onima iz kliničkih studija.

Kritička procena davanja većeg broja doza bilastina (100 mg x 4 dana) na repolarizaciju komora preko „*thorough QT/QTc cross-over study*” koja je uključivala 30 zdravih dobrovoljaca, nije pokazala značajno produženje QTc intervala.

U slučaju predoziranja, savetuje se simptomatska i suportivna terapija.

Ne postoji specifičan antidot za bilastin.

### 5. FARMAKOLOŠKI PODACI

#### 5.1. Farmakodinamski podaci

**Farmakoterapijska grupa:** Antihistaminici za sistemsku primenu; ostali antihistaminici za sistemsku primenu

**ATC šifra:** R06AX29

Bilastin je nesedativni, dugodelujući antagonist histamina sa selektivnim afinitetom za periferne H<sub>1</sub> receptore i bez afiniteta za muskarinske receptore.

Bilastin inhibira histaminom izazvan otok i crvenilo na koži tokom 24 sata nakon primene pojedinačne doze. U kliničkim studijama koje su sprovedene na odraslima i adolescentima sa alergijskim rinokonjuktivitisom (sezonskim i perenijalnim), 20 mg bilastina koji je primenjivan jednom dnevno tokom 14-28 dana, terapija je bila efikasna u pogledu olakšanja simptoma kao što su: kijanje, nazalna sekrecija, svrab u nosu, zapuštenost nosa, svrab očiju, suzenje i crvenilo očiju. Primena bilastina je dovela do efikasne kontrole simptoma tokom 24 sata.

U dve kliničke studije koje su sprovedene na pacijentima sa hroničnom idiopatskom urtikarijom, primena bilastina u dozi od 20 mg, jednom dnevno tokom 28 dana, dovela je do efikasnog ublažavanja intenziteta svraba, smanjenja broja i veličine lokalizovanih otoka, kao i nelagodnosti pacijenata zbog urtikarije. Došlo je do poboljšanja kvaliteta sna i kvaliteta života.

Nisu primećena klinički značajna prolongiranja QTc intervala ili bilo koji drugi uticaj na kardiovaskularni sistem tokom kliničkih studija sa bilastinom, čak ni pri dozama od 200 mg dnevno (10 puta veća doza od kliničke) tokom 7 dana kod 9 ispitanika, ili čak pri istovremenoj primeni sa inhibitorima P-glikoproteina, kao što su ketokonazol (24 ispitanika) i eritromicin (24 ispitanika). Dodatno se sprovodi temeljna QT studija na 30 dobrovoljaca.

U kontrolisanim kliničkim studijama pri preporučenoj dozi od 20 mg jednom dnevno, bezbednosni profil bilastina na CNS je bio sličan kao kod placeba a incidenca somnolencije nije bila statistički različita od placeba. Bilastin u dozama do 40 mg na dan, u kliničkim studijama, nije uticao na psihomotorne sposobnosti i nije uticao na sposobnost vožnje pri standardnom testu vožnje.

Kod starijih pacijenata ( $\geq 65$  godina), koji su bili uključeni u fazu II i III studija, nije bilo razlika u pogledu efikasnosti i bezbednosti u odnosu na mlađe pacijente. Postmarketinška studija na 146 starijih pacijenata je pokazala da nema razlike u bezbednosnom profilu u odnosu na populaciju odraslih.

#### Pedijatrijska populacija

Adolescenti (uzrasta od 12 do 17 godina) bili su uključeni u fazu kliničkog razvoja. 128 adolescenata primalo je bilastin tokom kliničkih studija (81 u dvostruko slepim ispitivanjima kod alergijskog rinokonjuktivitisa). Dalje, 116 ispitanika adolescenata randomizirano je u grupe: aktivni komparatori ili placebo. Nisu primećene razlike u pogledu efikasnosti i bezbednosti između grupe odraslih osoba i adolescenata.

Evropska Agencija za lekove je odložila obavezu podnošenja rezultata studije sa lekom Nixar u jednom delu pedijatrijske populacije u lečenju alergijskog rinokonjuktivitisa i u lečenju urtikarije (za upotrebu u pedijatrijskoj populaciji videti odeljak 4.2).

## **5.2. Farmakokinetički podaci**

### Resorpcija

Bilastin se brzo resorbuje nakon oralne primene, maksimalnu koncentraciju u plazmi postiže nakon 1,3 sata. Nije primećena akumulacija. Srednja vrednost bioraspoloživosti bilastina nakon oralne primene je 61%.

### Distribucija

Studije sprovedene *in vitro* i *in vivo* pokazale su da je bilastin substrat P-gp (videti odeljak 4.5 "Interakcije sa ketokonazolom, eritromicinom i diltiazemom") i OATP (videti odeljak 4.5 "Interakcije sa sokom od grejpfruta"). Bilastin se nije pokazao kao supstrat za transporter BCRP, niti renalnih transportera OCT2, OAT1 i OAT3. Na osnovu *in vitro* studija, ne očekuje se da bilastin inhibira sledeće transportere u sistemskoj cirkulaciji: P-gp, MRP2, BCRP, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, OATP2B1, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2 i NTCP, s obzirom da je otkrivena samo blaga inhibicija P-gp, OATP2B1 i OCT1, sa procenjenom  $IC_{50} \geq 300$  mikromola, što je mnogo više nego procenjena maksimalna koncentracija u plazmi i zato ove interakcije nisu kliničke značajne. Međutim, na osnovu ovih rezultata, inhibicija transportnih sistema u intestinalnoj mukozii, npr. P-gp, sa bilastinom se ne može isključiti.

U terapijskim dozama se 84-90% bilastina vezuje za proteine plazme.

### Biotransformacija

Bilastin ne indukuje niti inhibira aktivnost izoenzima CYP450 u *in vitro* studijama.

### Eliminacija

U *mass balance* studiji koja je izvođena na zdravim dobrovoljcima, nakon primene pojedinačne doze od 20 mg  $^{14}C$ -bilastina, skoro 95% primenjene doze se pojavljuje u urinu (28,3%) i fecesu (66,5%) kao nepromenjen bilastin, potvrđujući da se bilastin ne metaboliše u značajnoj meri kod ljudi. Srednje poluvreme eliminacije kod zdravih dobrovoljaca je bilo 14,5 sati.

### Linearnost:

Bilastin ispoljava linearnu farmakokinetiku u studiji sa rasponom doza 5 do 220 mg, sa slabom interindividulanom varijabilnošću.

### Oštećenje funkcije bubrega:

U studiji kod ispitanika sa bubrežnim oštećenjem srednja vrednost  $PIK_{0-\infty}$  je povećana sa 737,4 ( $\pm 260,8$ ) nanogramxh/mL kod ispitanika bez oštećenja (engl. *Glomerular filtration rate*, GFR:  $> 80$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) do: 967,4 ( $\pm 140,2$ ) nanogramxh/mL kod ispitanika sa blagim oštećenjem (GFR: 50-80 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>), 1384,2 ( $\pm 263,23$ ) nanogramxh/mL kod ispitanika sa umerenim oštećenjem (GFR: 30 -  $< 50$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>), i 1708,5 ( $\pm 699,0$ ) nanogramxh/mL kod ispitanika sa teškim oštećenjem (GFR:  $< 30$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>). Poluvreme eliminacije bilastina (SD) je bilo 9,3 h ( $\pm 2,8$ ) kod ispitanika bez oštećenja 15,1 h ( $\pm 7,7$ ), kod ispitanika sa blagim oštećenjem, 10,5 h ( $\pm 2,3$ ) kod ispitanika sa umerenim oštećenjem i 18,4 h ( $\pm 11,4$ ) kod ispitanika sa teškim oštećenjem. Izlučivanje bilastina putem urina je bilo kompletno nakon 48 -72 h kod svih

ispitanika. Ne očekuje se da ove promene u farmakokinetici imaju klinički značajan uticaj na bezbednost bilastina, jer su vrednosti bilastina u plazmi kod pacijenata sa bubrežnim oštećenjem u granicama bezbednih.

#### Oštećenje funkcije jetre:

Nema podataka o farmakokinetici kod pacijenata sa oštećenjem jetre. Bilastin se kod ljudi ne metaboliše. Budući da rezultati studija kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega ukazuju na eliminaciju leka putem bubrega kao glavni put eliminacije, očekuje se da je ekskrecija putem žuči neznatno uključena u eliminaciju bilastina. Ne očekuje se da promene u funkciji jetre imaju klinički značajan uticaj na farmakokinetiku bilastina.

#### Stariji pacijenti:

Farmakokinetički podaci koji se odnose na ispitanike starije od 65 godina su ograničeni. Nema statistički značajnih razlika u pogledu farmakokinetike bilastina kod osoba starijih od 65 godina u poređenju sa odraslim ispitanicima starosti između 18 i 35 godina.

#### *Pedijatrijska populacija*

Ne postoje raspoloživi podaci o farmakokinetici kod adolescenata (uzrasta od 12 do 17 godina), s obzirom da se ekstrapolacija podataka koji se odnose na odrasle osobe može smatrati primenljivom kod ovog proizvoda.

### **5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka**

Neklinički podaci o bilastinu, koji se zasnivaju na konvencionalnim studijama bezbednosti, toksičnosti ponovljene doze, genotoksičnosti i karcinogenom potencijalu, ukazuju da nema posebnog rizika za ljude. U studijama reproduktivne toksičnosti efekti bilastina na fetus (pre- i post- implantacioni gubitak kod pacova i nekompletna osifikacija kostiju lobanje, grudne kosti i udova kod kunića) bili su primećeni samo pri primeni toksičnih doza za majku. Nivo izloženosti leku pri kome nije bilo povećanja učestalosti ispoljavanja ili težine neželjenih efekata (NOAEL) veći je 30 puta od terapijske doze za primenu kod ljudi.

U ispitivanju o dojenju bilastin je identifikovan u mleku pacova u laktaciji kojima je primenjena pojedinačna oralna doza (20 mg/kg). Koncentracije bilastina u mleku bile su otprilike jednake polovini koncentracija u majčinoj plazmi. Nije poznata važnost tih rezultata kod ljudi.

U studijama plodnosti na pacovima, oralna doza bilastina do 1000 mg/kg/dan nije imala uticaja na ženske i muške reproduktivne organe. Parenje, plodnost i bremenitost nisu bili ugroženi.

Na osnovu podataka studije distribucije kod pacova kod kojih je koncentracija leka utvrđivana autoradiografijom, bilastin se ne akumulira u CNS-u.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Lista pomoćnih supstanci**

Celuloza, mikrokristalna;  
Natrijum-skrobglikolat (tip A);  
Silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni;  
Magnezijum-stearat.

### **6.2. Inkompatibilnost**

Nije primenljivo.

### **6.3. Rok upotrebe**

5 godina.



#### **6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju**

Lek ne zahteva posebne uslove čuvanja.

#### **6.5. Priroda i sadržaj pakovanja**

*Nixar, tablete, 10 x 20 mg:*

Unutrašnje pakovanje je oPA/Al/PVC-aluminijumski blister sa 10 tableta.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 1 blister (ukupno 10 tableta) i Uputstvo za lek.

*Nixar, tablete, 30 x 20 mg:*

Unutrašnje pakovanje je oPA/Al/PVC-aluminijumski blister sa 10 tableta.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalaze 3 blistera (ukupno 30 tableta) i Uputstvo za lek.

#### **6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)**

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

### **7. NOSILAC DOZVOLE**

PREDSTAVNIŠTVO BERLIN-CHEMIE AG BEOGRAD (NOVI BEOGRAD)  
Đorđa Stanojevića 14, Beograd-Novi Beograd

### **8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET**

Broj poslednje obnove dozvole:

*Nixar, tablete, 10 x 20 mg:* 515-01-02423-18-001

Broj dozvole za lek:

*Nixar, tablete, 30 x 20 mg:* 515-01-04076-18-001

### **9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET**

Datum prve dozvole:

*Nixar, tablete, 10 x 20 mg:* 04.11.2013.

Datum poslednje obnove dozvole:

*Nixar, tablete, 10 x 20 mg:* 01.04.2019.

Datum dozvole za lek:

*Nixar, tablete, 30 x 20 mg:* 24.04.2019.

### **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

April, 2019.