

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

APRIXA, 20 mg, tablete

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.

Okrugle, bikonveksne tablete bele do skoro bele boje, prečnika približno 7 mm.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

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

Lek APRIXA je indikovao 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 dva sata posle unosa hrane ili voćnog soka (videti odeljak 4.5).

Dužina trajanja terapije

Kod alergijskog rinokonjuktivitisa 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.

Posebne populacije

Stariji pacijenti

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

Oštećenje funkcije bubrega

Studije sprovedene na posebno rizičnim grupama odraslih (pacijenti sa oštećenjem funkcije bubrega) pokazuju da nije potrebno prilagođavanje doze leka APRIXA kod odraslih (videti odeljak 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

Nema kliničkog iskustva kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre. Budući da se bilastin ne metabolize, i izlučuje se u nepromenjenom obliku putem urina i fecesa, ne očekuje se povećana sistemska izloženost iznad granice bezbednosti kod odraslih pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre. Zbog toga nije potrebno prilagođavati dozu kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre (videti odeljak 5.2).

Pedijatrijska populacija

- Deca uzrasta od 6 do 11 godina sa telesnom masom od najmanje 20 kg
Lek APRIXA nije pogodan za primenu kod dece mlađe od 12 godina. Međutim, drugi farmaceutski oblici su dostupni za decu između 6 i 11 godina.

- Deca mlađa od 6 godina i telesne mase manje od 20 kg
Trenutno dostupni podaci opisani su u odeljcima 4.4, 4.8, 5.1 i 5.2, ali se ne mogu dati preporuke za doziranje. Prema tome, bilastin ne treba koristiti u ovoj starosnoj grupi.

Efikasnost i bezbednost bilastina kod dece sa oštećenjem funkcije bubrega i jetre nisu ustanovljeni.

Način primene:

Oralna upotreba.
Tabletu progutati sa vodom.

4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Pedijatrijska populacija

Efikasnost i bezbednost bilastina kod dece mlađe od 2 godine još uvek nisu utvrđeni, a kod dece uzrasta od 2 do 5 godina iskustvo je ograničeno; zbog toga bilastin ne treba koristiti u ovim starosnim grupama.

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 vrednosti bilastina u plazmi i tako povećati rizik od neželjenih dejstava bilastina. Zbog toga treba izbegavati istovremenu primenu bilastina i inhibitora P-glikoproteina kod pacijenata sa umerenim ili teškim oštećenjem bubrega.

Lek APRIXA sadrži natrijum:
Ovaj lek sadrži manje od 1 mmol natrijuma (23 mg) po tableti, tj. suštinski je "bez natrijuma".

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Studije interakcije sprovedene su samo kod odraslih i njihovi rezultati sumirani su u nastavku.

Interakcije sa hranom: Hrana značajno smanjuje oralnu bioraspoloživost bilastina za 30%.

Interakcija sa sokom od grejpfruta: Istovremena primena 20 mg bilastina i soka od grejpfruta smanjuje bioraspoloživost bilastina za 30%. Ovaj efekat mogu imati i drugi voćni sokovi. Stepjen smanjenja bioraspoloživosti može varirati u zavisnosti od proizvođača i vrste voća. Mehanizam ove interakcije je

inhibicija OATP1A2, transportera čiji je supstrat bilastin (videti odeljak 5.2). Lekovi koji su substrati ili inhibitori OATP1A2, kao što je ritonavir ili rifampicin, mogu isto tako smanjiti koncentraciju bilastina u plazmi.

Interakcija sa ketokonazolom ili eritromicinom: Istovremena primena 20 mg bilastina jednom dnevno i 400 mg ketokonazola jednom dnevno ili 500 mg eritromicina tri puta dnevno, povećava vrednost PIK bilastina 2 puta i maksimalnu koncentraciju u (C_{max}) 2-3 puta.

Ove promene se mogu objasniti interakcijom sa intestinalnim efluks transporterima, jer je bilastin supstrat 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 isto tako povećati koncentraciju bilastina u plazmi.

Interakcija sa diltiazemom: Istovremena primena 20 mg bilastina jednom dnevno i 60 mg diltiazema jednom dnevno povećala je maksimalnu koncentraciju bilastina u plazmi za 50%. Ovaj efekat se može objasniti interakcijom sa intestinalnim efluks transporterima (videti odeljak 5.2) i ne utiče na bezbednosni profil bilastina.

Interakcija sa alkoholom: Nakon istovremene primene alkohola i 20 mg bilastina jednom dnevno, psihomotorne sposobnosti su bile slične onima koje su zapažene nakon upotrebe alkohola i placeba.

Interakcija sa lorazepamom: Istovremena primena 20 mg bilastina jednom dnevno i 3 mg lorazepama jednom dnevno tokom 8 dana nije potencirala depresivna dejstva lorazepama na CNS.

Pedijatrijska populacija

Ispitivanja interakcija sprovedena su samo kod odraslih osoba. S obzirom da nema kliničkog iskustva u pogledu interakcije bilastina sa drugim lekovima, hranom ili voćnim sokovima kod dece, prilikom propisivanja bilastina deci za sada se moraju uzeti u obzir rezultati dobijeni u ispitivanjima interakcija kod odraslih. Nema kliničkih podataka kod dece da bi se moglo utvrditi da li promene vrednosti PIK ili C_{max} usled interakcija utiču na bezbednosni profil bilastina.

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 indirektne štetne efekte u odnosu na reproduktivnu toksičnost, porođaj ili postnatalni razvoj (videti odeljak 5.3). Kao mera opreza, preporučuje se da se izbegava primena bilastina tokom trudnoće.

Dojenje: Ekskrecija bilastina u mleko nije proučavana kod ljudi. Dostupni farmakokinetički podaci na životinjama pokazali su izlučivanje bilastina u mleko (videti odeljak 5.3). Odluka o tome da li treba nastaviti/prekinuti dojenje ili prekinuti lečenje/uzdržati se od lečenja bilastinom mora biti doneta uzimajući u obzir korist dojenja za dete i korist terapije bilastinom za majku.

Plodnost: Kliničkih podataka nema ili su ograničeni. Studija na pacovima nije ukazala na negativno dejstvo na plodnost (videti odeljak 5.3).

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Studija koja je sprovedena kod odraslih u cilju procene efekata bilastina na sposobnost upravljanja vozilima pokazala je da terapija sa 20 mg nije uticala na sposobnost upravljanja vozilima. Međutim, kako se individualni odgovor na lek može razlikovati, pacijente treba posavetovati da ne upravljaju vozilom ili rukuju mašinama dok ne utvrde njihov sopstveni odgovor na bilastin.

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila kod odraslih pacijenata i adolescenata

Incidenca neželjenih događaja kod odraslih pacijenata i adolescenata sa alergijskim rinokonjuktivitisom ili hroničnom idiopatskom urtikarijom koji su lečeni sa 20 mg bilastina u kliničkim studijama, bila je uporediva 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 leka uključivale su 2525 odraslih pacijenata i adolescenata 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 koje su najčešće prijavljivane od strane pacijenata koji su primali 20 mg bilastina za indikaciju alergijski rinokonjuktivitis ili za hroničnu idiopatsku urtikariju bile su glavobolja, somnolencija, vrtoglavica i umor. 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 kod odraslih pacijenata i adolescenata

Neželjene reakcije za koje postoji barem moguća povezanost sa bilastinom i koje su prijavljene kod više od 0,1% pacijenata koji su primali 20 mg bilastina tokom kliničkih studija (N=1697), prikazane su u niže navedenoj tabeli.

Učestalost je navedena na sledeći način:

Veoma često ($\geq 1/10$)

Često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

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

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

Veoma retko ($< 1/10000$)

Nepoznato (ne može se proceniti na osnovu raspoloživih podataka)

Reakcije koje su se javljale retko, veoma retko i reakcije nepoznate učestalosti nisu uključene u ovu tabelu.

Klasa sistema organa		Bilastin 20 mg N=1697	Sve doze bilastina N=2525	Placebo N=1362
Učestalost	Neželjena reakcija			
Infekcije i infestacije				
Povremeno	Oralni herpes	2 (0,12%)	2 (0,08%)	0 (0,0%)
Poremećaji metabolizma i ishrane				
Povremeno	Povećanje apetita	10 (0,59%)	11 (0,44%)	7 (0,51%)
Psihijatrijski poremećaji				
Povremeno	Anksioznost	6 (0,35%)	8 (0,32%)	0 (0,0%)
	Nesanica	2 (0,12%)	4 (0,16%)	0 (0,0%)
Poremećaji nervnog sistema				
Često	Somnolencija	52 (3,06%)	82 (3,25%)	39 (2,86%)
	Glavobolja	68 (4,01%)	90 (3,56%)	46 (3,38%)
Povremeno	Vrtoglavica	14 (0,83%)	23 (0,91%)	8 (0,59%)
Poremećaji uha i labirinta				
Povremeno	Tinitus	2 (0,12%)	2 (0,08%)	0 (0,0%)
	Vertigo	3 (0,18%)	3 (0,12%)	0 (0,0%)
Kardiološki poremećaji				
Povremeno	Blok desne grane	4 (0,24%)	5 (0,20%)	3 (0,22%)
	Sinusna aritmija	5 (0,30%)	5 (0,20%)	1 (0,07%)
	Produžen QT interval na EKG	9 (0,53%)	10 (0,40%)	5 (0,37%)

	Ostali poremećaji EKG	7 (0,41%)	11 (0,44%)	2 (0,15%)
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji				
Povremeno	Dispneja	2 (0,12%)	2 (0,08%)	0 (0,0%)
	Nelagodnost u nosu	2 (0,12%)	2 (0,08%)	0 (0,0%)
	Suva sluzokoža nosa	3 (0,18%)	6 (0,24%)	4 (0,29%)
Gastrointestinalni poremećaji				
Povremeno	Bol u gornjem delu abdomena	11 (0,65%)	14 (0,55%)	6 (0,44%)
	Bol u abdomenu	5 (0,30%)	5 (0,20%)	4 (0,29%)
	Mučnina	7 (0,41%)	10 (0,40%)	14 (1,03%)
	Nelagodnost u želucu	3 (0,18%)	4 (0,16%)	0 (0,0%)
	Dijareja	4 (0,24%)	6 (0,24%)	3 (0,22%)
	Suva usta	2 (0,12%)	6 (0,24%)	5 (0,37%)
	Dispepsija	2 (0,12%)	4 (0,16%)	4 (0,29%)
	Gastritis	4 (0,24%)	4 (0,16%)	0 (0,0%)
Poremećaji kože i potkožnog tkiva				
Povremeno	Pruritus	2 (0,12%)	4 (0,16%)	2 (0,15%)
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene				
Povremeno	Umor	14 (0,83%)	19 (0,75%)	18 (1,32%)
	Žeđ	3 (0,18%)	4 (0,16%)	1 (0,07%)
	Poboljšanje prethodno postojećeg stanja	2 (0,12%)	2 (0,08%)	1 (0,07%)
	Pireksija	2 (0,12%)	3 (0,12%)	1 (0,07%)
	Astenija	3 (0,18%)	4 (0,16%)	5 (0,37%)
Ispitivanja				
Povremeno	Povećana koncentracija gama-glutamilttransferaze	7 (0,41%)	8 (0,32%)	2 (0,15%)
	Povećana koncentracija alanin aminotransferaze	5 (0,30%)	5 (0,20%)	3 (0,22%)
	Povećana koncentracija aspartat aminotransferaze	3 (0,18%)	3 (0,12%)	3 (0,22%)
	Povećana koncentracija kreatinina u krvi	2 (0,12%)	2 (0,08%)	0 (0,0%)
	Povećana koncentracija triglicerida u krvi	2 (0,12%)	2 (0,08%)	3 (0,22%)
	Povećanje telesne mase	8 (0,47%)	12 (0,48%)	2 (0,15%)

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

Opis odobranih neželjenih reakcija kod odraslih pacijenata i adolescenata

Somnolencija, glavobolja, vrtoglavica i umor su primećene i kod pacijenata lečenih bilastinom 20 mg i kod primene placeba. Prijavljena učestalost javljanja u odnosu na placebo bila je 3,06% prema 2,86% kod

somnolencije; 4,01% prema 3,38% kod glavobolje; 0,83% prema 0,59% kod vrtoglavice i 0,83% prema 1,32% kod umora.

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

Sažetak bezbednosnog profila u pedijatrijskoj populaciji

Tokom kliničkog razvoja, učestalost, vrsta i težina neželjenih reakcija kod adolescenata (uzrasta 12 godina do 17 godina) bile su iste kao one primećene kod odraslih osoba. Informacije dobijene kod ove populacije (adolescenti) tokom postmarketinškog praćenja potvrdile su nalaze kliničkih studija. Procenat dece (uzrasta 2 do 11 godina) kod kojih su prijavljeni neželjeni događaji nakon terapije bilastinom u dozi od 10 mg zbog alergijskog rinokonjuktivitisa ili hronične idiopatske urtikarije u 12-nedeljnoj kontrolisanoj kliničkoj studiji bio je uporediv sa onim kod pacijenata koji su primali placebo (68,5% prema 67,5%). Neželjeni događaji koji su najčešće prijavljivani kod 291 deteta (uzrasta 2 do 11 godina) koja su uzimala bilastin (formulisan kao oralne disperzibilne tablete) tokom kliničkih studija (260 dece bilo je izloženo u kliničkoj studiji bezbednosti, 31 dete bilo je izloženo u farmakokinetičkoj studiji) bili su glavobolja, alergijski konjunktivitis, rinitis i bol u abdomenu. Učestalost navedenih neželjenih događaja bila je uporediva sa njihovom učestalošću kod 294 pacijenta koji su primali placebo.

Tabelarni sažetak neželjenih reakcija u pedijatrijskoj populaciji

Neželjene reakcije za koje postoji barem moguća povezanost sa bilastinom i koje su prijavljene kod više od 0,1% dece (uzrasta 2 do 11 godina) koja su primala bilastin tokom kliničkog razvoja leka, prikazane su u dole navedenoj tabeli.

Učestalost je navedena na sledeći način:

Veoma često ($\geq 1/10$)

Često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

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

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

Veoma retko ($< 1/10000$)

Nepoznato (ne može se proceniti na osnovu raspoloživih podataka)

Reakcije koje su se javljale retko, veoma retko i reakcije nepoznate učestalosti pojavljivanja nisu uključene u ovu tabelu.

Klasa sistema organa Učestalost Neželjena reakcija		Bilastin 10 mg (n=291) [#]	Placebo (n=249)
Infekcije i infestacije			
Često	Rinitis	3 (1,0 %)	3 (1,2 %)
Poremećaji nervnog sistema			
Često	Glavobolja	6 (2,1 %)	3 (1,2 %)
Povremeno	Vrtoglavica	1 (0,3 %)	0 (0,0 %)
	Gubitak svesti	1 (0,3 %)	0 (0,0 %)
Poremećaji oka			
Često	Alergijski konjunktivitis	4 (1,4 %)	5 (2,0 %)
Povremeno	Iritacija oka	1 (0,3 %)	0 (0,0 %)
Gastrointestinalni poremećaji			
Često	Bol u abdomenu / Bol u gornjem delu abdomena	3 (1,0 %)	3 (1,2 %)
	Dijareja	2 (0,7 %)	0 (0,0 %)

Povremeno	Mučnina	1 (0,3 %)	0 (0, %)
	Oticanje usana	1 (0,3 %)	0 (0,0 %)
Poremećaji kože i potkožnog tkiva			
Povremeno	Ekcem	1 (0,3 %)	0 (0,0 %)
	Urtikarija	2 (0,7 %)	2 (0,8 %)
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene			
Povremeno	Umor	2 (0,7 %)	0 (0,0 %)

#260 dece bilo je izloženo u kliničkoj studiji bezbednosti, 31 dete bilo je izloženo u farmakokinetičkoj studiji

Opis odobranih neželjenih reakcija u pedijatrijskoj populaciji

Glavobolja, bol u abdomenu, alergijski konjunktivitis i rinitis su primećeni i kod dece lečene bilastinom u dozi od 10 mg i kod primene placeba. Prijavljena učestalost javljanja u odnosu na placebo bila je 2,1% prema 1,2% kod glavobolje; 1,0% prema 1,2% kod bola u abdomenu; 1,4% prema 2,0% kod alergijskog konjunktivitisa i 1,0% prema 1,2% kod rinitisa.

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 sprovedenih u fazi razvoja i tokom postmarketinškog praćenja. 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 26 odraslih zdravih dobrovoljaca, učestalost potrebe za terapijom zbog pojave neželjenih događaja bila je dva puta veća nego kod ispitanika koji su dobijali placebo. Najčešće prijavljivane neželjene reakcije bile su vrtoglavica, glavobolja i mučnina. Nisu prijavljeni ozbiljni neželjeni događaji kao ni značajno produženje QT intervala. Informacije dobijene tokom postmarketinškog praćenja odgovaraju onima iz kliničkih studija. Kritička procena efekata višekratne primene bilastina (100 mg x 4 dana) na repolarizaciju komora sprovođenjem „detaljne QT/QTc ukrštene studije” koja je uključivala 30 zdravih odraslih dobrovoljaca, nije pokazala značajno produženje QTc intervala.

Nema podataka o predoziranju kod dece.

U slučaju predoziranja, preporučuje 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

Mehanizam dejstva

Bilastin je nesedativni, dugodelujući antagonist histamina sa selektivnim afinitetom za periferne H₁ receptore i bez afiniteta za muskarinske receptore.

Bilastin inhibira histaminom izazvane reakcije otoka i crvenila na koži tokom 24 sata nakon primene pojedinačnih doza.

Klinička efikasnost i bezbednost

U kliničkim studijama sprovedenim kod odraslih i adolescenata sa alergijskim rinokonjuktivitisom (sezonskim i perenijalnim), terapija bilastinom u dozi od 20 mg koji je primenjivan jednom dnevno tokom 14-28 dana je bila efikasna u pogledu olakšanja simptoma kao što su kijanje, nazalna sekrecija, svrab u nosu, zapušenost 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 kod pacijenata 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 produženja 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). Pored toga, sprovedena je detaljna QT studija koja je uključila 30 dobrovoljaca.

U kontrolisanim kliničkim studijama pri preporučenoj dozi od 20 mg jednom dnevno, bezbednosni profil bilastina za CNS je bio sličan kao kod placeba, a incidenca somnolencije nije se statistički razlikovala od placeba. Bilastin u dozama do 40 mg na dan, u kliničkim studijama, nije uticao na psihomotorne sposobnosti i nije uticao na sposobnost upravljanja vozilima pri standardnom vozačkom testiranju.

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

Pedijatrijska populacija

Adolescenti (uzrasta od 12 godina 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). Dodatnih 116 ispitanika adolescenata randomizovano je u grupe na aktivne komparatore ili placebo. Nisu primećene razlike u pogledu efikasnosti i bezbednosti između odraslih i adolescenata.

U skladu sa smernicama, dokazana efikasnost kod odraslih i adolescenata može se ekstrapolirati na decu, jer se pokazalo da sistemska izloženost bilastinu u dozi od 10 mg kod dece uzrasta od 6 do 11 sa telesnom masom od najmanje 20 kg odgovara izloženosti bilastinu u dozi od 20 mg kod odraslih (videti odeljak 5.2). Ekstrapolacija podataka za odrasle na podatke za adolescente se smatra odgovarajućom za ovaj lek s obzirom da je patofiziologija alergijskog rinokonjuktivitisa i urtikarije ista za sve starosne grupe.

U 12-nedeljnoj kontrolisanoj kliničkoj studiji sprovedenoj kod dece uzrasta 2-11 godina (ukupno 509 dece, 260 lečene bilastinom u dozi od 10 mg: 58 uzrasta od 2 do <6 godina, 105 uzrasta od 6 do <9 godina i 97 uzrasta od 9 do <12 godina i 249 koja su dobijala placebo: 58 uzrasta od 2 do <6 godina, 95 uzrasta od 6 do <9 godina i 96 uzrasta od 9 do <12 godina) koja su uzimala preporučenu pedijatrijsku dozu od 10 mg jednom dnevno, bezbednosni profil bilastina ($n = 260$) bio je sličan profilu placeba ($n = 249$), sa neželjenim

reakcijama zapaženim kod 5,8% odnosno 8,0% pacijenata koji su uzimali bilastin u dozi od 10 mg, odnosno placebo.

Tokom ove studije, na Pedijatrijskom upitniku o spavanju (engl. *Paediatric Sleep Questionnaire*) pokazalo se blago sniženje rezultata za somnolenciju i sedaciju i uz bilastin u dozi od 10 mg i uz placebo bez statistički značajnih razlika između terapijskih grupa. Kod ove grupe dece uzrasta od 2 do 11 godina nisu primećene značajne razlike u QTc nakon primene 10 mg bilastina dnevno u poređenju sa placebo. Upitnici o kvalitetu života (engl. *Quality of Life questionnaires*) specifični za decu sa alergijskim rinokonjunktivitisom ili hroničnom urtikarijom, pokazali su generalno povećanje rezultata tokom 12 nedelja, bez statistički značajnih razlika između grupa koje su uzimale bilastin odnosno placebo. Ukupna populacija od 509 dece obuhvatila je: 479 ispitanika sa alergijskim rinokonjunktivitisom i 30 ispitanika kod kojih je dijagnostikovana hronična urtikarija. 260 dece dobilo je bilastin, od toga 252 (96,9%) zbog alergijskog rinokonjunktivitisa i 8 (3,1%) zbog hronične urtikarije. Po analogiji, 249 dece dobilo je placebo, od toga 227 (91,2%) zbog alergijskog rinokonjunktivitisa i 22 (8,8%) zbog hronične urtikarije.

Evropska Agencija za lekove izuzela je obavezu podnošenja rezultata studije sa bilastinom u svim podgrupama pedijatrijske populacije mlađe od 2 godine (za informacije o upotrebi u pedijatrijskoj populaciji videti odeljak 4.2).

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija

Bilastin se brzo resorbuje nakon oralne primene, a maksimalna koncentracija u plazmi se postiže za oko 1,3 sata. Nije primećena akumulacija. Srednja vrednost oralne bioraspoloživosti bilastina je 61%.

Distribucija

Studije *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 kao supstrat 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 koja je znatno veća od izračunate maksimalne koncentracije u plazmi i zbog toga ove interakcije nisu kliničke značajne. Međutim, na osnovu ovih rezultata, ne može se isključiti inhibicija transportnih sistema u intestinalnoj mukozi, npr. P-gp.

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

Biotransformacija

Bilastin nije indukovao ni inhibirao aktivnost izoenzima CYP450 u *in vitro* studijama.

Eliminacija

U ispitivanju balansa mase koje je sprovedeno kod zdravih odraslih dobrovoljaca, 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, što potvrđuje da se bilastin ne metaboliše u značajnoj meri kod ljudi. Srednja vrednost poluvremena eliminacije kod zdravih dobrovoljaca bila je 14,5 sati.

Linearnost

Bilastin ispoljava linearnu farmakokinetiku u ispitivanom opsegu doza (5 do 220 mg), sa malom interindividualnom varijabilnošću.

Oštećenje funkcije bubrega

U studiji kod ispitanika sa oštećenjem funkcije bubrega srednja vrednost (SD) $PIK_{0-\infty}$ je povećana sa 737,4 ($\pm 260,8$) nanogram x h/mL kod ispitanika koji nemaju oštećenje funkcije bubrega (engl. *Glomerular filtration rate*, GFR: > 80 mL/min/1,73 m²) na: 967,4 ($\pm 140,2$) nanogram x h/mL kod ispitanika sa blagim oštećenjem funkcije bubrega (GFR: 50-80 mL/min/1,73 m²), 1384,2 ($\pm 263,23$) nanogram x h/mL kod ispitanika sa

umerenim oštećenjem funkcije bubrega (GFR: 30 - <50 mL/min/1,73 m²) i 1708,5 (±699,0) nanogram x h/mL i kod ispitanika sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (GFR: < 30 mL/min/1,73 m²).

Srednja vrednost poluvremena eliminacije bilastina (SD) bila je 9,3 h (± 2,8) kod ispitanika koji nemaju oštećenje funkcije bubrega, 15,1 h (± 7,7) kod ispitanika sa blagim oštećenjem, 10,5 h (± 2,3) kod ispitanika sa umerenim oštećenjem funkcije bubrega i 18,4 h (± 11,4) kod ispitanika sa teškim oštećenjem funkcije bubrega. Izlučivanje bilastina putem urina bilo je 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 oštećenjem funkcije bubrega unutar bezbednosnog opsega.

Oštećenje funkcije jetre

Nema farmakokinetičkih podataka za pacijente sa oštećenjem funkcije jetre. Bilastin se kod ljudi ne metaboliše. Budući da rezultati studija kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega pokazuju da je eliminacija putem bubrega 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.

Starije osobe

Farmakokinetički podaci koji se odnose na ispitanike starije od 65 godina su ograničeni. Nisu primećene statistički značajne razlike 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) jer se ekstrapolacija iz podataka za odrasle osobe može smatrati primenjivom kod ovog leka.

Farmakokinetički podaci kod dece dobijeni su u fazi II farmakokinetičke studije koja je obuhvatila 31 dete uzrasta od 4 do 11 godina sa alergijskim rinokonjunktivitisom ili hroničnom urtikarijom, kojima je jednom dnevno primenjivan bilastin u dozi od 10 mg u obliku oralne disperzibilne tablete.

Farmakokinetička analiza podataka o koncentraciji u plazmi pokazala je da pedijatrijska doza bilastina od 10 mg pri primeni jednom dnevno dovodi do sistemske izloženosti ekvivalentne onoj koja se uočava nakon primene bilastina u dozi od 20 mg kod odraslih i adolescenata, pri čemu srednja vrednost PIK iznosi 1014 nanogram x h/mL kod dece uzrasta od 6 do 11 godina. Ovi rezultati bili su dosta niži od granične vrednosti za bezbednost na osnovu doze od 80 mg bilastina jednom dnevno kod odraslih u skladu sa bezbednosnim profilom leka. Rezultati su potvrdili da je izbor bilastina koji se primenjuje jednom dnevno oralno u dozi od 10 mg odgovarajuća terapijska doza za pedijatrijsku populaciju uzrasta od 6 do 11 godina sa telesnom masom od najmanje 20 kg.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Pretklinički podaci o bilastinu, koji se zasnivaju na konvencionalnim studijama bezbednosti, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti i karcinogenom potencijalu ne ukazuju na poseban rizik za ljude.

U studijama reproduktivne toksičnosti efekti bilastina na fetus (pre- i post- implantacioni gubici kod pacova i nekompletna osifikacija kostiju lobanje, grudne kosti i udova kod kunića) bili su primećeni samo pri primeni doza toksičnih za majku. Nivoi izloženosti leku pri kojima nisu zapažena neželjena dejstva (engl. *no-observed adverse effect level*, NOAEL) su dovoljno veći (> 30 puta) u odnosu na izloženost pri preporučenoj terapijskoj dozi.

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. Nije bilo uticaja na parenje, plodnost i trudnoću.

Kao što je pokazala studija distribucije kod pacova sprovedena određivanjem koncentracije leka autoradiografijom, bilastin se ne akumulira u centralnom nervnom sistemu (CNS).

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Manitol (E 421);
Celuloza, mikrokristalna;
Natrijum-skrobglikolat (tip A);
Magnezijum-aluminometasilikat;
Magnezijum-stearat;
Silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni.

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

36 meseci.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Lek ne zahteva posebne uslove čuvanja.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

APRIXA, 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.

APRIXA, 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

ZENTIVA PHARMA D.O.O.
Beograd – Novi Beograd
Milentija Popovića 5V, sprat 2

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

Broj dozvole za lek:

APRIXA, tablete, 10 x 20 mg: 000461159 2023

APRIXA, tablete, 30 x 20 mg: 000461226 2023

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

Datum prve dozvole:

APRIXA, tablete, 10 x 20 mg: 14.11.2024.

APRIXA, tablete, 30 x 20 mg: 14.11.2024.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Novembar, 2024.