

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

ALEGROFEN[®], 20 mg, tablete

INN: bilastin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta sadrži 20 mg bilastina (u obliku bilastin, monohidrata).

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

Bele okrugle tablete, sa dimenzijama: 7 mm prečnik i 4 mm debljina.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

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

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

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Odrasli i adolescenti (uzrasta 12 godina i stariji)

Za ublažavanje simptoma alergijskog rinokonjunktivitisa (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).

Trajanje terapije

Kod alergijskog rinokonjunktivitisa, 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 perenijalnim alergijskim rinitisom se može preporučiti kontinuirana terapija tokom perioda izloženosti alergenima. Kod urtikarije, trajanje 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 odraslim ispitanicima u posebnim rizičnim grupama (pacijenti sa oštećenom funkcijom bubrega) ukazuju da nije potrebno prilagođavanje doze bilastina kod odraslih osoba (videti odeljak 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

Nema kliničkog iskustva kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre. Budući da se bilastin ne metaboliše, već se izlučuje nepromenjen putem urina i fecesa, ne očekuje se da oštećenje funkcije jetre poveća sistemsku izloženost iznad granice bezbednosti kod odraslih pacijenata. Zbog toga, nije potrebno prilagođavanje doze kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre (videti odeljak 5.2).

Pedijatrijska populacija

- Deca od 6 do 11 godina sa telesnom masom najmanje 20 kg:

Lek ALERGOFEN 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 sa telesnom masom ispod 20 kg:

Trenutno dostupni podaci opisani su u odeljcima 4.4, 4.8, 5.1 i 5.2 ali nije moguće dati preporuku o doziranju u ovoj populaciji. Prema tome, bilastin ne treba koristiti u ovoj uzrasnoj grupi.

Bezbednost i efikasnost bilastina kod dece sa oštećenom funkcijom bubrega i jetre nisu utvrđeni.

Način primene

Oralna upotreba.

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

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

Kod pacijenata sa umerenim ili teškim oštećenjem funkcije bubrega, istovremena primena bilastina sa inhibitorima P-glikoproteina, kao što su: ketokonazol, eritromicin, ciklosporin, ritonavir ili diltiazem, može da poveća koncentracije bilastina u plazmi i tako da poveća rizik od neželjenih dejstava bilastina. Prema tome, treba izbegavati istovremenu primenu bilastina i inhibitora P-glikoproteina kod pacijenata sa umerenim ili teškim oštećenjem funkcije bubrega.

Pedijatrijska populacija

Efikasnost i bezbednost bilastina kod dece mlađe od 2 godine nije utvrđena, dok kod dece između 2 i 5 godina postoji malo kliničkog iskustva. Stoga, bilastin ne treba koristiti u ovim uzrasnim grupama.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Ispitivanja interakcija su sprovedena samo kod odraslih osoba i sažeto su navedene u nastavku.

Interakcija 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 kod drugih voćnih sokova. Stepem smanjenja 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 supstrati ili inhibitori OATP1A2, kao što su ritonavir ili rifampicin, takođe mogu da imaju potencijal da smanje koncentracije 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) je povećavala PIK (Površina ispod krive, engl. *Area Under Curve*, AUC) bilastina 2 puta i maksimalnu koncentraciju u serumu (C_{max}) 2-3 puta. Ove promene se objašnjavaju interakcijom sa intestinalnim efluks transporterima, jer bilastin predstavlja supstrat za P-gp i ne metaboliše se

(videti odeljak 5.2). Ove promene ne utiču na bezbednosni profil bilastina i ketokonazola, odnosno eritromicina. Ostali lekovi koji su supstrati ili inhibitori P-gp, kao što je ciklosporin, mogu imati potencijal da povećaju koncentracije bilastina u plazmi.

Interakcija sa diltiazemom

Istovremena primena 20 mg bilastina (jednom dnevno) i 60 mg diltiazema (jednom dnevno) povećava maksimalnu koncentraciju bilastina u plazmi (C_{max}) 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 istovremenog konzumiranja alkohola i 20 mg bilastina (jednom dnevno), psihomotorne sposobnosti su slične onima koje se zapažaju nakon istovremenog konzumiranja 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 na odraslim osobama. S obzirom na to da ne postoji kliničko iskustvo o interakcijama bilastina i drugih lekova, hrane ili voćnih sokova kod dece, neophodno je uzeti u obzir rezultate ispitivanja interakcija na odraslim osobama pri propisivanju bilastina kod dece. Ne postoje klinički podaci kod dece koji definišu da li promene PIK-a 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 direktna ili indirektna štetna dejstva u pogledu reproduktivne toksičnosti, porođaja ili postnatalnog razvoja (videti odeljak 5.3). Kao mera opreza, preporučuje se da se izbegava primena leka ALERGOFEN tokom trudnoće.

Dojenje

Izlučivanje bilastina u majčino mleko nije ispitivano kod ljudi. Dostupni farmakokinetički podaci dobijeni ispitivanjima na životinjama pokazuju da se bilastin izlučuje u mleko (videti odeljak 5.3). Odluka o tome da li da se nastavi/prekine dojenje ili da se prekine/odloži terapija lekom ALERGOFEN mora se doneti uzimajući u obzir korist od dojenja za dete i korist od terapije lekom ALERGOFEN za ženu.

Plodnost

Nema kliničkih podataka ili su podaci ograničeni. Ispitivanja na pacovima nisu ukazala na negativan uticaj na plodnost (videti odeljak 5.3).

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Studija sprovedena na odraslim osobama u cilju procene dejstva bilastina na sposobnost upravljanja vozilima je pokazala da terapija sa 20 mg nije uticala na sposobnost upravljanja vozilima. Međutim, kako individualni odgovor na lek može da varira, neophodno je posavetovati pacijente da ne upravljaju vozilima ili rukuju mašinama, dok ne ustanove sopstveni odgovor na bilastin.

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila kod odraslih i adolescenata

Incidenca neželjenih događaja kod odraslih pacijenata i adolescenata sa alergijskim rinokonjunktivitisom ili hroničnom idiopatskom urtikarijom, a 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 uključile su 2525 odraslih pacijenata i adolescenata lečenih različitim dozama bilastina, od kojih je 1697 primalo bilastin u dozi od 20 mg. U ovim ispitivanjima 1362 pacijenta je primalo placebo. Najčešće prijavljivane neželjene reakcije kod pacijenata koji su primali 20 mg bilastina za indikaciju alergijski rinokonjunktivitis ili hronična idiopatska urtikarija su bile: glavobolja, somnolencija, 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 kod odraslih i adolescenata

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

Učestalost ispoljavanja 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 ($< 1/10000$)

nepoznata učestalost (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

Retke, veoma retke i reakcije nepoznate učestalosti pojavljivanja 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	pojačan apetit	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%)
	produženje QT intervala	9 (0,53%)	10 (0,40%)	5 (0,37%)
	ostali poremećaji EKG-a	7 (0,41%)	11 (0,44%)	2 (0,15%)
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji				
povremeno	dispnea	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	svrab	2 (0,12%)	4 (0,16%)	2 (0,15%)
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene				
povremeno	zamor	14 (0,83%)	19 (0,75%)	18 (1,32%)
Povremeno	žed	3 (0,18%)	4 (0,16%)	1 (0,07%)
	poboljšano prethodno postojeće stanje	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 vrednost gama glutamiltransferaze	7 (0,41%)	8 (0,32%)	2 (0,15%)
	povećana vrednost alanin aminotransferaze	5 (0,30%)	5 (0,20%)	3 (0,22%)
	povećana vrednost aspartat aminotransferaze	3 (0,18%)	3 (0,12%)	3 (0,22%)
	povećana vrednost kreatinina u krvi	2 (0,12%)	2 (0,08%)	0 (0,0%)
	povećana vrednost 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, reakcije preosetljivosti (kao što su anafilaksa, angioedem, dispnea, osip, lokalizovani edemi/lokalna oticanja i eritem) i povraćanje bile su uočene nakon stavljanja leka u promet.

Opis odabranih neželjenih reakcija kod odraslih i adolescenata

Somnolencija, glavobolja, vrtoglavica i zamor su zabeleženi kako kod pacijenata koji su primali 20 mg bilastina, tako i kod pacijenata koji su primali placebo. Prijavljene učestalosti javljanja u odnosu na placebo iznosile su za somnolenciju 3,06% naspram 2,86%; za glavobolju 4,01% prema 3,38%; za vrtoglavicu 0,83% naspram 0,59%; i za zamor 0,83% prema 1,32%.

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 od 12 do 17 godina) su bile iste kao uočene kod odraslih osoba. Informacije prikupljene u ovoj populaciji (adolescenti) tokom postmarketinškog perioda potvrdile su nalaze kliničkih studija.

U 12. nedeljnoj kontrolisanoj kliničkoj studiji, procenat dece (uzrasta od 2 do 11 godina) koja su prijavila neželjene događaje nakon primene 10 mg bilastina za lečenje alergijskog rinokonjunktivitisa ili hronične idiopatske urtikarije, bio je uporediv sa procentom kod osoba koji su uzimali placebo (68,5% naspram 67,5%).

Najčešći neželjeni događaji prijavljeni kod 291. deteta (uzrasta od 2 do 11 godina) koji su primali bilastin (u formulaciji orodisperzibilne tablete) tokom kliničkih studija ([#]260 dece je uključeno u kliničke studije bezbednosti, dok je 31. dete uključeno u farmakokinetičke studije) bile su glavobolja, alergijski konjunktivitis, rinitis i bol u abdomenu. Ovi neželjeni događaji su se javili sa uporedivom učestalošću kod 249 pacijenata koji su primili placebo.

Tabelarni sažetak neželjenih reakcija u pedijatrijskoj populaciji

Neželjeni događaji verovatno povezani sa primenom bilastina i koji su prijavljeni kod više od 0,1% dece (uzrasta od 2 do 11 godina) koji su tokom kliničkog razvoja primali bilastin su prikazane u tabeli u nastavku.

Učestalost ispoljavanja 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 ($< 1/10000$)

nepoznata učestalost (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

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

Klasa sistema organa		Bilastin 10 mg (n=291)#	Placebo (n=249)
Učestalost	Neželjena reakcija		
Infekcije i infestacije			
često	Rinitis	3 (1,0%)	3 (1,2%)
Poremećaji nervnog sistema			
često	glavobolja	6 (2,1%)	3 (1,2%)
povremeno	vrtočlavlava	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 predelu stomaka	3 (1,0%)	3 (1,2%)
povremeno	dijareja	2 (0,7%)	0 (0,0%)
	mučnina	1 (0,3%)	0 (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	zamor	2 (0,7%)	0 (0,0%)

260. dece je uključeno u kliničke studije bezbednosti, dok je 31 dete uključeno u farmakokinetičke studije

Opis odabranih neželjenih reakcija u pedijatrijskoj populaciji

Glavobolja, bol u abdomenu, alergijski konjunktivitis i rinitis su zabeleženi kako kod dece koja su primala 10 mg bilastina tako ili kod dece koja su primala placebo. Prijavljene učestalosti javljanja u odnosu na placebo iznosile su za glavobolju 2,1% naspram 1,2%; za bol u abdomenu 1,0% prema 1,2%; za alergijski konjunktivitis 1,4% naspram 2,0%; i za rinitis 1,0% prema 1,2%.

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

Informacija o akutnom predoziranju bilastinom je dobijena 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 26 odraslih zdravih dobrovoljaca, učestalost 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 produženje QT intervala. Informacija dobijena tokom postmarketinškog perioda u saglasnosti je sa onom prijavljenom u kliničkim studijama.

Kritička procena većeg broja doza bilastina (100 mg x 4 dana) na repolarizaciju komora u „unakrsnoj *thorough QT/QTc*” studiji, koja je uključila 30 zdravih odraslih dobrovoljaca, nije pokazala značajno produženje QTc intervala.

Ne postoje podaci o predoziranju kod dece.

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

Mehanizam dejstva

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

Nakon primene pojedinačne doze, bilastin inhibira histaminom izazvan otok i crvenilo na koži tokom 24 sata.

Klinička efikasnost i bezbednost

U kliničkim studijama koje su sprovedene na odraslima i adolescentima sa alergijskim rinokonjunktivitisom (sezonskim i perenijalnim), 20 mg bilastina primenjenog jednom dnevno tokom 14-28 dana, je bilo efikasno u pogledu ublažavanja simptoma kao što su: kihanje, 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, 20 mg bilastina primenjenog jednom dnevno tokom 28 dana, je dovelo do efikasnog ublažavanja intenziteta svraba, smanjenja broja i veličine lokalizovanih otoka, kao i nelagodnosti usled urtikarije. Došlo je do poboljšanja kvaliteta sna i kvaliteta života kod pacijenata.

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). Dodatno je sprovedena 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. U kliničkim studijama, bilastin u dozama do 40 mg na dan nije uticao na psihomotorne sposobnosti i nije uticao na sposobnost upravljanja vozilima pri standardnom testu vožnje.

Kod starijih pacijenata (≥ 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 nije pokazala razlike u bezbednosnom profilu u odnosu na populaciju odraslih.

Pedijatrijska populacija

Adolescenti (uzrasta od 12 do 17 godina) bili su uključeni u klinički razvoj. Tokom kliničkih studija, 128 adolescenata je primalo bilastin (81 u dvostruko slepim ispitivanjima kod alergijskog rinokonjunktivitisa). Drugih 116 adolescentnih ispitanika je randomizovano u dve grupe: aktivni komparatori ili placebo. Nisu primećene razlike u pogledu efikasnosti i bezbednosti između grupe odraslih osoba i adolescenata.

Prema smernicama, dokazana efikasnost kod odraslih i adolescenata se može ekstrapolisati na pedijatrijsku populaciju, jer je sistemska izloženost nakon primene 10 mg bilastina kod dece uzrasta od 6 do 11 godina sa telesnom masom od najmanje 20 kg, jednaka sistemske izloženosti nakon primene 20 mg bilastina kod odraslih (videti odeljak 5.2). Ekstrapolacija podataka sa odraslih na adolescente je moguća za ovaj lek jer je patofiziologija alergijskog rinokonjunktivitisa i urtikarije ista za sve uzrasne grupe.

U 12. nedeljnoj kontrolisanoj kliničkoj studiji sa decom uzrasta od 2 do 11 godina (ukupno 509 dece, 260 lečeno sa 10 mg bilastina: 58 uzrasta od 2 do < 6 godina, 105 uzrasta od 6 do < 9 godina i 97 uzrasta od 9 do < 12 godina; i 249 koji su uzeli placebo: 58 uzrasta od 2 do < 6 godina, 95 uzrasta od 6 do < 9 godina i 96 uzrasta od 9 do < 12 godina), u preporučenoj pedijatrijskoj dozi od 10 mg jednom dnevno, bezbednosni profil bilastina ($n = 260$) je bio sličan placebo ($n = 249$). Neželjene reakcije kod ispitanika koji su uzimali 10 mg bilastina su se javile kod 5,8% ispitanika, dok su se kod ispitanika koji su uzimali placebo javile kod 8% ispitanika. Tokom studije, obe grupe, i 10 mg bilastina i placebo, su pokazale blago smanjenje rezultata somnolencije i sedacije na upitniku „*Pediatric Sleep Questionnaire*”, bez statistički značajnih razlika između ispitivanih grupa. Kod dece uzrasta od 2 do 11 godina, nisu zabeležene značajne razlike QTc intervala nakon primene 10 mg bilastina dnevno, u poređenju sa placebo. Upitnici o kvalitetu života namenjeni deci sa alergijskim rinokonjunktivitisom ili hroničnom urtikarijom su pokazali poboljšanje rezultata nakon 12 nedelja bez statistički značajne razlike između bilastina i placebo. Ukupna populacija od 509 dece obuhvatala je 479 ispitanika sa alergijskim rinokonjunktivitisom i 30 ispitanika sa dijagnostikovanom hroničnom urtikarijom. 260 dece je primilo bilastin, 252 (96,9%) za alergijski rinokonjunktivitis i 8 (3,1%) za hroničnu urtikariju. S druge strane, 249 dece je primilo placebo, 227 (91,2%) za alergijski rinokonjunktivitis i 22 (8,8%) za hroničnu urtikariju.

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

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 supstrat 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 BCRP transporter, niti renalne transportere 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 na to 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 bilastinom transportnih sistema u intestinalnoj mukozi, npr. P-gp, se ne može isključiti.

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

Biotransformacija

U *in vitro* studijama, bilastin ne indukuje niti inhibira aktivnost izoenzima CYP450.

Eliminacija

U *mass balance* studiji koja je sprovedena na zdravim odraslim dobrovoljcima, nakon primene pojedinačne doze od 20 mg ^{14}C -bilastina, skoro 95% primenjene doze je detektovano u urinu (28,3%) i fecesu (66,5%) kao nepromenjen bilastin. Ovo potvrđuje da se bilastin ne metabolize u značajnoj meri kod ljudi. Srednje poluvreme eliminacije kod zdravih dobrovoljaca je bilo približno 10 h u sprovedenoj studiji bioekvivalence.

Linearnost

Bilastin ispoljava linearnu farmakokinetiku u ispitivanom opsegu doza od 5 mg do 220 mg, sa slabom interindividualnom varijabilnošću.

Oštećenje funkcije bubrega

U studiji kod ispitanika sa oštećenjem funkcije bubrega, srednja vrednost (\pm SD) $PIK0-\infty$ je povećana sa 737,4 (\pm 260,8) nanograma x h/mL kod ispitanika bez oštećenja (engl. *glomerular filtration rate*, GFR: > 80 mL/min/1,73 m²) na: 967,4 (\pm 140,2) nanograma x h/mL kod ispitanika sa blagim oštećenjem (GFR: 50-80 mL/min/1,73 m²); 1384,2 (\pm 263,23) nanograma x h/mL kod ispitanika sa umerenim oštećenjem (GFR: 30 - < 50 mL/min/1,73 m²); i 1708,5 (\pm 699,0) nanograma x h/mL kod ispitanika sa teškim oštećenjem (GFR: < 30 mL/min/1,73 m²). Srednje (\pm SD) poluvreme eliminacije bilastina 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 farmakokinetičke promene imaju klinički značajan uticaj na bezbednost bilastina, jer su vrednosti bilastina u plazmi kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega i dalje u granicama bezbednih.

Oštećenje funkcije jetre

Nema podataka o farmakokinetici kod ispitanika sa oštećenjem funkcije jetre. Bilastin se kod ljudi ne metabolize. Budući da rezultati studija kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega ukazuju na to da je eliminacija leka putem bubrega glavni put eliminacije, očekuje se da je izlučivanje putem žuči samo neznatno uključeno 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 uzrasta između 18 i 35 godina.

Pedijatrijska populacija

Ne postoje dostupni podaci o farmakokinetici kod adolescenata (uzrasta od 12 do 17 godina), s obzirom na to da se podaci koji se odnose na odrasle osobe mogu ekstrapolisati i u ovoj populaciji za ovaj lek.

Farmakokinetički podaci kod dece su prikupljeni u fazi II farmakokinetičke studije koja je uključila 31 dete uzrasta od 4 do 11 godina sa alergijskim rinokonjunktivitisom ili hroničnom urtikarijom koje je primalo 10 mg bilastina, jednom dnevno, u obliku orodisperzibilnih tableta. Farmakokinetička analiza podataka o koncentraciji u plazmi je pokazala da pedijatrijska doza od 10 mg bilastina jednom dnevno dovodi do sistemske izloženosti koja je ekvivalentna dozi od 20 mg kod odraslih i adolescenata. Kod dece uzrasta od 6 do 11 godina srednja vrednost PIK-a iznosila je 1014 nanograma* x h/mL. Ovi rezultati su bili značajno ispod bezbednosne granice na osnovu podataka baziranih na primeni 80 mg jednom dnevno kod odraslih i u skladu su sa utvrđenim bezbednosnim profilom leka. Ovi rezultati su potvrdili izbor 10 mg bilastina jednom dnevno kao odgovarajuće terapijske doze 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 dobijeni na osnovu konvencionalnih studija bezbednosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti i karcinogenog potencijala, ne ukazuju na posebne rizike pri primeni bilastina kod ljudi.

U studijama reproduktivne toksičnosti, uticaj bilastina na fetus (pre i postimplantacioni 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 dejstava (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. Značaj ovih rezultata kod ljudi nije poznat.

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 trudnoća 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
Krospovidon (tip A)
Magnezijum-stearat
Silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

3 godine.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Lek ne zahteva posebne uslove čuvanja.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje leka je Al-Al blister.

Spoljašnje pakovanje leka je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 1 blister sa 10 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

HEMOFARM AD VRŠAC
Beogradski put bb, Vršac

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

515-01-02901-21-001

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

02.06.2023.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Jun, 2023.