

## SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

### 1. IME LIJEKA

Aprixa 20 mg tablete

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta sadrži 20 mg bilastina.

Za listu pomoćnih supstanci pogledajte dio 6.1.

### 3. Farmaceutski oblik

Tableta.

Okrugle, bijele, bikonveksne sa podionom crtom.

Podiona crta služi samo da olakša lomljenje tablete kako bi se olakšalo gutanje, a ne radi podjele u jednake doze.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1 Terapijske indikacije

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

Aprixa je indiciran kod odraslih i adolescenata u dobi od 12 godina i starijih.

#### 4.2 Doziranje i način primjene

##### Način primjene:

##### **Peroralna upotreba.**

##### Odrasli i adolescenti (12 godina i stariji)

Za olakšavanje simptoma alergijskog rinokonjunktivitisa (sezonskog i hroničnog) i urtikarije, uzeti 20 mg lijeka (1 tableta) dnevno.

Tabletu treba uzeti jedan sat prije jela ili dva sata nakon jela ili uzimanja voćnog soka (vidjeti dio 4.5.)

##### Trajanje liječenja

Primjenu lijeka kod alergijskog rinokonjunktivitisa treba ograničiti na razdoblje izloženosti alergenima. U liječenju sezonskog alergijskog rinitisa može se prekinuti davanje lijeka nakon što se simptomi povuku, i opet uvesti pri ponovnoj pojavi simptoma. Pacijentima s cjelogodišnjim alergijskim rinitisom može se predložiti neprekidno uzimanje lijeka tokom razdoblja izloženosti alergenima. Trajanje liječenja urtikarije ovisi o vrsti, trajanju i toku tegoba.

##### Posebne populacije

##### Osobe starije životne dobi

Nije potrebno prilagođavanje doze kod osoba starije životne dobi (pogledati dio 5.1 i 5.2).

##### Oštećenje bubrega

Ispitivanja provedena kod posebno rizičnih skupina odraslih (pacijenti s oštećenjem funkcije bubrega) pokazuju da nije potrebna prilagođavanje doze lijeka Aprixa 20 mg tableta kod odraslih (vidjeti dio 5.2).

##### Oštećenje jetre

Nema kliničkih podataka o upotrebi lijeka kod pacijenata s oštećenjem jetre. Budući da se bilastin ne metabolizira i da je izlučivanje putem bubrega glavni put eliminacije, ne očekuje se povećana sistemska izloženost kod pacijenata s oštećenjem jetre. Zato nije potrebno prilagođavanje doze kod pacijenata sa oštećenjem jetre (pogledati dio 5.2).

#### *Pedijatrijska populacija*

Djeca mlađa od 6 godina tjelesne težine manje od 20 kg

Trenutno dostupni podaci opisani su u dijelovima 4.4, 4.8, 5.1 i 5.2 međutim nije moguće dati preporuku o doziranju. Stoga se bilastin ne smije primjenjivati u ovoj dobnoj skupini. Sigurnost i djelotvornost bilastina kod djece s oštećenjem funkcije bubrega i jetre nisu ustanovljene.

#### Način primjene

Oralna primjena

Tablete treba progutati sa čašom vode. Preporučuje se da se dnevna doza lijek uzme odjednom.

### **4.3 Kontraindikacije**

Preosjetljivost na aktivnu supstancu bilastin ili na bilo koju pomoćnu supstancu u dijelu 6.1.

### **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri korištenju lijeka**

#### Pedijatrijska populacija

Djelotvornost i sigurnost bilastina u djece mlađe od 2 godine nisu ustanovljene i malo je kliničkog iskustva s primjenom kod djece u dobi između 2 i 5 godina; stoga se bilastin ne smije primjenjivati u ovim dobnim skupinama.

Kod pacijenata sa srednje-teškim ili teškim oštećenjem bubrega istovremena primjena bilastina s inhibitorima P-glikoproteina (P-gp) kao što su ketokonazol, eritromicin, ciklosporin, ritonavir ili diltiazem može povećati nivo bilastina u plazmi i tako povećati rizik od neželjenih efekata bilastina. Zato kod pacijenata sa srednje-teškim ili teškim oštećenjem bubrega treba izbjegavati istovremenu primjenu bilastina i inhibitora P-glikoproteina.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol natrija (23 mg) po tableti, što znači da je u osnovi "bez natrija"

### **4.5 Interakcija sa drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Ispitivanja interakcija provedena su samo kod odraslih i sažeta su u nastavku.

Interakcija sa hranom: Hrana znatno umanjuje bioraspoloživost bilastina nakon peroralne primjene i do 30%.

Interakcija sa sokom od grejpfruta: Istovremena primjena 20 mg bilastina sa sokom od grejpfruta umanjuje bioraspoloživost bilastina za 30%. Ovaj učinak se može očekivati i sa drugim voćnim sokovima. Step en smanjene bioraspoloživosti može varirati u zavisnosti od proizvođača i vrste voća. Mehanizam ove interakcije je inhibicija OATP1A2, transportnog sistema čiji je supstrat bilastin (pogledati Dio 5.2). Lijekovi koji su supstrati ili inhibitori OATP1A2, kao što su ritonavir ili rifampicin, mogu također imati potencijal da smanje koncentraciju bilastina u plazmi.

Interakcija sa ketokonazolom ili eritromicinom: Pri istovremenoj primjeni bilastina 20 mg (jednom dnevno) s ketokonazolom 400 mg (jednom dnevno) ili eritromicinom 500 mg (tri puta dnevno), AUC bilastina dvostruko se povećao, a Cmax dvostruko do trostruko.

Te promjene se mogu objasniti interakcijom s crijevnim efluksnim prijenosnicima, jer je bilastin supstrat za P-gp i ne metabolizira se (vidjeti dio 5.2.). Čini se da te promjene ne utječu na sigurnosne profile bilastina, ketokonazola ni eritromicina. Drugi lijekovi koji su supstrati ili inhibitori P-glikoproteina, kao što je ciklosporin, mogu povećati koncentracije bilastina u plazmi.

Interakcija sa diltiazemom: Pri istodobnoj primjeni bilastina 20 mg (jednom dnevno) i diltiazema 60 mg (jednom dnevno) Cmax bilastina se povećao za 50 %. Taj se učinak može objasniti interakcijom s crijevnim efluksnim prijenosnicima (vidjeti dio 5.2.) i čini se da ne utječe na sigurnosni profil bilastina.

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

Interakcija sa lorazepamom: Istovremena primjena 20 mg bilastina i 3 mg lorazepama tokom 8

dana nije pojačala depresorno djelovanje lorazepamima na CNS.

#### Pedijatrijska populacija

Ispitivanja interakcija provedena su samo kod odraslih. Budući da nema kliničkog iskustva u pogledu interakcija bilastina s drugim lijekovima, hranom ili voćnim sokovima kod djece, prilikom propisivanja bilastina djeci za sada se moraju uzeti u obzir rezultati dobiveni u ispitivanjima interakcija kod odraslih. Ne postoje klinički podaci kod djece da bi se moglo utvrditi utječu li promjene AUC-a ili Cmax zbog interakcija na sigurnosni profil bilastina.

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

Trudnoća: Podaci o upotrebi bilastina kod trudnica ne postoje ili su malobrojni.

Studije na životinjama ne ukazuju na direktne ili indirektno štetne efekte u pogledu reproduktivne toksičnosti, porođaja ili postnatalnog razvoja (pogledati Odjeljak 5.3). Kao mjere opreza poželjno je izbjegavati upotrebu lijeka Aprixa tokom trudnoće.

Dojenje: Izlučivanje bilastina u mlijeko nije ispitivano kod ljudi. Dostupni farmakokinetički podaci kod životinja pokazali su izlučivanje bilastina u mlijeko (vidjeti dio 5.3.). Potrebno je odlučiti da li nastaviti/prekinuti dojenje ili prekinuti liječenje/suzdržati se od liječenja bilastinom uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja bilastinom za majku.

#### Plodnost

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

#### **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanje mašinama**

Studija koja je provedena u cilju procjene efekata bilastina na sposobnost vožnje pokazala je da terapija bilastinom u dozi od 20 mg nije utjecala na sposobnost vožnje. Međutim, obzirom da se individualni odgovor pacijenta na lijek može razlikovati pacijente treba obavijestiti o tome da vrlo rijetko neke osobe mogu osjetiti pospanost, koja može utjecati na njihovu sposobnost upravljanja vozilima i rada sa mašinama.

#### **4.8 Neželjena dejstva**

##### Sažetak sigurnosnog profila u odraslih i adolescenata

Broj neželjenih dejstava koji su se ispoljili kod pacijenata s alergijskim rinokonjunktivitisom ili hroničnom idiopatskom urtikarijom, a koji su liječeni sa 20 mg bilastina u kliničkim studijama, bio je uporediv sa brojem nuspojava kod pacijenata koji su primali placebo (12,7% u odnosu na 12,8%).

Faza II i III kliničkih studija obavljene tokom kliničkog razvoja uključivali su 2525 pacijenata koji su tretirani sa različitim dozama bilastina, od kojih je njih 1697 primalo 20 mg bilastina. U ovim studijama 1362 pacijenta su primila placebo. Neželjena dejstva su većinom prijavljena od pacijenata koja su dobivala bilastin 20 mg za indikaciju alergijskog rinokonjunktivitisa ili hronične idiopatske urtikarije a to su glavobolja, somnolencija, vrtoglavica i umor. Ova neželjena dejstva su uočena sa sličnom učestalošću i kod pacijenata koji su primali placebo.

Tabelarni sažetak neželjenih dejstava U donjoj tabeli navedena su neželjena dejstva koja se barem eventualno odnose na bilastin i koja su zabilježena kod više od 0,1 % pacijenata za vrijeme kliničkog razvoja (N=1697)

Učestalost javljanja kategorisana je na sljedeći način:

Vrlo često ( $\geq 1/10$ )

Često ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ )

Povremeno ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ )

Rijetko ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$ )

Veoma rijetko ( $< 1/10.000$ )

Nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka)

Rijetka, veoma rijetka i dejstva nepoznate učestalosti javljanja nisu uvrštena u tabelu.

Sistem organa Učestalost		Neželjena dejstva	Bilastin 20 mg n=1.697	Sve doze bilastina n=2.525	Placebo n=1.362
<b>Infekcije i infestacije</b>					
<i>Povremeno</i>	<i>Oralni herpes</i>		2 (0,12%)	2 (0,08%)	0 (0,0%)
<b>Poremećaji metabolizma i ishrane</b>					
<i>Povremeno</i>	<i>Povećan apetit</i>		10 (0,59%)	11 (0,44%)	7 (0,51%)
<b>Psihijatrijski poremećaji</b>					
<i>Povremeno</i>	<i>Anksioznost</i>		6 (0,35%)	8 (0,32%)	0 (0,0%)
	<i>Nesanica</i>		2 (0,12%)	4 (0,16%)	0 (0,0%)
<b>Poremećaji na nivou uha i centra za ravnotežu</b>					
<i>Povremeno</i>	<i>Zujanje u ušima</i>		2 (0,12%)	2 (0,08%)	0 (0,0%)
	<i>Vertigo (vrtoglavica)</i>		3 (0,18%)	3 (0,12%)	0 (0,0%)
<b>Srčani poremećaji</b>					
<i>Povremeno</i>	<i>Blok desne grane</i>		4 (0,24%)	5 (0,20%)	3 (0,22%)
	<i>Sinusna aritmija</i>		5 (0,30%)	5 (0,20%)	1 (0,07%)
	<i>Produženje QT intervala</i>		9 (0,53%)	10 (0,40%)	5 (0,37%)
	<i>Ostali poremećaji EKG-a</i>		7 (0,41%)	11 (0,44%)	2 (0,15%)
<b>Poremećaji nervnog sistema</b>					
<i>Često</i>	<i>Pospanost</i>		52 (3,06%)	82 (3,25%)	39 (2,86%)
	<i>Glavobolja</i>		68 (4,01%)	90 (3,56%)	46 (3,38%)
<i>Povremeno</i>	<i>Nesvjestice</i>		14 (0,83%)	23 (0,91%)	8 (0,59%)
<b>Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji</b>					
<i>Povremeno</i>	<i>Dispnea</i>		2 (0,12%)	2 (0,08%)	0 (0,0%)
	<i>Nelagoda u nosu</i>		2 (0,12%)	2 (0,08%)	0 (0,0%)
	<i>Suvoća sluznice nosa</i>		3 (0,18%)	6 (0,24%)	4 (0,29%)
<b>Gastrointestinalni poremećaji</b>					
<i>Povremeno</i>	<i>Bol u gornjem dijelu abdomena</i>		11 (0,65%)	14 (0,55%)	6 (0,44%)
	<i>Abdominalni bol</i>		5 (0,30%)	5 (0,20%)	4 (0,29%)
	<i>Mučnina</i>		7 (0,41%)	10 (0,40%)	14 (1,03%)
	<i>Nelagoda u želucu</i>		3 (0,18%)	4 (0,16%)	0 (0,0%)
	<i>Dijareja</i>		4 (0,24%)	6 (0,24%)	3 (0,22%)
	<i>Suvoća usta</i>		2 (0,12%)	6 (0,24%)	5 (0,37%)
	<i>Dispepsija</i>		2 (0,12%)	4 (0,16%)	4 (0,29%)
	<i>Gastritis</i>		4 (0,24%)	4 (0,16%)	0 (0,0%)
<b>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</b>					
<i>Povremeno</i>	<i>Pruritus</i>		2 (0,12%)	4 (0,16%)	2 (0,15%)

Opšti poremećaji i reakcije na mjestu primjene				
<i>Povremeno</i>	<i>Umor</i>	14 (0,83%)	19 (0,75%)	18 (1,32%)
	<i>Žeđ</i>	3 (0,18%)	4 (0,16%)	1 (0,07%)
	<i>Poboljšanje prethodnog stanja</i>	2 (0,12%)	2 (0,08%)	1 (0,07%)
	<i>Pireksija</i>	2 (0,12%)	3 (0,12%)	1 (0,07%)
	<i>Astenija</i>	3 (0,18%)	4 (0,16%)	5 (0,37%)
Laboratorijska ispitivanja				
<i>Povremeno</i>	<i>Povećana vrijednost gama-glutamilttransferaze</i>	7 (0,41%)	8 (0,32%)	2 (0,15%)
	<i>Povećana vrijednost alaninaminottransferaze</i>	5 (0,30%)	5 (0,20%)	3 (0,22%)
	<i>Povećana vrijednost aspartataminottransferaze</i>	3 (0,18%)	3 (0,12%)	3 (0,22%)
	<i>Povećana vrijednost kreatinina u krvi</i>	2 (0,12%)	2 (0,08%)	0 (0,0%)
	<i>Povećana vrijednost triglicerida u krvi</i>	2 (0,12%)	2 (0,08%)	3 (0,22%)
	<i>Povećanje tjelesne mase</i>	8 (0,47%)	12 (0,48%)	2 (0,15%)

**Učestalost nepoznata** (na osnovu raspoloživih podataka ne može se izvršiti procjena): Palpitaciona tahikardija, reakcije preosjetljivosti (kao što su anafilaksija, angioedem, dispneja, osip, lokalizirani edem / lokalno oticanje i eritem) i povraćanje su bile uočene za vrijeme postmarketinškog perioda.

#### Opis odabranih neželjenih dejstava

Najveća učestalost neželjenih reakcija su bile dvije uobičajene ( somnolencija i glavobolja) i dvije neuobičajene (vrtoglavica i umor). Njihova učestalost bilastin vs placebo je bila 3.06 % vs. 2.86% za somnolenciju; 4.01% vs 3.38% za glavobolju; 0.83% vs 0.59% za vrtoglavicu i 0.83% vs 1.32% za umor.

Podaci prikupljeni u razdoblju praćenja nakon stavljanja lijeka u promet potvrdili su sigurnosni profil opažen tokom kliničkog razvoja.

#### Sažetak sigurnosnog profila u pedijatrijskoj populaciji

Tokom kliničkog razvoja lijeka, učestalost, vrsta i težina nuspojava u adolescenata (u dobi od 12 do 17 godina) bile su iste kao one opažene kod odraslih. Informacije prikupljene u ovoj populaciji (adolescenti) tokom praćenja nakon stavljanja lijeka u promet potvrdile su nalaze kliničkih ispitivanja.

Postotak djece (u dobi od 2 do 11 godina) u koje su zabilježene nuspojave nakon liječenja bilastinom 10 mg zbog alergijskog rinokonjunktivitisa ili hronične idiopatske urtikarije u 12-sedmici kontroliranom kliničkom ispitivanju bio je usporediv s onim kod pacijenata koji su primali placebo (68,5% naspram 67,5%).

Povezani štetni događaji nuspojave najčešće zabilježeni u 291 djeteta (u dobi od 2 do 11 godina) koje je primalo bilastin (formuliran kao raspadljiva tableta za usta) tokom kliničkih ispitivanja (#260 djece izložene u kliničkom ispitivanju sigurnosti primjene, 31 dijete izloženo u farmakokinetičkom ispitivanju) bile su glavobolja, alergijski konjunktivitis, rinitis i bol u abdomenu. Ovi povezani štetni događaji pojavili su se sličnom učestalošću kod 249 pacijenta koji su primali placebo.

#### Tablelarni sažetak nuspojave u pedijatrijskoj populaciji

Štetni događaji za koje postoji barem moguća povezanost s bilastinom i koji su zabilježeni u više od 0,1% djece (u dobi od 2 do 11 godina) koja su primala bilastin tijekom kliničkog razvoja lijeka prikazani su u tablici u nastavku.

Prema učestalosti nuspojave su razvrstane na sljedeći način:

vrlo često ( $\geq 1/10$ )

često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ )

manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ )

rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ )

vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ )

nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Nuspojave koje su se javljale rijetko, vrlo rijetko i nepoznatom učestalošću nisu navedene u tablici.

Organski sistem		Bilastin 10 mg (n=291) <sup>#</sup>	Placebo (n=249)
Učestalost	Nuspojava		
<b>Infekcije i infestacije</b>			
Često	Rinitis	3 (1,0 %)	3 (1,2 %)
<b>Poremećaji nervnog sistema</b>			
Često	Glavobolja	6 (2,1 %)	3 (1,2 %)
Manje često	Omaglica	1 (0,3 %)	0 (0,0 %)
	Gubitak svijesti	1 (0,3 %)	0 (0,0 %)
<b>Poremećaj oka</b>			
Često	Alergijski konjunktivitis	4 (1,4 %)	5 (2,0 %)
Manje često	Iritacija oka	1 (0,3 %)	0 (0,0 %)
<b>Poremećaji probavnog sustava</b>			
Često	Bolovi u gornjem dijelu abdomena/ Bolovi u abdomenu	3 (10 %)	3 (1,2 %)
	Manje često	Proljevi	2 (0,7 %)
	Mučnina	1 (0,3 %)	0 (0,0 %)
	Oticanje usana	1 (0,3 %)	0 (0,0 %)
<b>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</b>			
Manje često	Ekcemi	1 (0,3 %)	0 (0,0 %)
	Urtikarija	2 (0,7 %)	2 (0,8 %)
<b>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</b>			
Manje često	Umor	2 (0,7 %)	0 (0,0 %)

<sup>#</sup>260 djece izloženo u ispitivanju kliničke sigurnosti, 31 dijete izloženo u farmakokinetičkoj studiji

Opis odabranih nuspojave u pedijatrijskoj populaciji

Glavobolja, bol u abdomenu, alergijski konjunktivitis i rinitis bili su opaženi u djece liječene bilastinom u dozi od 10 mg ili one koja su primala placebo. Učestalost kojom su zabilježeni iznosila je 2,1% naspram 1,2% za glavobolju; 1,0% naspram 1,2% za bol u abdomenu; 1,4% naspram 2,0% za alergijski konjunktivitis; i 1,0% naspram 1,2% za rinitis.

### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje potpunije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka,

odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u nasoj Glavnoj

kancelariji za farmakovigilansu, ili

- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: [www.almbih.gov.ba](http://www.almbih.gov.ba). Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu: Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovica bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: [ndl@almbih.gov.ba](mailto:ndl@almbih.gov.ba)).

#### 4.9 Predoziranje

Informacije o akutnom predoziranju bilastinom dobivene su iz iskustva kliničkih ispitivanja provedenih tokom razvoja i postmarketinškog praćenja. U kliničkim ispitivanjima, nakon primjene bilastina kod 26 zdravih dobrovoljaca u dozama 10 do 11 puta većima od terapijske doze (220 mg kao jednokratna doza; ili 200 mg/dan tokom 7 dana), učestalost štetnih događaja koje su se prvi put javile nakon početka primjene lijeka bila je dvostruko veća od one u ispitanika koji su uzimali placebo. Najčešće prijavljivane nuspojave bile su omaglica, glavobolja i mučnina.

Nije prijavljen nijedan ozbiljan štetni događaj, niti produženje QTc-intervalu. Podaci prikupljeni tijekom postmarketinškog praćenja odgovaraju podacima prijavljenim u kliničkim ispitivanjima.

Kritička procjena učinka višestrukih doza bilastina (100 mg x 4 dana) na repolarizaciju klijetki u sveobuhvatnom ukriženom ispitivanju („thorough QT/QTc cross-over study“), provedenom na 30 zdravih dobrovoljaca, nije pokazala značajno produljenje QTc-intervalu.

Nema podataka o predoziranju u djece.

U slučaju predoziranja preporučuje se simptomatsko i potporno liječenje.

Nema poznatoga specifičnog antidota za bilastin.

### 5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

#### 5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska grupa: Antihistaminici za sistemsku primjenu, ostali antihistaminici za sistemsku primjenu.

ATC oznaka: RO6AX29.

##### Mehanizam djelovanja

Bilastin je nesedirajući, dugodjelujući antagonist histamina sa selektivnim afinitetom za periferne H1 receptore i bez afiniteta za muskarinske receptore. Bilastin je inhibirao histaminom inducirane kožne urtike i eflorescencije tokom 24 sata nakon jednokratno primijenjenih doza.

##### Klinička djelotvornost i sigurnost

U kliničkim studijama koje su provedene na odraslima i adolescentima s alergijskim rinokonjunktivitisom (sezonskim i hroničnim), dnevna doza bilastina od 20 mg primjenjivana 14-28 dana bila je efikasna terapija u pogledu olakšanja simptoma kao što su kihanje, nazalna sekrecija, svrab u nosu, zapuštenost nosa, svrab očiju, suženje i crvenilo očiju. Primjena bilastina je dovela do efikasne kontrole simptoma tokom 24 sata.

U dvije kliničke studije koje su provedene na pacijentima sa hroničnom idiopatskom urtikarijom, primjena bilastina u dozi od 20 mg jednom dnevno tokom 28 dana dovela je do efikasnog slabljenja intenziteta svraba, smanjenja broja i veličine lokaliziranih otoka, kao i do smanjenje nelagode koju bi pacijent osjećao zbog urtikarije. Došlo je do poboljšanja kvaliteta sna i kvaliteta života.

Nisu primijećena klinički značajna produženja QTc intervalu ili bilo koji drugi utjecaj na kardiovaskularni sistem tokom kliničkih studija sa bilastinom, čak ni pri dnevnim dozama od 200 mg (10 puta veća doza od kliničke) tokom 7 dana kod 9 ispitanika ili čak pri istovremenoj primjeni s inhibitorima P-glikoproteina, kao što su ketokonazol (24 ispitanika) i eritromicin (24 ispitanika). Dodatno se na 30 dobrovoljaca provodi studija utjecaja bilastina na QT interval.

U kontroliranim kliničkim studijama pri preporučenoj dnevnoj dozi od 20 mg, sigurnosni profil bilastina na CNS je bio sličan kao za placebo, a za incidenciju somnolentnosti nije zabilježena statistički značajna razlika u odnosu na placebo. Bilastin primjenjivan u kliničkim ispitivanjima u

dnevnim dozama do 40 mg nije utjecao na psihomotorne sposobnosti i nije utjecao na sposobnost vožnje pri standardnom testu vožnje.

U starijih pacijenata ( $\geq 65$  godina) uključenih u ispitivanja II. i III. faze nisu zamijećene razlike u djelotvornosti ili sigurnosti u odnosu na mlađe pacijente. Rezultati postmarketinškog ispitivanja kod 146 starijih pacijenata nisu pokazali razliku sigurnosnog profila u odnosu na odraslu populaciju.

#### *Pedijatrijska populacija*

U klinički razvoj lijeka bili su uključeni adolescenti (u dobi od 12 do 17 godina). Tokom kliničkih ispitivanja bilastin je primilo 128 adolescenata (81 u dvostruko slijepim ispitivanjima primjene kod alergijskog rinokonjunktivitisa). Daljnjih 116 adolescenata bilo je randomizirano u skupine koje su primale ili aktivni komparator ili placebo. Nisu opažene razlike u djelotvornosti i sigurnosti između odraslih i adolescenata.

Prema smjernicama, dokazana djelotvornost kod odraslih i adolescenata može se ekstrapolirati na djecu jer je dokazano da je sistemska izloženost 10 mg bilastina kod djece u dobi od 6 do 11 godina tjelesne težine od najmanje 20 kg jednaka izloženosti 20 mg bilastina kod odraslih (vidjeti dio 5.2). Smatra se da je za ovaj lijek ekstrapolacija podataka za odrasle na adolescente primjerena jer je patofiziologija alergijskog rinokonjunktivitisa i urtikarije ista u svim dobnim skupinama.

U 12-sedmičnom kontroliranom kliničkom ispitivanju kod djece u dobi od 2 do 11 godina (ukupno 509 djece, 260 liječene bilastinom 10 mg: 58 u dobi od 2 do <6 godina, 105 u dobi od 6 do

<9 godina i 97 u dobi od 9 do <12 godina te 249 liječene placebo: 58 u dobi od 2 do <6 godina, 95 u dobi od 6 do <9 godina i 96 u dobi od 9 do <12 godina), pri preporučenoj pedijatrijskoj dozi od 10 mg jednom dnevno, sigurnosni profil bilastina (n=260) bio je sličan profilu placeba (n=249), a nuspojave na lijek opažene su u 5,8% pacijenata koji su uzimali bilastin 10 mg i 8,0% pacijenata koji su uzimali placebo. Tokom ovog ispitivanja, na Pedijatrijskom upitniku o spavanju (engl. Paediatric Sleep Questionnaire) pokazalo se blago sniženje rezultata za somnolenciju i sedaciju i uz bilastin 10 mg i uz placebo, bez statistički značajnih razlika između terapijskih skupina. U ove djece u dobi od 2 do 11 godina nisu opažene značajne razlike u QTc intervalu nakon 10 mg bilastina dnevno u usporedbi s placebo. Upitnici o kvaliteti života specifični za djecu s alergijskim rinokonjunktivitisom ili hroničnom urtikarijom pokazali su općenito povećanje rezultata tijekom 12 sedmica, bez statistički značajne razlike između skupina koje su primale bilastin odnosno placebo. Ukupna populacija od 509 djece obuhvatila je: 479 ispitanika s alergijskim rinokonjunktivitisom i 30 ispitanika s dijagnozom hronične urtikarije. Bilastin je primalo 260 djece, njih 252 (96,9%) zbog alergijskog rinokonjunktivitisa i 8 (3,1%) zbog kronične urtikarije. Za usporedbu, 249 djece primalo je placebo, 227 (91,2%) zbog alergijskog rinokonjunktivitisa i 22 (8,8%) zbog hronične urtikarije.

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja bilastina u svim podskupinama pedijatrijske populacije mlađe od 2 godine (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

## **5.2 Farmakokinetička svojstva**

### Apsorpcija

Bilastin se brzo apsorbira nakon oralne primjene, a maksimalna koncentracija u plazmi postiže se za oko 1,3 sata. Nakupljanje nije zamijećeno. Srednja vrijednost oralne bioraspodivnosti bilastina je 61%.

### Distribucija

Ispitivanja *in vitro* i *in vivo* pokazala su da je bilastin supstrat P-glikoproteina (vidjeti dio 4.5. Interakcija s ketokonazolom, eritromicinom i diltiazemom) i OATP-a (vidjeti dio 4.5. Interakcija



sa sokom od grejpa). Ne čini se da je bilastin supstrat prijenosnika BCRP ili bubrežnih prijenosnika OCT2, OAT1 i OAT3. Na temelju ispitivanja in vitro, ne očekuje se da bilastin inhibira sljedeće prijenosnike u sistemskoj cirkulaciji: P-gp, MRP2, BCRP, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, OATP2B1, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2 i NTCP, jer je zamijećena posve blaga inhibicija P-gp-a, OATP2B1 i OCT1, s procijenjenom IC50  $\geq 300 \mu\text{M}$ , koja je znatno veća od izračunate kliničke Cmax u plazmi, pa te interakcije nisu klinički značajne. Međutim, s obzirom na te rezultate, ne može se isključiti mogućnost da bilastin inhibira prijenosnike prisutne u crijevnoj sluznici, npr. P-glikoprotein. Pri terapijskim dozama 84 do 90% bilastina veže se na proteine plazme.

#### Biotransformacija

Bilastin nije inducirao ni inhibirao aktivnost izoenzima CYP450 u ispitivanjima in vitro.

#### Eliminacija

U ispitivanju masene ravnoteže provedenom među zdravim dobrovoljcima, nakon primjene jednokratne doze od 20 mg  $^{14}\text{C}$ -bilastina, gotovo 95% primijenjene doze nađeno je u urinu (28,3%) i u fecesu (66,5%) u obliku nepromijenjenog bilastina, što potvrđuje da se bilastin u čovjeka uglavnom ne metabolizira. Srednja vrijednost poluvremena eliminacije u zdravih dobrovoljaca bila je 14,5 sati. Linearnost/nelinearnost Bilastin pokazuje linearnu farmakokinetiku u ispitivanim dozama (5 do 220 mg), s malom interindividualnom varijabilnošću. Oštećena funkcija bubrega U ispitivanju s osobama s oštećenom funkcijom bubrega, srednja (SD) AUC $_{0-\infty}$  u ispitanika s urednom funkcijom bubrega (glomerularna filtracija (GFR):  $> 80 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) porasla je sa 737,4 ( $\pm 260,8$ ) ngxh/ml na: 967,4 ( $\pm 140,2$ ) ngxh/ml u ispitanika s blago oštećenom funkcijom bubrega (GFR: 50-80 ml/min/1,73 m $^2$ ), na 1384,2 ( $\pm 263,23$ ) ngxh/ml u ispitanika s umjereno oštećenom funkcijom bubrega (GFR: 30 -  $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ).

Srednje (SD) poluvrijeme bilastina iznosilo je 9,3 h ( $\pm 2,8$ ) u ispitanika s urednom funkcijom bubrega, 15,1 h ( $\pm 7,7$ ) u ispitanika s blago oštećenom funkcijom, 10,5 h ( $\pm 2,3$ ) u ispitanika s umjereno oštećenom funkcijom, te 18,4 h ( $\pm 11,4$ ) kod onih s teško oštećenom funkcijom bubrega. Izlučivanje bilastina u urin je potpuno nakon 48 do 72 sata kod svih ispitanika. Ne očekuje se da bi te farmakokinetičke promjene imale klinički značajan učinak na sigurnost primjene bilastina, jer su njegove razine u plazmi pacijenta s oštećenom funkcijom bubrega i dalje unutar sigurnosnog raspona za bilastin.

#### Oštećena funkcija jetre

Nema farmakokinetičkih podataka za pacijenta s oštećenom funkcijom jetre. Bilastin se u čovjeka ne metabolizira. Budući da rezultati ispitivanja u osoba s oštećenom funkcijom bubrega pokazuju da je uklanjanje putem bubrega glavni način eliminacije, očekuje se da izlučivanje putem žuči samo neznatno sudjeluje u eliminaciji bilastina. Ne očekuje se da promjene u funkciji jetre klinički značajno utječu na farmakokinetiku bilastina.

#### Starije osobe

Dostupni su samo ograničeni farmakokinetički podaci o ispitanicima starijima od 65 godina. Nisu primijećene statistički značajne razlike u farmakokinetici bilastina kod osoba starijih od 65 godina u odnosu na odraslu populaciju starosti između 18 i 35 godina.

#### Pedijatrijska populacija

Nisu dostupni farmakokinetički podaci za adolescente (od 12 do 17 godina) jer se smatra da nije primjerena ekstrapolacija iz podataka za odrasle.

Farmakokinetički podaci u djece dobiveni su u farmakokinetičkom ispitivanju faze II koje je uključilo 31 dijete u dobi od 4 do 11 godina s alergijskim rinokonjunktivitisom ili hroničnom urtikarijom, koji su jednom dnevno primali bilastin od 10 mg u raspadljivoj tableti za usta. Farmakokinetička analiza podataka o koncentraciji u plazmi pokazala je da pedijatrijska doza bilastina od 10 mg jednom dnevno dovodi do jednake sistemske izloženosti kakva je opažena kod odraslih i adolescenata nakon doze od 20 mg, jer srednja vrijednost AUC-a iznosi 1014 ng x hr/ml u djece u dobi od 6 do 11 godina. Ovi su rezultati bili znatno niži od granične vrijednosti za sigurnost temeljene na dozi od 80 mg jednom dnevno u odraslih u skladu sa sigurnosnim profilom lijeka. Ovi su rezultati potvrdili da je odabir bilastina u dozi od 10 mg kroz usta jednom

dnevno odgovarajuća terapijska doza za pedijatrijsku populaciju u dobi od 6 do 11 godina i tjelesne težine od najmanje 20 kg.

### **5.3 Pretklinički podaci o sigurnosti lijeka**

Pretklinički podaci o bilastinu koji se zasnivaju na konvencionalnim studijama sigurnosti, toksičnosti, ponovljene doze, genotoksičnosti i kancerogenog potencijala, ukazuju da nema posebnog rizika za ljude.

U ispitivanjima reproduktivne toksičnosti učinci bilastina na plod (gubici prije i nakon implantacije u štakora i nepotpuno okoštavanje kostiju lubanje, sternebra i udova u kunića) uočeni su samo pri dozama koje izazivaju maternalnu toksičnost. Razine izloženosti pri NOAEL-u dovoljno su veće (>30 puta) u odnosu na izloženost ljudi pri preporučenoj terapijskoj dozi.

U ispitivanju o dojenju, bilastin je identificiran u mlijeku štakora u laktaciji kojima je primijenjena jednostruka oralna doza (20 mg/kg). Koncentracije bilastina u mlijeku bile su otprilike jednake polovici koncentracija u majčinoj plazmi. Nije poznata važnost tih rezultata za ljude. U ispitivanju plodnosti kod štakora, bilastin primijenjen u oralnim dozama do 1000 mg/kg/dan nije imao učinaka na ženske ni na muške reproduktivne organe. Nije bilo učinaka na indekse parenja, plodnosti ni trudnoće. Kao što je pokazalo ispitivanje distribucije kod štakora, provedeno određivanjem koncentracija lijeka autoradiografijom, bilastin se ne nakuplja u središnjem živčanom sistemu.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Spisak pomoćnih supstanci**

manitol  
celuloza, mikrokristalna  
natrij-skrob glikolat (tip A)  
magenzij aluminometasilikat  
magnezij-stearat  
silicij-dioksid, koloidni, bezvodni

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

### **6.3 Rok trajanja**

30 mjeseci.

### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja. Čuvati na temperaturi ispod 25°C.

### **6.5 Vrsta i sadržaj pakovanja**

Lijek je pakovan u Al/Al blister pakovanje sa 10 tableta.

### **6.6 Instrukcije za odlaganje lijeka**

Bez posebnih zahtjeva. Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je odložiti u skladu s nacionalnim propisima.

### **Režim izdavanja lijeka**

Lijek se izdaje uz ljekarski recept.

## **7. Proizvođač (administrativno sjedište)**

Saneca Pharmaceuticals a.s.,  
Nitrianska 100, 920 27 Hlohovec  
Slovačka

### **Proizvođač gotovog lijeka**

Saneca Pharmaceuticals a.s.,

Nitrianska 100, 920 27 Hlohovec  
Slovačka

**Nosilac dozvole za stavljanje lijeka u promet:**

Zentiva Pharma d.o.o.  
Fra Anđela Zvizdovića 1,  
71 000 Sarajevo, Bosna i Hercegovina

**8. BROJ I DATUM DOZVOLE ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

04-07.3-1-7890-3/21 od