

## SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

### 1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

Xados® 10 mg oralne disperzibilne tablete

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaka oralna disperzibilna tableta sadrži 10 mg bilastina.

Pomoćne supstance sa poznatim dejstvom: svaka oralna disperzibilna tableta sadrži 0,0015 mg etanola.

Za potpunu listu pomoćnih supstanci, vidjeti poglavlje 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Oralna disperzibilna tableta.

Okrugle, blago ispupčene bijele tablete, promjera 8 mm.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1 Terapijske indikacije

Simptomatsko liječenje alergijskog rinokonjunktivitisa (sezonskog i cjelogodišnjeg) i urtikarije. Xados® je namijenjen djeci starosne dobi od 6 do 11 godina čija težina iznosi najmanje 20 kg.

#### 4.2 Doziranje i način primjene

##### Doziranje

##### *Pedijatrijska populacija*

- djeca starosne dobi od 6 do 11 godina čija težina iznosi najmanje 20 kg  
10 mg bilastina (1 oralna disperzibilna tableta) jednom dnevno za ublažavanje simptoma alergijskog rinokonjunktivitisa (sezonskog i cjelogodišnjeg alergijskog rinitisa) i urtikarije.

Oralna disperzibilna tableta se treba uzeti jedan sat prije jela ili dva sata nakon jela ili uzimanja voćnog soka (vidjeti poglavlje 4.5).

- djeca mlađa od 6 godina čija težina iznosi manje od 20 kg  
Trenutno dostupni podaci su prikazani u poglavljima 4.4, 4.8, 5.1 i 5.2 ali se ne mogu dati nikakve preporuke o doziranju. Stoga se bilastin ne treba primjenjivati u ovoj dobnoj skupini.

Primjena bilastin tableta od 20 mg je primjerena kod odraslih i adolescenata (starijih od 12 godina).

##### Trajanje liječenja

Primjenu lijeka kod alergijskog rinokonjunktivitisa treba ograničiti na razdoblje izloženosti alergenima. U liječenju sezonskog alergijskog rinitisa davanje lijeka se može prekinuti nakon što se simptomi povuku, i opet uvesti pri ponovnoj pojavi simptoma. Bolesnicima 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 skupine bolesnika*

##### *Oštećena funkcija bubrega*

Nije utvrđena sigurnost i efikasnost bilastina kod djece sa oštećenom funkcijom bubrega. Ispitivanja rađena sa posebnim skupinama odraslih bolesnika (bolesnika sa oštećenom funkcijom bubrega) pokazuju da nije potrebno prilagođavati dozu bilastina kod odraslih (vidjeti poglavlje 5.2).

##### *Oštećena funkcija jetre*

Nije utvrđena sigurnost i efikasnost bilastina kod djece sa oštećenom funkcijom jetre. Nema kliničkih iskustava s odraslim i pedijatrijskim bolesnicima s oštećenom funkcijom jetre. Budući da se bilastin ne metabolizira, a uglavnom se nepromijenjen izlučuje iz organizma u urinu i stolici, ne očekuje se da bi oštećena funkcija jetre povećala sistemsku izloženost iznad granica sigurnosti kod odraslih bolesnika. Stoga nije potrebno prilagođavati dozu bilastina kod odraslih s oštećenom funkcijom jetre (vidjeti poglavlje 5.2).

##### Način primjene

Oralna primjena.

Oralna disperzibilna tableta se treba staviti u usta gdje se vrlo brzo raspadne u pljuvački, pa se može lako progutati.

Oralna disperzibilna tableta se alternativno može i rastopiti u vodi prije primjene. Za topljenje tablete se ne smije koristiti sok od grejfruta ili neki drugi voćni sok (vidjeti poglavlje 4.5).

#### 4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na aktivnu supstancu ili neku od pomoćnih supstanci navedenih u poglavlju 6.1.

#### 4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi

##### *Pedijatrijska populacija*

Nije utvrđena sigurnost i efikasnost bilastina kod djece mlađe od 2 godine i malo je kliničkog iskustva kod djece u starosnoj dobi između 2 i 5 godina, te se stoga bilastin ne treba primjenjivati u ovoj dobnoj skupini.

Kod bolesnika s umjereno ili teško oštećenom funkcijom bubrega pri istovremenoj primjeni bilastina s inhibitorima P-glikoproteina, poput ketokonazola, eritromicina, ciklosporina, ritonavira i diltiazema, mogu se povećati koncentracije bilastina u plazmi i time povećati rizik od neželjenih dejstava bilastina. Stoga treba izbjegavati istovremenu primjenu bilastina s inhibitorima P-glikoproteina kod bolesnika s umjereno ili teško oštećenom funkcijom bubrega.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol natrijuma (23 mg) po jednoj oralnoj disperzibilnoj tableti, u osnovi ne sadrži natrijum.

Ovaj lijek sadrži 0,0015 mg alkohola (etanola) u jednoj oralnoj disperzibilnoj tableti, što odgovara 1 mg/100 g (0,001% w/w). Količina alkohola u jednoj oralnoj disperzibilnoj tableti od 150 mg odgovara količini koja se nalazi u manje od 0,00004 ml piva ili 0,00002 ml vina.

Mala količina alkohola prisutna u ovom lijeku neće imati nikakav primijetan efekat.

#### 4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Interakcijske studije su rađene samo na odraslima i sažeto su prikazane u donjem tekstu.

Interakcija s hranom: Hrana značajno smanjuje oralnu bioraspodivnost bilastin tableta od 20 mg za 30%, te bilastin oralnih disperzibilnih tableta od 10 mg za 20%.

Interakcija sa sokom od grejfruta: Pri istovremenom unosu bilastina od 20 mg sa sokom od grejfruta bioraspodivnost bilastina se smanjila za 30%. Ovaj efekat mogu imati i drugi voćni sokovi. Stepenn smanjenja bioraspodivosti može varirati i ovisi o vrsti voćnog soka i proizvođačima. Mehanizam ove interakcije je inhibicija OATP1A2, transportnog sistema čiji je supstrat bilastin (vidjeti poglavlje 5.2). Lijekovi koji su supstrati ili inhibitori OATP1A2, poput ritonavira ili rifampicina, mogu također smanjiti koncentracije bilastina u plazmi.

##### Interakcija s ketokonazolom ili eritromicinom:

Pri istovremenoj svakodnevnoj primjeni bilastina od 20 mg s ketokonazolom od 400 mg ili eritromicinom od 500 mg tri puta dnevno, AUC bilastina se dvostruko povećao, a  $C_{max}$  dvostruko ili trostruko. Te promjene se mogu objasniti interakcijom sa efluks pumpama u intestinalnom ćelijskom zidu, jer je bilastin supstrat za P-gp i ne metabolizira se (vidjeti poglavlje 5.2). Čini se da te promjene ne utiču 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: Istovremena svakodnevna primjena 20 mg bilastina i 60 mg diltiazema povećava  $C_{max}$  bilastina za 50%. Ovaj efekat se može objasniti interakcijom sa efluks pumpama u intestinalnom ćelijskom zidu (vidjeti poglavlje 5.2), i čini se da ne utiče na sigurnosni profil bilastina.

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

Interakcija sa lorazepamom: Istovremena svakodnevna primjena 20 mg bilastina i 3 mg lorazepama tokom 8 dana nije potencirala depresivno djelovanje lorazepama na centralni nervni sistem.

##### *Pedijatrijska populacija*

Nisu rađene interakcijske studije na djeci sa oralnim disperzibilnim tabletama bilastina. Obzirom da nema kliničkih iskustava vezano za interakcije bilastina sa drugim lijekovima, hranom ili voćnim sokovima kod djece, trebaju se uzeti u obzir rezultati ispitivanja rađenih sa odraslim bolesnicima kad se bilastin propisuje

djeci. Nema kliničkih podataka kod djece koji govore da li promjene u AUC ili  $C_{max}$  nastale zbog interakcija utiču na sigurnosni profil bilastina.

#### 4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

##### Trudnoća:

Nema podataka ili postoje samo ograničeni podaci o primjeni bilastina kod trudnica.

Ispitivanja na životinjama ne upućuju na direktne ili indirektne štetne efekte u odnosu na reproduktivnu toksičnost, porod ili postnatalni razvoj (vidjeti poglavlje 5.3). Kao mjera opreza, preporučuje se izbjegavati uzimanje Xados® tableta tokom trudnoće.

##### Dojenje:

Izlučivanje bilastina u majčino mlijeko nije ispitano na ljudima. Dostupni farmakokinetički podaci dobijeni tokom ispitivanja na životinjama pokazuju da se bilastin izlučuje u mlijeko (vidjeti poglavlje 5.3). Odluku o tome treba li nastaviti/prekinuti dojenje ili nastaviti/prekinuti uzimanje Xados® tableta treba donijeti uzimajući u obzir korist od dojenja za dijete i korist od uzimanja lijeka za majku.

##### Plodnost:

Nema kliničkih podataka ili su ograničeni. Ispitivanje na štakorima nije pokazalo nikakav negativan efekat na plodnost (vidjeti poglavlje 5.3).

#### 4.7 Uticaj na sposobnost upravljanja motornim vozilima i rada sa mašinama

Studija provedena na odraslim bolesnicima u cilju procjene efekata bilastina na sposobnost vožnje pokazala je da terapija sa 20 mg bilastina nije uticala na sposobnost vožnje. Međutim, pojedinačni odgovor na terapiju može varirati pa se bolesnicima treba savjetovati da ne voze ili upravljaju mašinama dok ne budu sigurni kakve su im reakcije na bilastin.

#### 4.8 Neželjena dejstva

##### Sažetak sigurnosnog profila lijeka kod pedijatrijske populacije

Tokom kliničkog razvoja lijeka, primijećeno je da su učestalost, vrste i težina neželjenih dejstava kod adolescenata (starosne dobi od 12 do 17 godina) bili isti kao kod odraslih. Podaci prikupljeni za ovu populaciju (adolescenti) tokom post-marketinškog praćenja su potvrdili rezultate dobijene u kliničkim ispitivanjima.

Procenat djece (starosne dobi od 2-11 godina) koji su prijavili neželjena dejstva nakon liječenja alergijskog rinokonjunktivitisa ili hronične idiopatske urtikarije bilastinom od 10 mg, a koji su uzimali tokom kontrolisanog kliničkog ispitivanja u trajanju od 12 sedmica, bio je sličan broju bolesnika koji su uzimali placebo (68,5% naspram 67,5%).

Najčešće prijavljena povezana neželjena dejstva kod 291-og djeteta (starosne dobi od 2-11 godina) koji su primali bilastin (oralne disperzibilne tablete) tokom kliničkog ispitivanja (#260 djece u kliničkom ispitivanju sigurnosti primjene lijeka, 31 dijete u ispitivanju farmakokinetičkih karakteristika lijeka) bili su glavobolja, alergijski konjunktivitis, rinitis i bol u abdomenu. Ova povezana neželjena dejstva su bila slične učestalosti kao ona prijavljena kod 249 bolesnika koji su primali placebo.

##### Tabelarni sažetak neželjenih dejstava kod pedijatrijske populacije

Sva neželjena dejstva koja se mogu iole dovesti u vezu sa primjenom bilastina i koja su prijavljena kod više od 0,1% djece (starosne dobi od 2-11 godina) koji su primali bilastin tokom kliničkog razvoja lijeka, prikazana su u tabeli ispod.

Neželjena dejstva su razvrstana na sljedeći način prema učestalosti:

vrlo često ( $\geq 1/10$ )

često ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ )

manje često ( $\geq 1/1,000$  do  $< 1/100$ )

rijetko ( $\geq 1/10,000$  do  $< 1/1,000$ )

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

nepoznato (ne može se odrediti na osnovu dostupnih podataka)

Neželjena dejstva koja su se javljala rijetko, vrlo rijetko i sa nepoznatom učestalošću nisu navedena u tabeli.

Organski sistem	Bilastin	Placebo
Učestalost	10 mg	(n=249)
Neželjeno dejstvo	(n=291)#	
Infekcije i infestacije		

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>Poremećaji oka</b>			
Često	Alergijski konjunktivitis	4 (1,4 %)	5 (2,0 %)
Manje često	Nadraženost oka	1 (0,3 %)	0 (0,0 %)
<b>Poremećaji probavnog sistema</b>			
Često	Bolovi u abdomenu / bolovi u gornjem dijelu abdomena	3 (1,0 %)	3 (1,2 %)
Manje često	Proliv	2 (0,7 %)	0 (0,0 %)
	Mučnina	1 (0,3 %)	0 (0,0 %)
	Oticanje usne	1 (0,3 %)	0 (0,0 %)
<b>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</b>			
Manje često	Ekcem	1 (0,3 %)	0 (0,0 %)
	Urtikarija	2 (0,7 %)	2 (0,8 %)
<b>Opšti poremećaji i reakcije na mjestu primjene</b>			
Manje često	Umor	2 (0,7 %)	0 (0,0 %)

#260 djece u kliničkom ispitivanju sigurnosti primjene lijeka, 31 dijete u ispitivanju farmakokinetičkih karakteristika lijeka.

#### Opis odabranih neželjenih dejstava kod pedijatrijske populacije

Primijećeni su glavobolja, bol u abdomenu, alergijski konjunktivitis i rinitis i kod djece koji su primali bilastin u dozi od 10 mg i djece koja su primala placebo. Prijavljena učestalost je iznosila 2,1% naspram 1,2% za glavobolju; 1,0% naspram 1,2% za bol u abdomenu; 1,4% naspram 2,0% za alergijski konjunktivitis, te 1,0% naspram 1,2% za rinitis.

#### Sažetak sigurnosnog profila lijeka kod odraslih i adolescenata

Broj neželjenih dejstava, u kliničkim ispitivanjima, koja su se javila kod odraslih bolesnika i adolescenata s alergijskim rinokonjunktivitisom ili hroničnom idiopatskom urtikarijom koji su uzimali 20 mg bilastina bio je sličan broju neželjenih dejstava bolesnika koji su uzimali placebo (12,7% naspram 12,8%).

Klinička ispitivanja II i III faze uključivala su 2525 odraslih bolesnika i adolescenata koji su dobijali različite doze bilastina, od kojih je 1697 primalo bilastin u dozi od 20 mg. Tokom tih faza ispitivanja, 1362 bolesnika su primala placebo. Najčešće prijavljivana neželjena dejstva kod bolesnika koji su uzimali po 20 mg bilastina za alergijski rinokonjunktivitis ili hroničnu idiopatsku urtikariju bila su glavobolja, somnolencija, omaglica i umor. Ta su se neželjena dejstva sa sličnom učestalošću javljala i kod bolesnika koji su uzimali placebo.

#### Tabelarni sažetak neželjenih dejstava kod odraslih i adolescenata

Sva neželjena dejstva koja se mogu iole dovesti u vezu sa primjenom bilastina i koja su prijavljena kod više od 0,1% bolesnika koji su primali bilastin u dozi od 20 mg tokom kliničkog razvoja lijeka (N=1697), prikazana su u tabeli ispod.

Neželjena dejstva su razvrstana na sljedeći način prema učestalosti:

vrlo često ( $\geq 1/10$ )

često ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ )

manje često ( $\geq 1/1,000$  do  $< 1/100$ )

rijetko ( $\geq 1/10,000$  do  $< 1/1,000$ )

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

nepoznato (ne može se odrediti na osnovu dostupnih podataka)

Neželjena dejstva koja su se javljala rijetko, vrlo rijetko i sa nepoznatom učestalošću nisu navedena u tabeli.

Organski sistem	Učestalost	Neželjeno dejstvo	Bilastin 20 mg N=1697	Bilastin u svim dozama N=2525	Placebo N=1362
-----------------	------------	-------------------	-----------------------------	-------------------------------------	-------------------

Organski sistem Učestalost	Neželjeno dejstvo	Bilastin 20 mg N=1697	Bilastin u svim dozama N=2525	Placebo N=1362
<b>Infekcije i infestacije</b>				
Manje često	Oralni herpes	2 (0,12%)	2 (0,08%)	0 (0,0%)
<b>Poremećaji metabolizma i prehrane</b>				
Manje često	Pojačan apetit	10 (0,59%)	11 (0,44%)	7 (0,51%)
<b>Psihijatrijski poremećaji</b>				
Manje često	Tjeskoba	6 (0,35%)	8 (0,32%)	0 (0,0%)
	Nesanica	2 (0,12%)	4 (0,16%)	0 (0,0%)
<b>Poremećaji nervnog sistema</b>				
Često	Somnolencija	52 (3,06%)	82 (3,25%)	39 (2,86%)
	Glavobolja	68 (4,01%)	90 (3,56%)	46 (3,38%)
Manje često	Omaglica	14 (0,83%)	23 (0,91%)	8 (0,59%)
<b>Poremećaji uha i labirinta</b>				
Manje često	Tinitus	2 (0,12%)	2 (0,08%)	0 (0,0%)
	Vrtoglavica	3 (0,18%)	3 (0,12%)	0 (0,0%)
<b>Srčani poremećaji</b>				
Manje često	Blok desne grane	4 (0,24%)	5 (0,20%)	3 (0,22%)
	Sinusna aritmija	5 (0,30%)	5 (0,20%)	1 (0,07%)
	Produženi QT-interval na EKG-u	9 (0,53%)	10 (0,40%)	5 (0,37%)
	Druge abnormalnosti EKG -a	7 (0,41%)	11 (0,44%)	2 (0,15%)
<b>Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji</b>				
Manje često	Dispneja	2 (0,12%)	2 (0,08%)	0 (0,0%)
	Smetnje u nosu	2 (0,12%)	2 (0,08%)	0 (0,0%)
	Suhoća nosa	3 (0,18%)	6 (0,24%)	4 (0,29%)
<b>Poremećaji probavnog sistema</b>				
Manje često	Bolovi u gornjem dijelu abdomena	11 (0,65%)	14 (0,55%)	6 (0,44%)
	Bolovi u abdomenu	5 (0,30%)	5 (0,20%)	4 (0,29%)
	Mučnina	7 (0,41%)	10 (0,40%)	14 (1,03%)
	Nelagoda u želucu	3 (0,18%)	4 (0,16%)	0 (0,0%)
	Proliv	4 (0,24%)	6 (0,24%)	3 (0,22%)
	Suha 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%)
<b>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</b>				
Manje često	Pruritus	2 (0,12%)	4 (0,16%)	2 (0,15%)
<b>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</b>				
Manje često	Umor	14 (0,83%)	19 (0,75%)	18 (1,32%)

Organski sistem	Neželjeno dejstvo	Bilastin 20 mg N=1697	Bilastin u svim dozama N=2525	Placebo N=1362
Učestalost	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%)
<b>Pretrage</b>				
Manje često	Povišena vrijednost gama-glutamil transferaze	7 (0,41%)	8 (0,32%)	2 (0,15%)
	Povišena vrijednost alanin-aminotransferaze	5 (0,30%)	5 (0,20%)	3 (0,22%)
	Povišena vrijednost aspartat -aminotransferaze	3 (0,18%)	3 (0,12%)	3 (0,22%)
	Povišena vrijednost kreatinina u krvi	2 (0,12%)	2 (0,08%)	0 (0,0%)
	Povišena vrijednost triglicerida u krvi	2 (0,12%)	2 (0,08%)	3 (0,22%)
	Povećana tjelesna težina	8 (0,47%)	12 (0,48%)	2 (0,15%)

**Učestalost nepoznata** (ne može se odrediti na osnovu dostupnih podataka): primijećene su palpitacije, tahikardija, reakcije preosjetljivosti (kao što je anafilaksa, angioedem, dispneja, osip, lokalizirani edem/lokalizirani otok i eritem) i povraćanje tokom post-marketingškog praćenja.

#### Opis odabranih neželjenih dejstava kod odraslih i adolescenata

Primijećene su somnolencija, glavobolja, omaglica i umor i kod bolesnika koji su primali bilastin u dozi od 20 mg ili placebo. Prijavljena učestalost je iznosila 3,06% naspram 2,86% za somnolenciju; 4,01% naspram 3,38% za glavobolju; 0,83% naspram 0,59% za omaglicu i 0,83% naspram 1,32% za umor.

Podaci prikupljeni tokom post-marketingškog praćenja su potvrdili sigurnosni profil lijeka utvrđen tokom kliničkog razvoja.

#### Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije 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 našoj 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 Mladenovića bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: [ndl@almbih.gov.ba](mailto:ndl@almbih.gov.ba)).

#### 4.9 Predoziranje

Nema podataka o predoziranju kod djece.

Informacije o akutnom predoziranju bilastinom dobivene su iz iskustva kliničkih ispitivanja provedenih tokom razvoja bilastina na odraslim pacijentima i tokom post-marketingškog praćenja. U kliničkim ispitivanjima, nakon primjene bilastina na 26 zdravih odraslih dobrovoljaca u dozama 10 do 11 puta većim od terapijske doze (220 mg (jednokratna doza); ili 200 mg/dan tokom 7 dana), učestalost neželjenih dejstava koja su se

prvi put javila bila je dvostruko veća od one kod ispitanika koji su uzimali placebo. Najčešće prijavljivana neželjena dejstva bila su omaglica, glavobolja i mučnina. Nije prijavljeno nijedno ozbiljno neželjeno dejstvo, niti značajno produženje QTc-intervalu. Podaci prikupljeni tokom post-marketinškog praćenja odgovaraju podacima iz kliničkih ispitivanja.

Kritička procjena efekta višestrukih doza bilastina (100 mg x 4 dana) na ventrikularnu repolarizaciju preko temeljne QT/QTc cross-over studije (eng. *thorough QT/QTc cross-over study*), provedene na 30 zdravih dobrovoljaca, nije pokazala značajno produženje QTc intervala.

U slučaju predoziranja preporučuje se simptomatsko i suportivno liječenje.  
Ne postoji specifičan antidot za bilastin.

## 5. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE

### 5.1 Farmakodinamičke karakteristike

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

ATC kod: R06AX29.

#### Mehanizam djelovanja

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

Bilastin inhibira histaminom izazvan otok i crvenilo na koži tokom 24 sata nakon primjene pojedinačne doze.

#### Klinička efikasnost

Efikasnost bilastina je ispitivana na odraslima i adolescentima. U skladu sa smjericama, podaci o efikasnosti utvrđeni kod odraslih i adolescenata mogu biti ekstrapolirani i na djecu, što znači da je sistemski izloženost bilastinu u dozi od 10 mg kod djece starosne dobi od 6 do 11 godina sa tjelesnom težinom od najmanje 20 kilograma jednaka izloženosti odraslih koji su uzimali bilastin u dozi od 20 mg (vidjeti poglavlje 5.2). Ekstrapolacija podataka važećih za odrasle i adolescente je primjerena za ovaj lijek jer je patofiziologija alergijskog rinokonjunktivitisa i urtikarije jednaka za sve dobne skupine.

U kliničkim ispitivanjima koja su provedena na odraslima i adolescentima sa alergijskim rinokonjunktivitisom (sezonskim i cjelogodišnjim), pokazalo se da je bilastin u dozi od 20 mg koji je primjenjivan jednom dnevno tokom 14-28 dana bio efikasan u pogledu olakšanja simptoma kao što su kihanje, curenje nosa, svrab u nosu, začepljenost nosa, svrab očiju, suženje i crvenilo očiju. Primjena bilastina je dovela do efikasne kontrole simptoma tokom 24 sata.

U dva klinička ispitivanja provedena na bolesnicima sa hroničnom idiopatskom urtikarijom, primjena bilastina u dozi od 20 mg, jednom dnevno tokom 28 dana, dovela je do efikasnog ublažavanja jačine svraba, smanjenja broja i veličine lokalizovanih urtika, kao i nelagodnosti bolesnika zbog urtikarije. Došlo je do poboljšanja kvaliteta sna i kvaliteta života.

Nisu primijećena klinički značajna produženja QTc intervala ili bilo koji drugi uticaj na kardiovaskularni sistem tokom kliničkih ispitivanja 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 primjeni sa inhibitorima P-glikoproteina, kao što su ketokonazol (24 ispitanika) i eritromicin (24 ispitanika). Provelo se dodatno temeljno ispitivanje QT-intervalu na 30 dobrovoljaca.

U kontrolisanim kliničkim ispitivanjima bilastina u preporučenoj dozi od 20 mg jedanput na dan, njegov sigurnosni profil za centralni nervni sistem bio je sličan onome pri uzimanju placeba, a incidenca somnolencije nije se statistički značajno razlikovala od one pri uzimanju placeba. Bilastin u dozama do 40 mg svaki dan nije u kliničkim ispitivanjima uticao na psihomotorne sposobnosti niti na sposobnost upravljanja vozilima, mjerene standardnim vozačkim testovima.

Kod starijih pacijenata (≥ 65 godina), koji su bili uključeni u fazu II i III studija, nije bilo razlika u pogledu efikasnosti i sigurnosti u odnosu na mlađe pacijente.

#### Klinička sigurnost

Tokom 12-sedmičnog kontrolisanog kliničkog ispitivanja na djeci starosne dobi od 2 do 11 godina (ukupno 509 djece, 260 liječeno bilastinom u dozi od 10 mg: 58 starosne dobi 2 do <6 godina, 105 starosne dobi 6 do <9 godina i 97 starosne dobi 9 do <12 godina, te 249 djece koja su dobijala placebo: 58 starosne dobi 2 do <6 godina, 95 starosne dobi 6 do <9 godina i 96 starosne dobi 9 do <12 godina), pri preporučenoj

pedijatrijskoj dozi od 10 mg jednom dnevno, sigurnosni profil bilastina (n=260) je bio sličan placebo (n=249), sa neželjenim dejstvima kod 5,8% odnosno 8,0% bolesnika koji su primali bilastin u dozi od 10 mg odnosno placebo. I bilastin u dozi od 10 mg i placebo su pokazali blago smanjenje skora kod somnolencije i sedacije na Upitniku o kvaliteti sna kod pedijatrijske populacije (eng. *Paediatric Sleep Questionnaire*) tokom ove studije, ali bez statistički značajne razlike između terapijskih grupa. Kod djece starosne dobi od 2 do 11 godina, nisu primijećene značajne razlike u QTc intervalu nakon primjene bilastina u dnevnoj dozi od 10 mg u poređenju sa placebo. Upitnici o kvaliteti života (eng. *Quality of Life questionnaires*) namijenjeni djeci sa alergijskim rinokonjunktivitisom ili hroničnom urtikarijom su pokazali generalno bolji skor tokom 12 sedmica bez statistički značajne razlike između grupe koja je primala bilastin i one koja je primala placebo. Ukupna populacija od 509 djece je obuhvatala: 479 ispitanika sa alergijskim rinokonjunktivitisom i 30 ispitanika sa hroničnom urtikarijom. Ukupno 260 djece je primilo bilastin, 252 (96,9%) za alergijski rinokonjunktivitis i 8 djece (3,1%) za hroničnu urtikariju. S druge strane, 249 djece je primilo placebo, 227 (91,2%) za alergijski rinokonjunktivitis i 22 djece (8,8%) za hroničnu urtikariju.

#### Pedijatrijska populacija

Evropska agencija za lijekove je izuzela obavezu provođenja ispitivanja lijeka u podskupinama pedijatrijske populacije koja je mlađa od 2 godine (vidjeti poglavlje 4.2 za informacije o upotrebi kod djece).

## **5.2 Farmakokinetičke karakteristike**

### Apsorpcija

Bilastin se brzo apsorpira nakon oralne primjene, a maksimalnu koncentraciju u plazmi postiže nakon 1,3 sata. Nije primijećena akumulacija. Srednja vrijednost bioraspoloživosti bilastina nakon oralne primjene je 61%.

### Distribucija

Ispitivanja *in vitro* i *in vivo* pokazala su da je bilastin supstrat P-glikoproteina (vidjeti poglavlje 4.5. Interakcija sa ketokonazolom ili eritromicinom i Interakcija sa diltiazemom) i OATP-a (vidjeti poglavlje 4.5. Interakcija sa sokom od grejfruta).

Pri terapijskim dozama, 84 do 90% bilastina veže se na proteine plazme.

### Biotransformacija

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

### Eliminacija

U ispitivanju masene ravnoteže provedenom među zdravim odraslim dobrovoljcima, nakon primjene jednokratne doze od 20 mg <sup>14</sup>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 ne metaboliše u značajnoj mjeri kod ljudi. Srednje poluvrijeme eliminacije kod zdravih dobrovoljaca iznosilo je 14,5 sati.

### Linearnost

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

### Bolesnici s oštećenom funkcijom bubrega

Efeti bilastina na bolesnicima sa oštećenom funkcijom bubrega ispitivani su na odraslim osobama.

U ispitivanju na osobama s oštećenom funkcijom bubrega, srednja (SD) AUC<sub>0-∞</sub> je povećana sa 737,4 (±260,8) ngxhr/ml kod ispitanika bez oštećenja (brzina glomerularne filtracije, GFR: > 80 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) do 967,4 (±140,2) ngxhr/ml kod ispitanika sa blagim oštećenjem (GFR: 50-80 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), 1384,2 (±263,23) ngxhr/ml kod ispitanika sa umjerenim oštećenjem (GFR: 30 - <50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), i 1708,5 (±699,0) ngxhr/ml kod ispitanika sa teškim oštećenjem (GFR: < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Srednje (SD) poluvrijeme bilastina iznosilo je 9,3 h (± 2,8) kod ispitanika s urednom funkcijom bubrega, 15,1 h (± 7,7) kod ispitanika s blago oštećenom funkcijom, 10,5 h (± 2,3) kod ispitanika s umjerenom oštećenom funkcijom, te 18,4 h (± 11,4) kod onih s teško oštećenom funkcijom bubrega. Izlučivanje bilastina u urin je bilo potpuno nakon 48 do 72 sata kod svih ispitanika. Ne očekuje se da te farmakokinetičke promjene imaju klinički značajan efekat na sigurnost primjene bilastina, jer su njegove vrijednosti u plazmi bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega i dalje unutar sigurnosnog raspona za bilastin.

### Bolesnici s oštećenom funkcijom jetre

Nema farmakokinetičkih podataka za bolesnike s oštećenom funkcijom jetre. Bilastin se kod ljudi ne metabolizira. Obzirom da rezultati ispitivanja na osobama 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 imaju klinički značajan uticaj na farmakokinetiku bilastina.

#### Pedijatrijska populacija

Farmakokinetički podaci za djecu su dobijeni iz faze II farmakokinetičkog ispitivanja koje je uključivalo 31 dijete starosne dobi od 4 do 11 godina sa alergijskim rinokonjunktivitisom ili hroničnom urtikarijom, liječeni oralnim disperzibilnim tabletama bilastina u dozi od 10 mg jednom dnevno. Farmakokinetička analiza podataka o koncentraciji u plazmi je pokazala da je pedijatrijska doza bilastina od 10 mg jednom dnevno rezultirala sistemskoj izloženosti jednakoj onoj kod odraslih i adolescenata koji su primali bilastin u dozi od 20 mg, gdje je srednja AUC vrijednost iznosila 1014 ng\*sat/ml za djecu starosne dobi od 6 do 11 godina. Ovi su rezultati bili uveliko ispod sigurnosnog praga određenog na osnovu podataka o dnevnim dozama od 80 mg kod odraslih u skladu sa sigurnosnim profilom lijeka.

Rezultati su potvrdili da je bilastin u dozi od 10 mg, oralno i jednom dnevno, adekvatna terapijska doza za pedijatrijsku populaciju starosne dobi od 6 do 11 godina, sa tjelesnom težinom od najmanje 20 kg.

### **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Neklinički podaci o bilastinu, koji se zasnivaju na konvencionalnim studijama sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljene doze, genotoksičnosti i kancerogenom potencijalu, ne ukazuju na poseban rizik za ljude.

U ispitivanjima reproduktivne toksičnosti, efekti bilastina na plod (gubici prije i nakon implantacije kod štakora i nepotpuno okoštavanje kostiju lobanje, grudne kosti i udova kod zečeva) uočeni su samo pri toksičnim dozama za majku. Nivo izloženosti pri kome nije bilo povećanja učestalosti ispoljavanja ili težine neželjenih dejstava (NOAEL) veći je 30 puta od terapijske doze za primjenu kod ljudi.

U laktacijskoj studiji, bilastin je pronađen u mlijeku majke štakora nakon primjene jedne oralne doze (20 mg/kg). Koncentracije bilastina u mlijeku su iznosile polovinu koncentracije u plazmi majke. Relevantnost ovih rezultata po ljude nije poznata.

U ispitivanju plodnosti na štakorima, bilastin primijenjen u oralnim dozama do 1000 mg/kg/dan nije imao uticaja na ženske niti na muške reproduktivne organe. Nije bilo uticaja na indekse parenja, plodnosti ni trudnoće.

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

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Spisak pomoćnih supstanci**

Manitol (E421)

Kroskarmeloza- natrij

Natrij stearil fumarat

Sukraloza (E955)

Aroma crnog grožđa (glavni sastojci: guma arabika, etil butirat, triacetin, metil-antranilat, etanol, d-limonene, linalul)

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

### **6.3 Rok trajanja**

5 godina

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

Čuvati na temperaturi do 30°C.

### **6.5 Vrsta i sadržaj unutrašnjeg pakovanja**

Xados® 10 mg oralne disperzibilne tablete su pakovane u OPA/Al/PVC//Al blister.

Svaki blister sadrži 10 oralnih disperzibilnih tableta. Blisteri su pakovani u kartonske kutije.

Veličina pakovanja: 10 oralnih disperzibilnih tableta.

### **6.6 Uputstva za upotrebu i rukovanje i posebne mjere za uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materijala koji potiču od lijeka**

Neiskorišten lijek ili otpadni materijal treba ukloniti u skladu sa lokalnim propisima.

### **6.7 Režim izdavanja**

Lijek se izdaje uz ljekarski recept.

**7. NOSITELJ DOZVOLE ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET I PROIZVOĐAČ**

**Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet**

Berlin Chemie/Menarini BH d.o.o

Hasana Brkića 2/II

71 000 Sarajevo

Bosna i Hercegovina

**Proizvođač (administrativno sjedište)**

Berlin-Chemie AG

Glienicker Weg 125

12489 Berlin

Njemačka

**Proizvođač gotovog lijeka (mjesto puštanja lijeka u promet)**

A. Menarini Manufacturing Logistics and Services S.r.l. (AMMLS L'Aquila)

Via Campo di Pile,

67100 L'Aquila (AQ)

Italija

**8. BROJ I DATUM RJEŠENJA O DOZVOLI ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET**

Xados, oralna disperzibilna tableta, 10 mg/1 tableta: 04-07.3-1-8274/18 od 30.04.2020. godine

**9. DATUM REVIZIJE SAŽETKA KARAKTERISTIKA LIJEKA**

11.03.2024.godine