

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. IME LIJEKA

Actine, 20 mg, tablete

INN: bilastin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta sadrži 20 mg bilastina.

Za listu svih pomoćnih supstanci, vidjeti odjeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

Actine 20 mg tablete

Bijele do skoro bijele tablete ovalnog oblika, bikonveksne, neobložene tablete sa utisnutim oznakama „M“ & „B“ sa obje strane podione linije i ravne na drugoj strani.

Podiona linija služi samo da olakša lomljenje tablete radi lakšeg gutanja, a ne zbog podjele na jednake doze.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Simptomatska terapija alergijskog rinokonjunktivitisa (sezonskog i perenijalnog) i urtikarije. Lijek Actine je indikovano za primjenu kod odraslih osoba i adolescenata (uzrasta 12 godina i stariji).

4.2. Doziranje i način primjene

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 prije ili 2 sata poslije unosa hrane ili voćnog soka (vidjeti odjeljak 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 (vidjeti odjeljke 5.1 i 5.2).

Oštećenje funkcije bubrega

Studije sprovedene na odraslim ispitanicima u posebnim rizičnim grupama (pacijenti sa oštećenjem funkcije bubrega) ukazuju da nije potrebno prilagođavanje doze bilastina kod odraslih osoba (vidjeti odjeljak 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

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

Pedijatrijska populacija

- Djeca od 6 do 11 godina sa tjelesnom masom najmanje 20 kg:

Lijek Actine nije pogodan za primjenu kod djece mlađe od 12 godina. Međutim, drugi farmaceutski oblici bilastina (10 mg orodisperzibilne tablete i 2,5 mg/mL rastvor za oralnu primjenu) su odgovarajući za djecu između 6 i 11 godina.

- Djeca mlađa od 6 godina sa tjelesnom masom ispod 20 kg:

Trenutno dostupni podaci opisani su u odjeljcima 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.

Bezbiječnost i efikasnost bilastina kod djece sa oštećenom funkcijom bubrega i jetre nisu utvrđeni.

Način primjene

Oralna primjena.

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

4.3. Kontraindikacije

Preosjetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odjeljku 6.1.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi lijeka

Pedijatrijska populacija

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

Kod pacijenata sa umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije bubrega, istovremena primjena 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 izbjegavati istovremenu primjenu bilastina i inhibitora P-glikoproteina kod pacijenata sa umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije bubrega.

Lijek ACTINE sadrži natrijum

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrijuma po tableti, odnosno suštinski je bez natrijuma.

4.5. Interakcije sa drugim lijekovima 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 primjene.

Interakcija sa sokom od grejpfruta

Istovremena primjena 20 mg bilastina i soka od grejpfruta umanjuje bioraspoloživost bilastina za 30%. Ovaj efekat se može očekivati i kod drugih voćnih sokova. Step en smanjenja bioraspoloživosti može varirati u zavisnosti od proizvođača i voća. Mehanizam ove interakcije je inhibicija OATP1A2, transportnog sistema čiji je supstrat bilastin (vidjeti odjeljak 5.2). Lijekovi 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 primjena 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 promjene se objašnjavaju interakcijom sa intestinalnim efluks transporterima, jer bilastin predstavlja supstrat za P-gp i ne metaboliše se (vidjeti odjeljak 5.2). Ove promjene ne utiču na bezbjednosni profil bilastina i ketokonazola, odnosno eritromicina. Ostali lijekovi koji su supstrati ili inhibitori P-gp, kao što je ciklosporin, mogu imati potencijal da povećaju koncentracije bilastina u plazmi.

Interakcija sa diltiazemom

Istovremena primjena 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 (vidjeti odjeljak 5.2) i ne utiče na bezbjednosni 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 primjena 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 lijekova, hrane ili voćnih sokova kod djece, neophodno je uzeti u obzir rezultate ispitivanja interakcija na odraslim osobama pri propisivanju bilastina kod djece. Ne postoje klinički podaci kod djece koji definišu da li promjene PIK-a ili $C_{\max}$ usled interakcija utiču na bezbjednosni profil bilastina.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka ili su podaci o primjeni bilastina kod trudnica ograničeni. Studije na životinjama ne ukazuju na direktna ili indirektna štetna dejstva u pogledu reproduktivne toksičnosti, porođaja ili postnatalnog razvoja (vidjeti odjeljak 5.3). Kao mjera opreza, preporučuje se da se izbjegava primjena lijeka Actine tokom trudnoće.

Dojenje

Izlučivanje bilastina u majčino mlijeko nije ispitivano kod ljudi. Dostupni farmakokinetički podaci dobijeni ispitivanjima na životinjama pokazuju da se bilastin izlučuje u mlijeko (vidjeti odjeljak 5.3). Odluka o tome da li da se nastavi/prekine dojenje ili da se prekine/odloži terapija lijekom Actine mora se donijeti uzimajući u obzir korist od dojenja za dijete i korist od terapije bilastinom za majku.

Plodnost

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

4.7. Uticaj lijeka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

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

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak bezbjednosnog profila kod odraslih i adolescenata

Incidenca neželjenih događaja kod odraslih pacijenata i adolescenata sa alergijskim rinokonjunktivitisom ili hroničnom idiopatskom urtikarijom, a koji su liječeni 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 liječenih 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 najvjerovatnije 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 $< 1/100$)

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

veoma rijetko ($< 1/10000$)

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

Rijetke, veoma rijetke 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 mediastinalni poremećaji				
povremeno	dispneja	2 (0,12%)	2 (0,08%)	0 (0,0%)
	nelagodnost u nosu	2 (0,12%)	2 (0,08%)	0 (0,0%)
	suva sluzokoža nosa	3 (0,18%)	6 (0,24%)	4 (0,29%)
Gastrointestinalni poremećaji				
povremeno	bol u gornjem dijelu 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 mjestu primjene				

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 vrijednost gama glutamiltransferaze	7 (0,41%)	8 (0,32%)	2 (0,15%)
	povećana vrijednost alanin aminotransferaze	5 (0,30%)	5 (0,20%)	3 (0,22%)
	povećana vrijednost aspartat aminotransferaze	3 (0,18%)	3 (0,12%)	3 (0,22%)
	povećana vrijednost kreatinina u krvi	2 (0,12%)	2 (0,08%)	0 (0,0%)
	povećana vrijednost triglicerida u krvi	2 (0,12%)	2 (0,08%)	3 (0,22%)
	povećanje tjelesne mase	8 (0,47%)	12 (0,48%)	2 (0,15%)

Nepoznata učestalost (ne može se procijeniti na osnovu dostupnih podataka):

palpitacije, tahikardija, reakcije preosjetljivosti (kao što su anafilaksa, angioedem, dispneja, osip, lokalizovani edemi/lokalna oticanja i eritem) i povraćanje bile su uočene nakon stavljanja lijeka u promet.

Opis odabranih neželjenih reakcija kod odraslih i adolescenata

Somnolencija, glavobolja, vrtoglavica i zamor su zabilježeni 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 bezbjednosni profil koji je utvrđen tokom kliničkog razvoja.

Sažetak bezbjednosnog 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. nedelnoj kontrolisanoj kliničkoj studiji, procenat djece (uzrasta od 2 do 11 godina) koja su prijavila neželjene događaje nakon primjene 10 mg bilastina za liječenje 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. djeteta (uzrasta od 2 do 11 godina) koji su primali bilastin (u formulaciji orodisperzibilne tablete) tokom kliničkih studija (#260 djece je uključeno u kliničke studije bezbijednosti, dok je 31. dijete 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 primali placebo.

Tabelarni sažetak neželjenih reakcija u pedijatrijskoj populaciji

Neželjeni događaji vjerovatno povezani sa primjenom bilastina i koji su prijavljeni kod više od 0,1% djece (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 $< 1/100$)

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

veoma rijetko ($< 1/10000$)

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

Rijetke, veoma rijetke 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	vrtohlavica	1 (0,3%)	0 (0,0%)
	gubitak svijesti	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 predjelu 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 mjestu primjene			
povremeno	zamor	2 (0,7%)	0 (0,0%)

260. djece je uključeno u kliničke studije bezbijednosti, dok je 31 dijete uključeno u farmakokinetičke studije

Opis odabranih neželjenih reakcija u pedijatrijskoj populaciji

Glavobolja, bol u abdomenu, alergijski konjunktivitis i rinitis su zabilježeni kako kod djece koja su primala 10 mg bilastina tako i kod djece 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 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 bezbijednosnom 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 bezbijednosnog 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 Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se može naći na internet adresi Agencije za lijekove: 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).

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 primjene 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 bila dva puta veća 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 procjena 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 djece.

U slučaju predoziranja, savjetuje se simptomatska i suportivna terapija.

Ne postoji specifičan antidot za bilastin.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: antihistaminici za sistemsku primjenu; ostali antihistaminici za sistemsku primjenu.

Mehanizam dejstva

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

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

Klinička efikasnost i bezbijednost

U kliničkim studijama koje su sprovedene na odraslima i adolescentima sa alergijskim rinokonjunktivitisom (sezonskim i perenijalnim), 20 mg bilastina primijenjenog 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. Primjena bilastina je dovela do efikasne kontrole simptoma tokom 24 sata.

U dvije kliničke studije koje su sprovedene kod pacijenata sa hroničnom idiopatskom urtikarijom, 20 mg bilastina primijenjenog 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 primijećena 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 primjeni 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, bezbijednosni 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 bezbijednosti u odnosu na mlađe pacijente. Postmarketinška studija na 146 starijih pacijenata nije pokazala razlike u bezbijednosnom 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 slijepim ispitivanjima kod alergijskog rinokonjunktivitisa). Drugih 116 adolescentnih ispitanika je randomizovano u dvije grupe: aktivni komparatori ili placebo. Nisu primijećene razlike u pogledu efikasnosti i bezbijednosti između grupe odraslih osoba i adolescenata.

Prema smjernicama, dokazana efikasnost kod odraslih i adolescenata se može ekstrapolisati na pedijatrijsku populaciju, jer je sistemska izloženost nakon primjene 10 mg bilastina kod djece uzrasta od 6 do 11 godina sa tjelesnom masom od najmanje 20 kg, jednaka sistemskoj izloženosti nakon primjene 20 mg bilastina kod odraslih (vidjeti odjeljak 5.2). Ekstrapolacija podataka sa odraslih na adolescente je moguća za ovaj lijek jer je patofiziologija alergijskog rinokonjunktivitisa i urtikarije ista za sve uzrasne grupe.

U 12. nedeljnoj kontrolisanoj kliničkoj studiji sa djecom uzrasta od 2 do 11 godina (ukupno 509 djece, 260 liječeno 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, bezbijednosni 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, obje 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 djece uzrasta od 2 do 11 godina, nisu zabilježene značajne razlike QTc intervala nakon primjene 10 mg bilastina dnevno, u poređenju sa placebom. Upitnici o kvalitetu života namijenjeni djeci sa alergijskim rinokonjunktivitisom ili hroničnom urtikarijom su pokazali poboljšanje rezultata nakon 12 nedelja bez statistički značajne razlike između bilastina i placeba. Ukupna populacija od 509 djece obuhvatala je 479 ispitanika sa alergijskim rinokonjunktivitisom i 30 ispitanika sa dijagnostikovanom hroničnom urtikarijom. 260 djece je primilo bilastin, 252 (96,9%) za alergijski rinokonjunktivitis i 8 (3,1%) za hroničnu urtikariju. S druge strane, 249 djece je primilo placebo, 227 (91,2%) za alergijski rinokonjunktivitis i 22 (8,8%) za hroničnu urtikariju.

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

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija

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

Distribucija

Studije sprovedene *in vitro* i *in vivo* pokazale su da je bilastin supstrat P-gp (vidjeti odjeljak 4.5 „Interakcije sa ketokonazolom, eritromicinom i diltiazemom”) i OATP (vidjeti odjeljak 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 procijenjenom $IC_{50} \geq 300$ mikromola, što je mnogo više nego procijenjena 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 primjene pojedinačne doze od 20 mg ^{14}C -bilastina, skoro 95% primijenjene doze je detektovano u urinu (28,3%) i fecesu (66,5%) kao nepromijenjen bilastin. Ovo potvrđuje da se bilastin ne metaboliše u značajnoj mjeri kod ljudi. Srednje poluvrijeme eliminacije kod zdravih dobrovoljaca je bilo približno 14,5 h.

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 vrijednost ($\pm$ SD) $PIK_{0-\infty}$ 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 umjerenim 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) poluvrijeme 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 umjerenim 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 promjene imaju klinički značajan uticaj na bezbjednost bilastina, jer su vrijednosti bilastina u plazmi kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega i dalje u granicama bezbjednih.

Oštećenje funkcije jetre

Nema podataka o farmakokinetici kod ispitanika sa oštećenjem funkcije jetre. Bilastin se kod ljudi ne metaboliše. Budući da rezultati studija kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega ukazuju na to da je eliminacija lijeka putem bubrega glavni put eliminacije, očekuje se da je izlučivanje putem žuči samo neznatno uključeno u eliminaciju bilastina. Ne očekuje se da promjene 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 lijek.

Farmakokinetički podaci kod djece su prikupljeni u fazi II farmakokinetičke studije koja je uključila 31 djeteta 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 djece uzrasta od 6 do 11 godina srednja vrijednost PIK-a iznosila je 1014 nanograma* x h/mL. Ovi rezultati su bili značajno ispod bezbjednosne granice na osnovu podataka baziranih na primjeni 80 mg jednom dnevno kod odraslih i u skladu su sa utvrđenim bezbjednosnim profilom lijeka. Ovi rezultati su potvrdili izbor 10 mg bilastina jednom dnevno kao odgovarajuće terapijske doze za pedijatrijsku populaciju uzrasta od 6 do 11 godina sa tjelesnom masom od najmanje 20 kg.

5.3. Pretklinički podaci o bezbjednosti lijeka

Pretklinički podaci dobijeni na osnovu konvencionalnih studija bezbjednosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti i karcinogenog potencijala, ne ukazuju na posebne rizike pri primjeni bilastina kod ljudi.

U studijama reproduktivne toksičnosti, uticaj bilastina na fetus (prije i postimplantacioni gubitak kod pacova i nekompletna osifikacija kostiju lobanje, grudne kosti i udova kod kunića) bili su primijećeni samo pri primjeni toksičnih doza za majku.

Nivo izloženosti lijeku pri kome nije bilo povećanja učestalosti ispoljavanja ili težine neželjenih dejstava (NOAEL) veći je 30 puta od terapijske doze za primjenu kod ljudi.

U ispitivanju o dojenju, bilastin je identifikovan u mlijeku pacova u laktaciji kojima je primijenjena pojedinačna oralna doza (20 mg/kg). Koncentracije bilastina u mlijeku 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 lijeka utvrđivana autoradiografijom, bilastin se ne akumulira u CNS-u.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Celuloza, mikrokristalna
Natrijum skrob glikolat tip A (iz krompira)
Silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni
Magnezijum-stearat

6.2. Inkompatibilnost

Nije primjenljivo.

6.3. Rok upotrebe

2 godine.

6.4. Posebne mjere opreza pri čuvanju

Čuvati na temperaturi do 25°C.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje lijeka je OPA/Al/PVC/Al blister.
Actine tablete su dostupne u pakovanjima koja sadrže 10 ili 30 tableta.

6.6. Posebne mjere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primjene lijeka (i druga uputstva za rukovanje lijekom)

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

7. NAZIV I ADRESA PROIZVOĐAČA (administrativno sjedište)

MSN Labs Europe Limited
KW20A Corradino Park
Paola PLA 3000, Malta

Proizvođač gotovog lijeka (mjesto puštanja lijeka u promet)

MSN Labs Europe Ltd.
KW20A Corradino Park
Paola PLA 3000, Malta
i
Pharmadox Healthcare Ltd.
KW20A Kordin Industrial Park
Paola PLA 3000, Malta

8. NAZIV I ADRESA NOSIOCA DOZVOLE ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

PharmaS d.o.o. Sarajevo
Maršala Tita br. 2,
71000 Sarajevo, BiH

9. BROJ I DATUM DOZVOLE ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Actine 20 mg tableta, 10 tableta u kutiji: 04-07.3-1-3555/24 od 06.03.2025. godine.

Actine 20 mg tableta, 30 tableta u kutiji: 04-07.3-1-3536/24 od 06.03.2025. godine.