

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Clabilla Gem, 20 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki zawiera 20 mg bilastyny.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka.

Tabletka barwy białej do prawie białej, owalna, obustronnie wypukła, z wytłoczonym oznakowaniem „Y41” po jednej stronie i z linią podziału* po drugiej stronie (długość 10 mm, szerokość 5 mm).

*Linia podziału na tabletkę ułatwia tylko jej przełamanie, w celu łatwiejszego połknięcia, a nie podział na równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Objawowe leczenie alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa i spojówek (sezonowego i całorocznego) oraz pokrzywki. Produkt leczniczy Clabilla Gem jest wskazany do stosowania u dorosłych i młodzieży (w wieku 12 lat i powyżej).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli i młodzież (w wieku 12 lat i powyżej)

20 mg bilastyny (1 tabletki) raz na dobę w celu złagodzenia objawów alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa i spojówek (sezonowego i całorocznego) oraz pokrzywki.

Tabletkę należy przyjmować godzinę przed lub dwie godziny po posiłku lub spożyciu soku owocowego (patrz punkt 4.5).

Czas trwania leczenia

W przypadku alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa i spojówek czas leczenia powinien być ograniczony do okresu ekspozycji na alergen. W przypadku sezonowego alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa leczenie można przerwać po ustąpieniu objawów i wznowić po ich ponownym wystąpieniu. W całorocznym alergicznym zapaleniu błony śluzowej nosa leczenie ciągłe można zaproponować pacjentom podczas okresów ekspozycji na alergen. Czas leczenia pokrzywki zależy od rodzaju, czasu trwania i jej przebiegu.

Specjalne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku

Nie jest konieczne dostosowanie dawkowania u pacjentów w podeszłym wieku (patrz punkty 5.1 i 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

Badania przeprowadzone u dorosłych, w grupach szczególnego ryzyka (pacjenci z zaburzeniami czynności nerek) wskazują, że nie jest konieczne dostosowanie dawkowania bilastyny u dorosłych (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Brak badań klinicznych u dorosłych pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Niemniej jednak, ponieważ bilastyna nie jest metabolizowana i jest wydalana w postaci niezmienionej w moczu i kale, nie uważa się, że zaburzenia czynności wątroby mają wpływ na zwiększenie ogólnoustrojowego narażenia powyżej marginesu bezpieczeństwa u dorosłych pacjentów. Dlatego nie jest konieczne dostosowywanie dawkowania u dorosłych pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

– Dzieci w wieku od 6 do 11 lat o masie ciała co najmniej 20 kg

W tej populacji właściwe jest stosowanie bilastyny w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej o mocy 10 mg i bilastyny w postaci roztworu doustnego o mocy 2,5 mg/mL.

– Dzieci w wieku poniżej 6 lat i o masie ciała poniżej 20 kg

Aktualne dane przedstawiono w punkcie 4.4, 4.8, 5.1 i 5.2, ale brak zaleceń dotyczących dawkowania. W związku z tym bilastyny nie należy stosować w tej grupie wiekowej.

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności bilastyny u dzieci z zaburzeniami czynności nerek i wątroby.

Sposób podawania

Podanie doustne.

Tabletkę należy połknąć w całości, popijając wodą. Zaleca się przyjmować dobową dawkę jednorazowo.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Dzieci i młodzież

Nie ustalono skuteczności i bezpieczeństwa stosowania bilastyny u dzieci w wieku poniżej 2 lat, a u dzieci w wieku od 2 do 5 lat dane kliniczne są ograniczone, dlatego nie należy stosować bilastyny w tych grupach wiekowych.

U pacjentów z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością nerek podawanie bilastyny jednocześnie z inhibitorami glikoproteiny P (takimi jak np. ketokonazol, erytromycyna, cyklosporyna, rytonawir lub diltiazem) może zwiększać stężenie bilastyny w osoczu, a tym samym zwiększać ryzyko działań niepożądanych bilastyny. Dlatego u pacjentów z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością nerek należy unikać podawania bilastyny jednocześnie z inhibitorami glikoproteiny P.

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych, a ich wyniki przedstawiono poniżej.

Interakcje z pokarmem: pokarm znacząco zmniejsza dostępność biologiczną bilastyny po podaniu doustnym o 30%.

Interakcje z sokiem grejpfrutowym: jednoczesne spożycie 20 mg bilastyny i soku grejpfrutowego zmniejsza dostępność biologiczną bilastyny o 30%. Efekt ten może dotyczyć innych soków owocowych. Stopień zmniejszenia biodostępności może różnić się w zależności od producenta i owoców. Mechanizmem tej interakcji jest zahamowanie polipeptydu OATP1A2, transportera wychwytu, dla którego substratem jest bilastyna (patrz punkt 5.2). Produkty lecznicze, które są substratami lub inhibitorami OATP1A2, takie jak rytonawir i ryfampicyna, mogą podobnie zmniejszać stężenia bilastyny w osoczu.

Interakcje z ketokonazolem lub erytromycyną: jednoczesne zastosowanie 20 mg bilastyny raz na dobę i 400 mg ketokonazolu raz na dobę lub 500 mg erytromycyny trzy razy na dobę zwiększa dwukrotnie ekspozycję ogólnoustrojową (AUC) oraz dwu-trzykrotnie maksymalne stężenie (C_{max}). Zmiany te można wyjaśnić interakcją z jelitowym wpływem transporterów, ponieważ bilastyna jest substratem dla glikoproteiny P i nie jest metabolizowana (patrz punkt 5.2). Zmiany te nie wydają się wpływać na profil bezpieczeństwa odpowiednio bilastyny i ketokonazolu ani erytromycyny. Inne produkty lecznicze, będące substratami lub inhibitorami glikoproteiny P, takie jak cyklosporyna, mogą zwiększać stężenie bilastyny w osoczu.

Interakcje z diltiazemem: jednoczesne zastosowanie 20 mg bilastyny raz na dobę i 60 mg diltiazemu raz na dobę zwiększa maksymalne stężenie bilastyny (C_{max}) o 50%. Efekt ten można wyjaśnić interakcją z jelitowym wpływem transporterów (patrz punkt 5.2) i nie wydaje się wpływać na profil bezpieczeństwa bilastyny.

Interakcje z alkoholem: sprawność psychomotoryczna po jednoczesnym spożyciu alkoholu i 20 mg bilastyny raz na dobę była podobna do obserwowanej po przyjęciu alkoholu i placebo.

Interakcje z lorazepamem: jednoczesne zastosowanie 20 mg bilastyny raz na dobę i 3 mg lorazepamu raz na dobę przez 8 dni nie nasiliło depresyjnego wpływu lorazepamu na ośrodkowy układ nerwowy.

Dzieci i młodzież

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych. Ponieważ brak jest doświadczenia klinicznego u dzieci dotyczącego interakcji bilastyny z innymi produktami leczniczymi, pokarmem i sokami owocowymi, przy przepisywaniu bilastyny dzieciom należy wziąć pod uwagę wyniki uzyskane w badaniach dotyczących interakcji u dorosłych. Brak danych klinicznych u dzieci, aby stwierdzić, czy zmiany AUC lub C_{max} z powodu interakcji wpływają na profil bezpieczeństwa bilastyny.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak lub dostępne są nieliczne dane dotyczące stosowania bilastyny u kobiet w ciąży. Badania przeprowadzane na zwierzętach nie wykazują bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego działania w odniesieniu do toksycznego wpływu na rozród, przebieg porodu czy rozwój pourodzeniowy (patrz punkt 5.3). W celu zachowania środków ostrożności zaleca się unikać stosowania produktu Clabilla Gem podczas ciąży.

Karmienie piersią

Nie badano u ludzi wydzielania bilastyny do mleka. Dostępne dane farmakokinetyczne u zwierząt wykazały wydzielanie bilastyny do mleka (patrz punkt 5.3). Należy podjąć decyzję, czy kontynuować lub przerwać karmienie piersią lub przerwać leczenie produktem leczniczym Clabilla Gem, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści dla matki wynikające z leczenia bilastyną.

Płodność

Brak lub dostępne są nieliczne dane kliniczne. Badania na szczurach nie wykazały niekorzystnego wpływu na płodność (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Badanie z udziałem osób dorosłych w celu oceny wpływu bilastyny na zdolność prowadzenia pojazdów, wykazało że przyjmowanie bilastyny w dawce 20 mg nie wpływa na zdolność prowadzenia pojazdów. Niemniej jednak indywidualna reakcja na leczenie może być różna, dlatego należy poradzić pacjentom, aby nie prowadzili pojazdów ani nie obsługiwali maszyn do momentu sprawdzenia swojej reakcji na bilastynę.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa u pacjentów dorosłych i młodzieży

Częstość działań niepożądanych u pacjentów dorosłych i młodzieży z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i spojówek lub przewlekłą idiopatyczną pokrzywką, przyjmujących bilastynę w dawce 20 mg w badaniach klinicznych była porównywalna z częstością działań niepożądanych u pacjentów przyjmujących placebo (12,7% w porównaniu do 12,8%).

Badania kliniczne II i III fazy wykonywane w trakcie klinicznych badań rozwojowych obejmowały 2525 pacjentów dorosłych i młodzieży leczonych bilastyną w różnych dawkach, z których 1697 przyjęło bilastynę w dawce 20 mg. W tych badaniach 1362 pacjentów przyjęło placebo. Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych przez pacjentów przyjmujących bilastynę w dawce 20 mg we wskazaniu alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa i spojówek oraz przewlekłej idiopatycznej pokrzywki należały bóle głowy, senność, zawroty głowy i zmęczenie. Te działania niepożądane występowały z podobną częstotliwością u pacjentów przyjmujących placebo.

Tabelaryczne podsumowanie działań niepożądanych u pacjentów dorosłych i młodzieży

Działania niepożądane co najmniej prawdopodobnie związane z przyjmowaniem bilastyny i zgłaszane przez ponad 0,1% pacjentów przyjmujących bilastynę w dawce 20 mg w trakcie badań klinicznych (N = 1697) przedstawiono w poniższej tabeli.

Częstości występowania sklasyfikowano jak poniżej:

Bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$); nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W tabeli nie uwzględniono działań niepożądanych występujących rzadko, bardzo rzadko i o nieznanym częstości występowania.

Klasyfikacja układów i narządów		Bilastyna 20 mg N=1697	Bilastyna niezależnie od dawki N=2525	Placebo N=1362
Częstość	Działanie niepożądane			
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze				
Niezbyt często	Opryszczka twarzy	2 (0,12%)	2 (0,08%)	0 (0,0%)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania				

Niezbyt często	Zwiększenie łaknienia	10 (0,59%)	11 (0,44%)	7 (0,51%)
Zaburzenia psychiczne				
Niezbyt często	Lęk	6 (0,35%)	8 (0,32%)	0 (0,0%)
	Bezsenność	2 (0,12%)	4 (0,16%)	0 (0,0%)
Zaburzenia układu nerwowego				
Często	Senność	52 (3,06%)	82 (3,25%)	39 (2,86%)
	Ból głowy	68 (4,01%)	90 (3,56%)	46 (3,38%)
Niezbyt często	Zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego	14 (0,83%)	23 (0,91%)	8 (0,59%)
Zaburzenia ucha i błędnika				
Niezbyt często	Szumy uszne	2 (0,12%)	2 (0,08%)	0 (0,0%)
	Zawroty głowy pochodzenia obwodowego	3 (0,18%)	3 (0,12%)	0 (0,0%)
Zaburzenia serca				
Niezbyt często	Blok prawej odnogi pęczka Hisa	4 (0,24%)	5 (0,20%)	3 (0,22%)
	Arytmia zatokowa	5 (0,30%)	5 (0,20%)	1 (0,07%)
	Wydłużenie odstępu QT w elektrokardiogramie	9 (0,53%)	10 (0,40%)	5 (0,37%)
	Inne nieprawidłowości w zapisie EKG	7 (0,41%)	11 (0,44%)	2 (0,15%)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia				
Niezbyt często	Duszność	2 (0,12%)	2 (0,08%)	0 (0,0%)
	Uczucie dyskomfortu w nosie	2 (0,12%)	2 (0,08%)	0 (0,0%)
	Uczucie suchości w nosie	3 (0,18%)	6 (0,24%)	4 (0,29%)
Zaburzenia żołądka i jelit				
Niezbyt często	Ból w nadbrzuszu	11 (0,65%)	14 (0,55%)	6 (0,44%)
	Ból brzucha	5 (0,30%)	5 (0,20%)	4 (0,29%)
	Nudności	7 (0,41%)	10 (0,40%)	14 (1,03%)
	Dyskomfort w obrębie jamy brzusznej	3 (0,18%)	4 (0,16%)	0 (0,0%)
	Biegunka	4 (0,24%)	6 (0,24%)	3 (0,22%)
	Suchość w jamie ustnej	2 (0,12%)	6 (0,24%)	5 (0,37%)
	Niestrawność	2 (0,12%)	4 (0,16%)	4 (0,29%)
	Zapalenie błony śluzowej żołądka	4 (0,24%)	4 (0,16%)	0 (0,0%)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej				
Niezbyt często	Świąd	2 (0,12%)	4 (0,16%)	2 (0,15%)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania				
Niezbyt często	Zmęczenie	14 (0,83%)	19 (0,75%)	18 (1,32%)
	Wzmoczone pragnienie	3 (0,18%)	4 (0,16%)	1 (0,07%)
	Nasilenie dotychczasowych objawów	2 (0,12%)	2 (0,08%)	1 (0,07%)
	Gorączka	2 (0,12%)	3 (0,12%)	1 (0,07%)

	Oslabienie	3 (0,18%)	4 (0,16%)	5 (0,37%)
Badania diagnostyczne				
Niezbýt często	Zwiększona aktywność gamma-glutamylotransferazy	7 (0,41%)	8 (0,32%)	2 (0,15%)
	Zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej	5 (0,30%)	5 (0,20%)	3 (0,22%)
	Zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej	3 (0,18%)	3 (0,12%)	3 (0,22%)
	Zwiększone stężenia kreatyniny w krwi	2 (0,12%)	2 (0,08%)	0 (0,0%)
	Zwiększone stężenia trójglicerydów w krwi	2 (0,12%)	2 (0,08%)	3 (0,22%)
	Zwiększenie masy ciała	8 (0,47%)	12 (0,48%)	2 (0,15%)

Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych): kołatanie serca, częstoskurcz, reakcje nadwrażliwości (np. reakcja anafilaktyczna, obrzęk naczynioruchowy, duszność, wysypka, miejscowy obrzęk i rumień) oraz wymioty obserwowano w okresie po wprowadzeniu do obrotu.

Opis wybranych działań niepożądanych u dorosłych i młodzieży

U pacjentów otrzymujących bilastynę w dawce 20 mg lub placebo zgłaszano: senność, ból głowy, zawroty głowy i zmęczenie. Częstość ich występowania dla bilastyny i placebo wyniosła odpowiednio 3,06% w porównaniu z 2,86% w przypadku senności, 4,01% w porównaniu z 3,38% w przypadku bólu głowy, 0,83% w porównaniu z 0,59% w przypadku zawrotów głowy oraz 0,83% w porównaniu z 1,32% w przypadku zmęczenia.

Informacje zgromadzone w trakcie nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania po wprowadzaniu do obrotu potwierdziły profil bezpieczeństwa obserwowany podczas klinicznych badań rozwojowych.

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa u dzieci i młodzieży

W trakcie klinicznych badań rozwojowych częstość występowania, rodzaj i nasilenie działań niepożądanych u młodzieży (w wieku od 12 do 17 lat) były takie same jak u osób dorosłych. Informacje zebrane w tej populacji (młodzież) w trakcie nadzoru na bezpieczeństwem stosowania po wprowadzaniu do obrotu potwierdziły wyniki badań klinicznych.

Odsetek dzieci (w wieku od 2 do 11 lat) leczonych z powodu alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa i spojówek lub przewlekłej pokrzywki idiopatycznej, które zgłosiły działania niepożądane po przyjęciu bilastyny w dawce 10 mg w 12-tygodniowym kontrolowanym badaniu klinicznym, był porównywalny z odsetkiem pacjentów w grupie przyjmującej placebo (68,5% w porównaniu do 67,5%).

Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych przez 291 dzieci (w wieku od 2 do 11 lat) przyjmujących bilastynę (w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej) w badaniu klinicznym (#260 dzieci biorących udział w badaniu klinicznym dotyczącym bezpieczeństwa stosowania, 31 dzieci biorących udział w badaniu farmakokinetycznym) należały: ból głowy, alergiczne zapalenie spojówek, zapalenie błony śluzowej nosa i ból brzucha. Te same działania niepożądane występowały z podobną częstością u 249 pacjentów przyjmujących placebo.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych u dzieci i młodzieży

Działania niepożądane, których związek z zastosowaniem bilastyny był co najmniej prawdopodobny, zgłoszone u więcej niż 0,1% dzieci (w wieku od 2 do 11 lat) otrzymujących bilastynę w trakcie klinicznych badań rozwojowych zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Częstości występowania sklasyfikowano jak poniżej:

Bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$); nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W tabeli nie uwzględniono działań niepożądanych występujących rzadko, bardzo rzadko i o nieznanym częstości występowania.

Klasyfikacja układów i narządów		Bilastyna 10 mg N=291 [#]	Placebo N=249
Częstość	Działanie niepożądane		
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze			
Często	Zapalenie błony śluzowej nosa	3 (1,0%)	3 (1,2%)
Zaburzenia układu nerwowego			
Często	Ból głowy	6 (2,1%)	3 (1,2%)
Niezbyt często	Zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego	1 (0,3%)	0 (0,0%)
	Utrata świadomości	1 (0,3%)	0 (0,0%)
Zaburzenia oka			
Często	Alergiczne zapalenie spojówek	4 (1,4%)	5 (2,0%)
Niezbyt często	Podrażnienie oka	1 (0,3%)	0 (0,0%)
Zaburzenia żołądka i jelit			
Często	Ból brzucha, ból w nadbrzuszu	3 (1,0%)	3 (1,2%)
Niezbyt często	Biegunka	2 (0,7%)	0 (0,0%)
	Nudności	1 (0,3%)	0 (0,0%)
	Obrzęk warg	1 (0,3%)	0 (0,0%)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			
Niezbyt często	Wyprysk	1 (0,3%)	0 (0,0%)
	Pokrzywka	2 (0,7%)	2 (0,8%)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania			
Niezbyt często	Zmęczenie	2 (0,7%)	0 (0,0%)

[#]260 dzieci biorących udział w badaniu klinicznym dotyczącym bezpieczeństwa stosowania, 31 dzieci biorących udział w badaniu farmakokinetycznym

Opis wybranych działań niepożądanych u dzieci i młodzieży

U dzieci otrzymujących bilastynę w dawce 10 mg lub placebo zgłaszano: ból głowy, ból brzucha, alergiczne zapalenie spojówek i zapalenie błony śluzowej nosa. Częstość ich występowania dla bilastyny i placebo wyniosła odpowiednio 2,1% w porównaniu z 1,2% w przypadku bólu głowy, 1,0% w porównaniu z 1,2% w przypadku bólu brzucha, 1,4% w porównaniu z 2,0% w przypadku alergicznego zapalenia spojówek oraz 1,0% w porównaniu z 1,2% w przypadku zapalenia błony śluzowej nosa.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Informacje dotyczące ostrego przedawkowania bilastyny pochodzą z doświadczeń z badań klinicznych przeprowadzanych w czasie klinicznych badań rozwojowych oraz nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania po wprowadzeniu do obrotu. W badaniach klinicznych po podaniu 26 dorosłym zdrowym ochotnikom bilastyny w dawkach 10-11 krotnie większych niż terapeutyczne (220 mg podane jednorazowo lub 200 mg na dobę przez 7 dni) częstotliwość występowania wymagających leczenia działań niepożądanych była dwukrotnie wyższa niż w przypadku przyjmowania placebo. Najczęściej obserwowane działania niepożądane: zawroty głowy, ból głowy i nudności. Nie zaobserwowano ciężkich działań niepożądanych ani znaczącego wydłużenia odstępu QTc. Informacje zgromadzone w trakcie nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania po wprowadzaniu do obrotu są zgodne ze zgłoszonymi w badaniach klinicznych.

Analiza krytyczna wpływu bilastyny po podaniu wielokrotnym dawki (100 mg x 4 dni) na repolaryzację komórek w trakcie „szczegółowego badania skrzyżowanego odstępu QT/QTc” obejmującego 30 zdrowych, dorosłych ochotników nie wykazała znaczącego wydłużenia odstępu QTc.

Brak jest danych dotyczących przedawkowania u dzieci.

W razie przedawkowania zalecane jest leczenie objawowe i wspomagające. Nie jest znane specyficzne antidotum na bilastynę.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwhistaminowe do stosowania ogólnego, inne leki przeciwhistaminowe do stosowania ogólnego.
Kod ATC R06AX29.

Mechanizm działania

Bilastyna nie wykazuje właściwości uspokajających. Jest długo działającym selektywnym antagonistą obwodowych receptorów H₁, który nie wykazuje powinowactwa do receptorów muskarynowych. Bilastyna hamuje zależne od histaminy powstawanie bąbli oraz zaczerwienienia skóry przez 24 godziny po przyjęciu pojedynczej dawki.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

W badaniach klinicznych z udziałem pacjentów dorosłych i młodzieży z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i spojówek (sezonowym i całorocznym) bilastyna w dawce 20 mg przyjmowana raz na dobę przez 14-28 dni skutecznie łagodziła objawy takie jak kichanie, wydzielina z nosa, uczucie świądu lub zatkania nosa, świąd spojówek, łzawienie i zaczerwienienie oczu. Bilastyna skutecznie kontrolowała objawy przez 24 godziny.

W dwóch badaniach klinicznych obejmujących pacjentów z przewlekłą pokrzywką idiopatyczną, bilastyna w dawce 20 mg przyjmowana raz na dobę przez 28 dni skutecznie łagodziła objawy takie jak intensywność świądu, liczba i rozmiar bąbli oraz dyskomfort pacjenta spowodowanego pokrzywką. U pacjentów tych zaobserwowano poprawę jakości snu i jakości życia.

W badaniach klinicznych dotyczących bilastyny nie zaobserwowano istotnego wydłużenia odstępu QTc ani innych działań na układ sercowo-naczyniowy, nawet po podaniu w dawce 200 mg na dobę (10-krotność dawki klinicznej) 9 pacjentom przez 7 dni, jak również po jednoczesnym podawaniu bilastyny z inhibitorami glikoproteiny P, takimi jak ketokonazol (24 pacjentów) i erytromycyna (24 pacjentów). Dodatkowo przeprowadzono dokładne badanie odstępu QT u 30 ochotników.

W kontrolowanych badaniach klinicznych po zastosowaniu zalecanej dawki 20 mg raz na dobę, profil bezpieczeństwa bilastyny w odniesieniu do ośrodkowego układu nerwowego był podobny do placebo i częstotliwość występowania senności nie różniła się statystycznie od placebo. Bilastyna w dawce do 40 mg raz na dobę w badaniach klinicznych nie wpływała na sprawność psychomotoryczną ani na zdolność prowadzenia pojazdów w trakcie standardowego egzaminu na prawo jazdy.

W badaniach klinicznych II i III fazy nie wykazano różnic skuteczności i bezpieczeństwa stosowania bilastyny u pacjentów w podeszłym wieku (≥ 65 lat) w porównaniu do młodszych pacjentów. Badanie przeprowadzone po wprowadzeniu produktu do obrotu, w którym wzięło udział 146 pacjentów w podeszłym wieku nie wykazało różnic dotyczących profilu bezpieczeństwa w porównaniu do osób dorosłych.

Dzieci i młodzież

Młodzież (w wieku od 12 do 17 lat) brała udział w badaniach rozwojowych na etapie klinicznym. W trakcie badań klinicznych 128 osób otrzymało bilastynę (81 osób z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i spojówek w badaniu z podwójnie ślełą próbą), a kolejne 116 osób zostało przydzielone losowo do grupy otrzymującej lek porównawczy lub placebo. Nie stwierdzono różnicy w skuteczności i bezpieczeństwie stosowania pomiędzy osobami dorosłymi i młodzieżą.

Zgodnie z wytycznymi, udowodnioną skuteczność u osób dorosłych i młodzieży można ekstrapolować na dzieci jeśli zostanie wykazane, że ogólnoustrojowa ekspozycja na bilastynę w dawce 10 mg u dzieci w wieku od 6 do 11 lat o masie ciała co najmniej 20 kg jest równoważna z ekspozycją na bilastynę w dawce 20 mg u dorosłych (patrz punkt 5.2). Ekstrapolacja danych dotyczących dorosłych i młodzieży jest właściwa w przypadku tego produktu leczniczego, ponieważ patofizjologia alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa i spojówek oraz pokrzywki jest taka sama we wszystkich grupach wiekowych.

W dwunastotygodniowym kontrolowanym badaniu klinicznym z udziałem dzieci w wieku od 2 do 11 lat (łącznie 509 dzieci, 260 leczonych bilastyną w dawce 10 mg: 58 w wieku od 2 do <6 lat, 105 w wieku od 6 do <9 lat i 97 w wieku od 9 do <12 lat oraz 249 leczonych placebo: 58 w wieku od 2 do <6 lat, 95 w wieku od 6 do <9 lat i 96 w wieku od 9 do <12 lat), w którym podawano bilastynę w dawce zalecanej dla dzieci 10 mg raz na dobę, profil bezpieczeństwa bilastyny (n=260) był podobny do placebo (n=249), działania niepożądane odnotowano odpowiednio u 5,8% pacjentów przyjmujących bilastynę w dawce 10 mg i u 8,0% pacjentów przyjmujących placebo. Zarówno po podaniu bilastyny w dawce 10 mg, jak i placebo w badaniu odnotowano nieznaczne zmniejszenie wskaźnika senności i sedacji według Paediatric Sleep Questionnaire, z nieistotnymi statystycznie różnicami pomiędzy leczonymi grupami.

U tych dzieci w wieku od 2 do 11 lat nie zaobserwowano istotnych różnic dotyczących odstępu QTc po podaniu 10 mg bilastyny w porównaniu do placebo. Kwestionariusz dotyczący jakości życia przeznaczony dla dzieci z alergicznym zapaleniem spojówek i błony śluzowej nosa lub przewlekłą pokrzywką wykazał ogólną poprawę (według punktów) po 12 tygodniach bez znaczących statystycznie różnic pomiędzy grupami otrzymującymi bilastynę i placebo.

Ogółem 509 dzieci wzięło udział w badaniu: 479 dzieci z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i spojówek oraz 30 dzieci z rozpoznaną przewlekłą pokrzywką. 260 dzieci otrzymywało bilastynę, 252 (96,9%) z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i spojówek oraz 8 (3,1%) z przewlekłą pokrzywką. Analogicznie, 249 dzieci otrzymywało placebo, 227 (91,2%) z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i spojówek oraz 22 (8,8%) z przewlekłą pokrzywką.

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań bilastyny we wszystkich podgrupach populacji dzieci w wieku poniżej 2 lat (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Bilastyna szybko się wchłania po podaniu doustnym, osiąga maksymalne stężenie w osoczu po około 1,3 godziny. Nie zaobserwowano kumulacji bilastyny w organizmie. Średnia wartość biodostępności bilastyny po podaniu dawki doustnej wynosi 61%.

Dystrybucja

Badania *in vitro* i *in vivo* wykazały, że bilastyna jest substratem glikoproteiny P (patrz punkt 4.5 „Interakcje z ketokonazolem, erytromycyną i diltiazemem”) i polipeptydów transportujących aniony organiczne (OATP) (patrz punkt 4.5 „Interakcje z sokiem grejpfrutowym”). Bilastyna nie jest substratem dla innych białek nośnikowych, takich jak BCRP lub transporterów nerkowych OCT2, OAT1 i OAT3. Na podstawie badań *in vitro* nie należy spodziewać się wpływu hamującego bilastyny na następujące białka transportujące w krążeniu ogólnym: glikoproteina P, MRP2, BCRP, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, OATP2B1, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2 i NTCP, ponieważ tylko łagodny wpływ hamujący wykazano w przypadku glikoproteiny P, OATP2B1 i OCT1, z szacunkowym stężeniem hamującym $IC_{50} \geq 300 \mu M$, znacznie wyższym niż obliczone maksymalne stężenie leku (C_{max}) w osoczu, dlatego też te interakcje nie będą klinicznie istotne. Jednak, na podstawie tych wyników nie można wykluczyć hamującego wpływu bilastyny na białka nośnikowe obecne w błonie śluzowej jelit np. glikoproteiny P.

W dawkach terapeutycznych bilastyna wiąże się z białkami osocza w 84-90%.

Metabolizm

W badaniach *in vitro* bilastyna nie indukuje ani nie hamuje aktywności izoenzymów kompleksu CYP450.

Eliminacja

W badaniu bilansu masy przeprowadzonym u zdrowych, dorosłych ochotników, po podaniu jednorazowej dawki 20 mg bilastyny znakowanej węglem ^{14}C , prawie 95% podanej dawki zostało wydalone z moczem (28,3%) i kałem (66,5%) w postaci niezmienionej, co potwierdziło, że bilastyna nie jest istotnie metabolizowana w organizmie człowieka. Średni okres półtrwania w fazie eliminacji u zdrowych ochotników wynosił 14,5 godziny.

Liniowość

Bilastyna wykazuje liniową farmakokinetykę w zakresie badanych dawek (5 do 220 mg) z niewielką zmiennością międzysobniczą.

Zaburzenia czynności nerek

W badaniu z udziałem pacjentów z zaburzeniem czynności nerek średnie odchylenie standardowe pola pod krzywą stężeń $AUC_{0-\infty}$ wzrosło z 737,4 ($\pm 260,8$) ng x godz./mL u pacjentów bez zaburzenia czynności nerek (GFR: > 80 mL/min/1,73 m²) do: 967,4 ($\pm 140,2$) ng x godz./mL u pacjentów z łagodnym zaburzeniem czynności nerek (GFR: 50-80 mL/min/1,73 m²), 1384,2 ($\pm 263,23$) ng x godz./mL u pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek (GFR: 30 - < 50 mL/min/1,73 m²), i 1708,5 ($\pm 699,0$) ng x godz./mL u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (GFR: < 30 mL/min/1,73 m²). Średnie odchylenie standardowe dla czasu półtrwania bilastyny wynosiło 9,3 godz. ($\pm 2,8$) u pacjentów bez zaburzenia czynności nerek, 15,1 godz. ($\pm 7,7$) u pacjentów z łagodnym zaburzeniem czynności nerek, 10,5 godz. ($\pm 2,3$) u pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek i 18,4 godz. ($\pm 11,4$) u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek. Bilastyna została całkowicie wydalona z moczem u wszystkich pacjentów w ciągu 48-72 godzin. Powyższe przemiany farmakokinetyczne nie mają znaczącego wpływu na bezpieczeństwo

stosowania bilastyny, ponieważ stężenia bilastyny w osoczu u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek mieszczą się w bezpiecznym zakresie.

Zaburzenia czynności wątroby

Brak danych farmakokinetycznych u osób z zaburzeniami czynności wątroby. Bilastyna nie jest metabolizowana w organizmie ludzkim. Ponieważ badania u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek wykazały, że bilastyna jest wydalana głównie przez nerki, wydalanie z żółcią stanowi tylko nieznaczną część procesu wydalania bilastyny. Zmiany w czynności wątroby nie wydają się wpływać istotnie na farmakokinetykę bilastyny.

Osoby w podeszłym wieku

Dostępne są nieliczne dane dotyczące farmakokinetyki u osób w wieku powyżej 65 lat. Nie zaobserwowano statystycznie istotnych różnic dotyczących farmakokinetyki u osób w podeszłym wieku powyżej 65 lat w porównaniu z osobami w wieku od 18 do 35 lat.

Dzieci i młodzież

Z powodu braku dostępnych danych farmakokinetycznych u młodzieży w wieku od 12 do 17 lat, w przypadku tego produktu, ekstrapolowanie danych dotyczących osób dorosłych uznano za właściwe.

Dane farmakokinetyczne dotyczące dzieci uzyskano w badaniu farmakokinetycznym fazy II, w którym brało udział 31 dzieci w wieku od 4 do 11 lat z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i spojówek lub przewlekłą pokrzywką, przyjmujących raz na dobę bilastynę w dawce 10 mg w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej. Analiza farmakokinetyczna przedstawiająca rozkład stężenia w osoczu wykazała, że w przypadku bilastyny w dawce 10 mg przeznaczonej dla dzieci podawanej raz na dobę ekspozycja ogólnoustrojowa jest porównywalna do obserwowanej po dawce 20 mg u dorosłych i młodzieży, a średnia wartość AUC wynosi 1014 ng x godz./mL u dzieci w wieku od 6 do 11 lat. Wyniki te były dużo poniżej progu bezpieczeństwa wyznaczonego w oparciu o dane dotyczące podawania 80 mg raz na dobę osobom dorosłym zgodnie z profilem bezpieczeństwa produktu.

Wyniki badań potwierdziły, że dawka 10 mg bilastyny podawana doustnie raz na dobę jest odpowiednią dawką terapeutyczną dla dzieci w wieku od 6 do 11 lat o masie ciała co najmniej 20 kg.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne dotyczące bilastyny wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności i potencjalnego działania rakotwórczego nie ujawniają żadnego szczególnego zagrożenia dla człowieka.

W badaniach toksycznego wpływu na rozród, wpływ bilastyny na płód (przed- i poimplantacyjna strata u szczurów oraz niepełne kostnienie kości czaszki, mostka i kończyn u królików) zaobserwowano tylko po zastosowaniu toksycznych dawek u matek. Poziomy ekspozycji, po których nie obserwuje się działań niepożądanych (ang. NOAELs – no observed adverse effect levels) są wystarczająco większe (ponad 30 razy) od ekspozycji po zalecanej dawce terapeutycznej u ludzi.

W badaniu laktacji bilastynę wykryto w mleku karmiących samic szczurów, którym podano doustnie pojedynczą dawkę (20 mg/kg mc.). Stężenia bilastyny w mleku stanowiły w przybliżeniu połowę stężenia stwierdzanego w osoczu matki. Znaczenie tych wyników dla ludzi nie jest znane.

W badaniu płodności przeprowadzonym na szczurach, bilastyna podawana doustnie w dawkach do 1000 mg/kg mc. na dobę nie miała wpływu na żeńskie ani męskie narządy rozrodcze. Nie wykazano wpływu na łącznie w pary, płodność ani na zachodzenie w ciążę.

Jak zaobserwowano w badaniu dotyczącym dystrybucji, przeprowadzonym na szczurach, z oznaczeniem stężeń leku metodą autoradiografii, bilastyna nie kumuluje się w ośrodkowym układzie nerwowym.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Celuloza mikrokryształiczna
Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)
Krzemionka koloidalna, bezwodna
Magnezu stearynian

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Produkt leczniczy jest pakowany w dwa rodzaje blisterów:

Blister PVC/PVDC/Aluminium:

Blister z folii PVC/PVDC jako warstwy bazowej i gładkiej (bez nadruku) folii aluminiowej jako warstwy pokrywającej, następnie blister pakowany w pudełko tekturowe.

Blister Aluminium/Aluminium:

Wielowarstwowy blister z aluminium formowanego na zimno, który składa się z folii OPA i PVC jako warstwy bazowej oraz gładkiej (bez nadruku) folii aluminiowej jako warstwy pokrywającej, następnie blister pakowany jest w pudełko tekturowe.

Dostępne wielkości opakowań:

10, 20, 30, 40 lub 50 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.
Hvězdova 1716/2b
140 78 Praga 4

Republika Czeska

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO