

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Bellix Allergy, 20 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletką zawiera 20 mg bilastyny.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki

Białe do prawie białych, owalne, obustronnie wypukłe, niepowlekane tabletki z wytłoczonymi oznaczeniami „BN” i „2” rozdzielonymi linią podziału po jednej stronie i gładkie po drugiej stronie. [Wielkość: około 10 mm x 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 Bellix Allergy 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 tabletką) raz na dobę w celu złagodzenia objawów alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa i spojówek (sezonowego i całorocznego) oraz pokrzywki.

Tabletkę należy przyjmować jedną godzinę przed lub dwie godziny po posiłku lub wypiciu 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 alergeny. 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 alergeny. Czas leczenia pokrzywki zależy od rodzaju, czasu trwania i przebiegu dolegliwości.

Szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku

Nie jest wymagane 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 pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (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 mogą zwiększać ekspozycję ogólnoustrojową powyżej marginesu bezpieczeństwa u osób dorosłych. Dlatego nie jest wymagane 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 odpowiednia do stosowania jest bilastyna 10 mg w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej i bilastyna 2,5 mg/mL w postaci roztworu doustnego.

Produkt leczniczy Bellix Allergy nie jest dostępny w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej o mocy 10 mg i roztworu doustnego o mocy 2,5 mg/mL. Należy zapoznać się z innymi dostępnymi na rynku produktami leczniczymi o tych mocach.

- Dzieci w wieku poniżej 6 lat o masie ciała poniżej 20 kg
Aktualne dane przedstawiono w punktach 4.4, 4.8, 5.1 i 5.2, ale brak zaleceń dotyczących dawkowania. Dlatego nie należy podawać bilastyny w tej grupie wiekowej.

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

Sposób podawania

Podanie doustne.

Tabletkę należy połknąć popijając wodą. Zaleca się przyjmowanie dawki dobowej 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 (P-gp), 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.

Sód:

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

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

Interakcje z pokarmem: Pokarm znacząco zmniejsza biodostępność bilastyny po podaniu doustnym o 30%.

Interakcje z sokiem grejpfrutowym: Jednoczesne przyjęcie 20 mg bilastyny i soku grejpfrutowego zmniejsza biodostępność bilastyny o 30%. Efekt ten może dotyczyć także 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 stężenie bilastyny w osoczu.

Interakcje z ketokonazolem lub erytromycyną: Jednoczesne przyjęcie 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), zaś dwu-trzykrotnie maksymalne stężenie we krwi (C_{max}). Zmiany te można wyjaśnić interakcją z jelitowymi transporterami wpływu 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 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 przyjęcie 20 mg bilastyny raz na dobę i 60 mg diltiazemu raz na dobę zwiększa maksymalne stężenie bilastyny we krwi (C_{max}) o 50%. Efekt ten można wyjaśnić interakcją z jelitowymi transporterami wpływu (patrz punkt 5.2) i nie wydaje się wpływać na profil bezpieczeństwa bilastyny.

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

Interakcje z lorazepamem: Jednoczesne przyjęcie 20 mg bilastyny raz na dobę i 3 mg lorazepamu raz na dobę przez 8 dni nie nasiliło hamującego wpływu lorazepamu na ośrodkowy układ nerwowy.

Dzieci i młodzież

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych. Ponieważ brak jest doświadczenia klinicznego u dzieci i młodzieży dotyczącego interakcji bilastyny z innymi produktami leczniczymi, pokarmem i sokami owocowymi, przy stosowaniu bilastyny u dzieci i młodzieży należy wziąć pod uwagę wyniki uzyskane w badaniach dotyczących interakcji u dorosłych. Brak danych klinicznych u dzieci i młodzieży, 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 danych lub istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania bilastyny u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na reprodukcję, przebieg porodu czy rozwój pourodzeniowy (patrz punkt 5.3). W celu zachowania

środków ostrożności zaleca się unikanie stosowania produktu leczniczego Bellix Allergy podczas ciąży.

Karmienie piersią

Nie badano przenikania bilastyny do mleka ludzkiego. Na podstawie dostępnych danych farmakokinetycznych dotyczących zwierząt stwierdzono przenikanie bilastyny do mleka (patrz punkt 5.3). Należy podjąć decyzję, czy kontynuować lub przerwać karmienie piersią, lub przerwać leczenie produktem leczniczym Bellix Allergy, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści dla matki wynikające z leczenia bilastyną.

Płodność

Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane kliniczne dotyczących wpływu bilastyny na płodność. Badanie na szczurach nie wykazało niekorzystnego wpływu na płodność (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Badanie z udziałem osób dorosłych wykazało, że przyjmowanie bilastyny w dawce 20 mg nie wpływa na zdolność prowadzenia pojazdów. Niemniej jednak indywidualna reakcja na produkt leczniczy 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 występowania działań niepożądanych u pacjentów dorosłych i młodzieży z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i spojówek lub przewlekłą pokrzywką idiopatyczną, leczonych bilastyną w dawce 20 mg w badaniach klinicznych, była porównywalna z częstością występowania działań niepożądanych u pacjentów stosujących placebo (12,7% w stosunku do 12,8%).

Badania kliniczne II i III fazy wykonywane w trakcie rozwoju klinicznego obejmowały 2525 pacjentów dorosłych i młodzieży leczonych bilastyną w różnych dawkach, z których 1697 przyjmowało bilastynę w dawce 20 mg. W tych badaniach 1362 pacjentów otrzymywało 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 pokrzywki idiopatycznej należały: bóle głowy, senność, zawroty głowy i zmęczenie. Te same działania niepożądane występowały z podobną częstością u pacjentów przyjmujących placebo.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych u pacjentów dorosłych i młodzieży

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

Częstość 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 ($< 1/10\ 000$)

Częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

W tabeli nie uwzględniono działań rzadkich, bardzo rzadkich i o nieznanej 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 jamy ustnej	2 (0,12%)	2 (0,08%)	0 (0,0%)
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i>				
Niezbyt często	Zwiększenie łaknienia	10 (0,59%)	11 (0,44%)	7 (0,51%)
<i>Zaburzenia psychiczne</i>				
Niezbyt często	Lęk	6 (0,35%)	8 (0,32%)	0 (0,0%)
	Bezsenna	2 (0,12%)	4 (0,16%)	0 (0,0%)
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>				
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%)
<i>Zaburzenia ucha i błędnika</i>				
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%)
<i>Zaburzenia serca</i>				
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%)
<i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</i>				
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%)
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>				
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%)
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>				
Niezbyt często	Świąd	2 (0,12%)	4 (0,16%)	2 (0,15%)
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>				
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%)
<i>Badania diagnostyczne</i>				
Niezbyt 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 stężenie kreatyniny we krwi	2 (0,12%)	2 (0,08%)	0 (0,0%)
Zwiększone stężenie triglicerydów we krwi	2 (0,12%)	2 (0,08%)	3 (0,22%)
Zwiększenie masy ciała	8 (0,47%)	12 (0,48%)	2 (0,15%)

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

Opis wybranych działań niepożądanych u pacjentów dorosłych i młodzieży

U pacjentów otrzymujących bilastynę w dawce 20 mg lub placebo obserwowano: senność, bóle głowy, zawroty głowy i zmęczenie. Częstość ich występowania 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.

Profil bezpieczeństwa obserwowany podczas programu rozwoju klinicznego został potwierdzony na podstawie danych zebranych w trakcie obserwacji po dopuszczeniu produktu do obrotu.

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa u dzieci i młodzieży

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

Odsetek dzieci (w wieku 2-11 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 stosunku do 67,5%).

Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych przez 291 dzieci (w wieku 2-11 lat) przyjmujących bilastynę w dawce 10 mg (w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej) w badaniu klinicznym (#260 dzieci biorących udział w badaniu klinicznym dotyczącym bezpieczeństwa, 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, które uznano za co najmniej potencjalnie związane z leczeniem bilastyną i które zgłaszano jako występujące częściej niż u 0,1% dzieci (w wieku 2-11 lat) otrzymujących bilastynę w fazie rozwoju klinicznego leku, zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Częstość występowania sklasyfikowano jak poniżej:

Bardzo często ($\geq 1/10$)

Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

Niezbędnie często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)

Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$)

Bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$)

Częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

W tabeli nie uwzględniono działań rzadkich, bardzo rzadkich i o nieznanym częstości występowania.

Klasyfikacja układów i narządów	Bilastyna 10 mg	Placebo
---------------------------------	-----------------	---------

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

[#] 260 dzieci biorących udział w badaniu klinicznym dotyczącym bezpieczeństwa, 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 obserwowano: ból głowy, ból brzucha, alergiczne zapalenie spojówek i błony śluzowej nosa. Częstość ich występowania 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 rozwoju klinicznego oraz nadzoru po wprowadzeniu do obrotu.

W badaniach klinicznych po podaniu 26 dorosłym zdrowym ochotnikom bilastyny w dawkach 10 do 11-krotnie większych niż terapeutyczne (220 mg jednorazowo lub 200 mg na dobę przez 7 dni) częstość występowania wymagających leczenia działań niepożądanych była dwukrotnie większa niż w przypadku przyjmowania placebo. Najczęściej obserwowane działania niepożądane to: zawroty głowy, bóle głowy i nudności. Nie zaobserwowano ciężkich działań niepożądanych ani znaczącego wydłużenia QTc. Informacje zgromadzone w trakcie sprawowania nadzoru po wprowadzaniu do obrotu są zgodne ze zgłoszonymi w badaniach klinicznych.

Analiza krytyczna wpływu wielokrotnej dawki bilastyny (100 mg x 4 dni) na repolaryzację komórek w trakcie „szczegółowego badania skrzyżowanego odstępów 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 jest niesedatywnym, długo działającym antagonistą histaminy z selektywnym powinowactwem do antagonistów 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 przeprowadzanych u 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 spowodowany pokrzywką. U pacjentów tych zaobserwowano poprawę jakości snu i jakości życia.

W badaniach klinicznych bilastyny nie zaobserwowano istotnego klinicznie 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 w przypadku jednoczesnego podawania bilastyny z inhibitorami P-gp, takimi jak ketokonazol (24 pacjentów) i erytromycyna (24 pacjentów). Dodatkowo przeprowadzono dokładne badanie odstępu QT u 30 ochotników.

W kontrolowanych badaniach klinicznych przy zalecanej dawce 20 mg raz na dobę, profil bezpieczeństwa bilastyny w odniesieniu do ośrodkowego układu nerwowego był podobny do placebo i częstość występowania senności nie różniła się statystycznie od placebo. Bilastyna w dawkach do 40 mg na dobę nie wpływała na sprawność psychomotoryczną ani na zdolność prowadzenia pojazdów w trakcie standardowego testu dla kierowców.

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 stosunku do osób dorosłych.

Dzieci i młodzież

Młodzież (w wieku 12 do 17 lat) uczestniczyła w badaniach klinicznych. W trakcie badań klinicznych 128 osób otrzymało bilastynę (81 osób w badaniu z podwójnie ślełą próbą w przypadku alergicznego

zapalenia błony śluzowej nosa i spojówek), 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 wykazane zostanie, 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 2-11 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 8,0% pacjentów przyjmujących placebo. Zarówno w przypadku bilastyny w dawce 10 mg, jak i w przypadku placebo w badaniu odnotowano nieznaczne obniżenie 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 bilastyny w dawce 10 mg na dobę 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 ramionami badania z bilastyną i z placebo. Ogółem 509 dzieci zostało objętych badaniem: 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, a 8 (3,1%) z przewlekłą pokrzywką. Analogicznie, 249 dzieci otrzymywało placebo, 227 (91,2%) z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i spojówek i 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 jest szybko wchłaniana po podaniu doustnym, a maksymalne stężenie w osoczu jest osiągane po około 1,3 godziny. Nie zaobserwowano kumulacji bilastyny w organizmie. Średnia biodostępność bilastyny po podaniu doustnym wynosi 61%.

Dystrybucja

Badania *in vitro* i *in vivo* wykazały, że bilastyna jest substratem P-gp (patrz punkt 4.5 „Interakcje z ketokonazolem, erytromycyną i diltiazemem”) i polipeptydów transportujących aniony organiczne (ang. organic-anion-transporting polypeptides, OATP) (patrz punkt 4.5 „Interakcje z sokiem grejpfrutowym”). Bilastyna nie jest substratem dla BCRP ani 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: P-gp, MRP2, BCRP, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, OATP2B1, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2 i NTCP, ponieważ tylko łagodny wpływ hamujący wykazano w przypadku P-gp, 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. P-gp.

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 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 bilastyny, 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 farmakokinetykę liniową w zakresie badanych dawek (5 do 220 mg) z niewielką zmiennością międzyosobniczą.

Zaburzenia czynności nerek

W badaniu obejmującym pacjentów z zaburzeniami czynności nerek średnie odchylenie standardowe (ang. standard deviation, SD) $\text{AUC}_{0-\infty}$ wzrosło z 737,4 ($\pm 260,8$) ng x godzina/mL u pacjentów bez zaburzeń czynności nerek ($\text{GFR} > 80 \text{ mL/min/1,73 m}^2$) do: 967,4 ($\pm 140,2$) ng x godzina/mL u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek ($\text{GFR}: 50\text{-}80 \text{ mL/min/1,73 m}^2$), 1384,2 ($\pm 263,23$) ng x godzina/mL u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek ($\text{GFR}: 30\text{-}50 \text{ mL/min/1,73 m}^2$) i 1708,5 ($\pm 699,0$) ng x godzina/mL u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek ($\text{GFR} < 30 \text{ mL/min/1,73 m}^2$). Średnie odchylenie standardowe dla okresu półtrwania (SD) bilastyny wynosiło 9,3 godziny ($\pm 2,8$) u pacjentów bez zaburzeń czynności nerek, 15,1 godziny ($\pm 7,7$) u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek, 10,5 godziny ($\pm 2,3$) u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek i 18,4 godziny ($\pm 11,4$) u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek. Bilastyna została całkowicie wydalona z moczem u wszystkich pacjentów w ciągu 48-72 godzin. Powyższe zmiany farmakokinetyczne nie mają znaczącego klinicznie wpływu na bezpieczeństwo stosowania bilastyny, ponieważ stężenia bilastyny w osoczu u pacjentów z zaburzeniami 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 jedynie ograniczone 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 dorosłymi w wieku od 18 do 35 lat.

Dzieci i młodzież

Z powodu braku dostępnych danych farmakokinetycznych u młodzieży (w wieku 12-17 lat), uznano za właściwe, w przypadku tego produktu, ekstrapolowanie danych uzyskanych w populacji osób dorosłych. 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 równoważna do obserwowanej po dawce 20 mg u dorosłych i młodzieży i średnia wartość AUC wynosi 1014 ng x godzina/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 w przypadku stosowania toksycznych dawek u matek. Poziomy ekspozycji, przy których nie obserwuje się działań niepożądanych (ang. No-Observed-Adverse Effect Levels, NOAELs) są wystarczająco większe (> 30 razy) od ekspozycji przy 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 na szczurach bilastyna podawana doustnie w dawkach do 1000 mg/kg na dobę nie miała wpływu na żeńskie ani męskie narządy rozrodcze. Nie uległy zmianie współczynniki łączenia w pary, płodności ani zachodzenia 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 mikrokrystaliczna (typ - 102)
Karboksymetyloskrobia sodowa (typ - A)
Krzemionka koloidalna bezwodna
Magnezu stearynian

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Produkt leczniczy Bellix Allergy, 20 mg, tabletki dostępny jest w przezroczystych blistrach z folii

PVC/Aluminium, w tekturowym pudełku.

Wielkości opakowań: 6, 7 i 10 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

Aurovitas Pharma Polska Sp. z o.o.
ul. Sokratesa 13D lokal 27
01-909 Warszawa

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr: 28679

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