

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Bellix, 20 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka zawiera 20 mg bilastyny.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka.

Białe lub prawie białe, owalne, obustronnie wypukłe, niepowlekane tabletki z wytłoczonymi BN i 2, rozdzielonymi linią podziału po jednej stronie i gładkie po drugiej stronie. *[Rozmiar: 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 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 tabletka) 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 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).

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Nie jest wymagane dostosowanie dawkowania u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 5.2).

Pacjenci z zaburzeniami 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.

- Dzieci w wieku poniżej 6 lat o masie ciała poniżej 20 kg

Dostępne obecnie dane zostały przedstawione w punktach 4.4, 4.8, 5.1 i 5.2, ale nie można na ich podstawie wydawać zaleceń na temat 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 P-glikoproteiny (ang. *P-glycoprotein*, 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 P-glikoproteiny.

Substancje pomocnicze

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 spożycie 20 mg bilastyny i soku grejpfrutowego zmniejsza biodostępność bilastyny o 30%. Działanie to 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. OATP1A2 jest białkiem transportera wychwyty komórkowego, a bilastyna jest jego substratem (patrz punkt 5.2). Produkty lecznicze, które są substratami lub inhibitorami OATP1A2, na przykład rytonawir i ryfampicyna, mogą podobnie zmniejszać stężenie bilastyny w osoczu.

Interakcje z ketokonazolem lub erytromycyną: Jednoczesne stosowanie 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 jelitowym wpływem transporterów, ponieważ bilastyna jest substratem dla P-gp 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 P-gp, takie jak cyklosporyna, mogą zwiększać stężenie bilastyny w osoczu.

Interakcje z diltiazemem: Jednoczesne stosowanie 20 mg bilastyny raz na dobę i 60 mg diltiazemu raz na dobę zwiększa maksymalne stężenie bilastyny we krwi (C_{max}) o 50%. Działanie to 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 przyjmowanie 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. Nie ma 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 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 reprodukcję, przebieg porodu czy rozwoju noworodka (patrz punkt 5.3). W celu zachowania środków ostrożności zaleca się unikać stosowania bilastyny podczas ciąży.

Karmienie piersią

Nie badano przenikania bilastyny do mleka w badaniach u ludzi. Dostępne dane farmakokinetyczne u zwierząt wykazały przenikanie bilastyny w mleku (patrz punkt 5.3). Należy podjąć decyzję, czy kontynuować lub przerwać karmienie piersią lub przerwać leczenie bilastyną, 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 dotyczące wpływu bilastyny na płodność. 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 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 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 2 525 pacjentów dorosłych i młodzieży leczonych bilastyną w różnych dawkach, z których 1 697 przyjęło bilastynę w dawce 20 mg. W tych badaniach 1 362 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 pokrzywki idiopatycznej należały bóle głowy, senność, zawroty głowy i zmęczenie. Te same działania niepożądane występowały z podobną częstością u pacjentów przyjmujących placebo.

Tabelaryczna lista działań niepożądanych u 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=1 697), przedstawiono w poniższej tabeli.

Częstość występowania zdefiniowano następująco:

Bardzo często ($\geq 1/10$)

Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$)

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

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

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=1 697	Bilastyna niezależnie od dawki N=2 525	Placebo N=1 362
Częstość	Działanie niepożądane			
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze				
Niezbyt często	Opryszczka jamy ustnej	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%)
	Bezsenna	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%)
	Pragnienie	3 (0,18%)	4 (0,16%)	1 (0,07%)
	Złagodzenie 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 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 (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 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 od 12 do 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.

W 12-tygodniowym kontrolowanym badaniu klinicznym odsetek zdarzeń niepożądanych zgłoszonych u dzieci w wieku 2-11 lat otrzymujących bilastynę w dawce 10 mg z powodu alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa i spojówek lub przewlekłej pokrzywki idiopatycznej był podobny (68,5%) do obserwowanego u pacjentów otrzymujących placebo (67,5%). Najczęstszymi działaniami niepożadanymi zgłoszonymi u 291 dzieci otrzymujących bilastynę (w postaci tabletek rozpadających się w jamie ustnej) podczas badań klinicznych (#260 dzieci objętych badaniem bezpieczeństwa, 31 dzieci narażonych w badaniu farmakokinetycznym) były ból głowy, alergiczne zapalenie spojówek, zapalenie błony śluzowej nosa i ból brzucha. Częstość występowania tych działań niepożądanych była podobna do obserwowanej u 249 pacjentów otrzymujących placebo.

Tabela działań niepożądanych w 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 $< 1/10$)

Niezbýt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$)

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

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

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 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%)
Niezbyst często	Zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego	1 (0,3%)	0 (0,0%)
	Utrata przytomności	1 (0,3%)	0 (0,0%)
Zaburzenia oka			
Często	Alergiczne zapalenie spojówek	4 (1,4%)	5 (2,0%)
Niezbyst 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%)
Niezbyst 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			
Niezbyst często	Wyprysk	1 (0,3%)	0 (0,0%)
	Pokrzywka	2 (0,7%)	2 (0,8%)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania			
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 zgłaszano: ból głowy, ból brzucha, alergiczne zapalenie spojówek i zapalenie 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 10-11

krotnie większych niż terapeutyczne (220 mg jednorazowo lub 200 mg na dobę przez 7 dni) częstość występowania wymagających leczenia działań niepożądanych była dwukrotnie wyższa niż w przypadku przyjmowania placebo. Najczęściej obserwowane działania niepożądane: 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 nie posiada właściwości uspokajających, jest długo działającym antagonistą histaminy z selektywnym powinowactwem do obwodowych antagonistów receptora 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 spowodowanego pokrzywką. U pacjentów tych zaobserwowano poprawę jakości snu i jakości życia.

W badaniach klinicznych 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 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 dawce do 40 mg na dobę 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 stosunku do osób dorosłych.

Dzieci i młodzież

Młodzież (w wieku od 12 do 17 lat) uczestniczyła w rozwoju klinicznym. 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 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 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 osiągnięte 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 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: 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 indukowała, ani nie hamowała 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, 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) $AUC_{0-\infty}$ wzrosło z 737,4 ($\pm 260,8$) ng x godz./mL u pacjentów bez zaburzeń czynności nerek (GFR: $> 80 \text{ mL/min/1,73 m}^2$) do: 967,4 ($\pm 140,2$) ng x godz./mL u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek (GFR: $50-80 \text{ mL/min/1,73 m}^2$), 1384,2 ($\pm 263,23$) ng x godz./mL u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (GFR: $30 - < 50 \text{ mL/min/1,73 m}^2$) i 1708,5 ($\pm 699,0$) ng x godz./mL u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (GFR: $< 30 \text{ mL/min/1,73 m}^2$). Średnie odchylenie standardowe dla czasu półtrwania (SD) bilastyny wynosiło 9,3 godz. ($\pm 2,8$) u pacjentów bez zaburzeń czynności nerek, 15,1 godz. ($\pm 7,7$) u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek, 10,5 godz. ($\pm 2,3$) u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek i 18,4 godz. ($\pm 11,4$) u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek. Bilastyna została całkowicie wydalona z moczem u wszystkich pacjentów w ciągu 48-72 godzin. Powyższe przemiany farmakokinetyczne nie mają znaczącego 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 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 18-35 lat.

Dzieci i młodzież

Brak danych farmakokinetycznych u młodzieży (w wieku od 12 do 17 lat), ponieważ w przypadku tego produktu dopuszczono ekstrapolację 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 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 w przypadku stosowania toksycznych dawek u matek. Poziomy ekspozycji, przy których nie obserwuje się działań niepożądanych (ang. *no-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 były w przybliżeniu połową 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
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 Bellig, 20 mg, tabletki jest dostępny w przezroczystych blistrach z folii PVC/Aluminium z powłoką z lakieru termozgrzewalnego jako materiałem przykrywającym.

Wielkości opakowań: 10, 14, 20, 28, 30, 40, 50, 56, 60, 90, 100 i 120 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: 27375

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 04.10.2022

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

21.02.2024