CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Clatra, 20 mg, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka ulegająca rozpadowi w jamie ustnej zawiera 20 mg bilastyny.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: każda tabletka ulegająca rozpadowi w jamie ustnej zawiera 0,0030 mg etanolu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka ulegająca rozpadowi w jamie ustnej.

Białe, okrągłe, płaskie tabletki o średnicy 8 mm z wytłoczonym oznaczeniem „20” na jednej stronie.

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 Clatra 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 raz na dobę w celu złagodzenia objawów uczuleniowego 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 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 punkt 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 doświadczenia klinicznego 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 2 do 11 lat o masie ciała co najmniej 15 kg
W tej populacji odpowiednie do stosowania są bilastyna w postaci tabletek 10 mg ulegających rozpadowi w jamie ustnej i bilastyna w postaci roztworu doustnego 2,5 mg/ml.
Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności bilastyny u dzieci z zaburzeniami czynności nerek i z zaburzeniami czynności wątroby.

Sposób podawania
Podanie doustne

Tabletkę ulegającą rozpadowi w jamie ustnej należy umieścić w jamie ustnej, gdzie ulegnie szybkiemu rozpuszczeniu w ślinie, co umożliwia łatwe połknięcie.
Tabletkę ulegającą rozpadowi w jamie ustnej można również rozpuścić w wodzie przed podaniem.
Nie należy stosować soku grejpfrutowego ani innych soków owocowych do rozpuszczania (patrz punkt 4.5).

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 określono skuteczności i bezpieczeństwa stosowania bilastyny u dzieci w wieku poniżej 2 lat i o masie ciała mniejszej niż 15 kg, dlatego nie należy stosować bilastyny u dzieci w wieku poniżej 2 lat lub o masie ciała poniżej 15 kg.

U pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności 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 umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek należy unikać podawania bilastyny jednocześnie z inhibitorami glikoproteiny P.

Notowano przypadki wydłużenia odstępu QT w elektrokardiogramie u pacjentów stosujących bilastynę (patrz punkty 4.8, 4.9 i 5.1). Podejrzewa się, że leki powodujące wydłużenie odstępu QT/QTc zwiększają ryzyko wystąpienia częstoskurczu komorowego typu *Torsade de pointes*.

Należy zatem zachować ostrożność podając bilastynę pacjentom, u których ryzyko wydłużenia odstępu QT/QTc jest zwiększone. Dotyczy to pacjentów z zaburzeniami rytmu serca w wywiadzie, pacjentów z hipokaliemią, hipomagnezemią, hipokalcemią, pacjentów ze stwierdzonym wydłużeniem odstępu QT lub znaczną bradykardią, pacjentów przyjmujących jednocześnie inne produkty lecznicze powodujące wydłużenie odstępu QT/QTc.

Substancje pomocnicze
Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę ulegającą rozpadowi w jamie ustnej, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu".

Ten produkt leczniczy zawiera 0,0030 mg alkoholu (etanolu) w każdej tabletce ulegającej rozpadowi w jamie ustnej
co jest równoważne 1,6 mg / 100 g (0,0016% w/w). Ilość alkoholu w tabletce ulegającej rozpadowi w jamie ustnej o wadze 185 mg jest równoważna mniej niż 1 ml piwa lub 1 ml wina.
Mała ilość alkoholu w tym leku nie będzie powodowała zauważalnych skutków.

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 dostępność biologiczną po podaniu doustnym bilastyny w dawce 20 mg w postaci tabletek o 30%.

Interakcje z sokiem grejpfrutowym: jednoczesne spożycie 20 mg bilastyny i soku grejpfrutowego zmniejsza dostępność biologiczną bilastyny o 30%. Efekt ten może dotyczyć również innych soków owocowych. Stopień zmniejszenia biodostępności może różnić się w zależności od producenta i owoców. Mechanizmem tej interakcji jest hamowanie 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 przyjęcie 20 mg bilastyny raz na dobę i 400 mg ketokonazolu raz na dobę lub 500 mg erytromycyny trzy razy na dobę zwiększa dwukrotnie AUC bilastyny, zaś dwu-trzykrotnie maksymalne stężenie bilastyny we krwi (C_{max}). Zmiany te można wyjaśnić interakcją z jelitowym wypływem 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 jelitowym wypływem 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. 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 danych lub istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania bilastyny u kobiet w ciąży. Badania przeprowadzane na zwierzętach nie wykazują bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na rozród, przebieg porodu czy rozwój pourodzeniowy (patrz punkt 5.3). W celu zachowania ostrożności zaleca się unikanie stosowania produktu leczniczego Clatra podczas ciąży.

Karmienie piersią
Nie badano wydzielania bilastyny do mleka u ludzi. Na podstawie dostępnych danych farmakokinetycznych u zwierząt stwierdzono przenikanie bilastyny do mleka (patrz punkt 5.3). Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią czy przerwać leczenie bilastyną biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści dla kobiety wynikające z leczenia bilastyną.

Płodność
Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane kliniczne dotyczące 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 obsługiwania 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 pacjentów dorosłych i młodzieży.
Częstość występowania działań niepożądanych u dorosłych pacjentów i młodzieży chorych na alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa i spojówek lub przewlekłą idiopatyczną pokrzywkę, przyjmujących bilastynę w dawce 20 mg w badaniach klinicznych była porównywalna z częstością działań niepożądanych u pacjentów przyjmujących 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 idiopatycznej pokrzywki należały: ból głowy, senność, zawroty głowy i zmęczenie. Te 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 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 (≥ 1/10)
Często (≥ 1/100 do < 1/10)
Niezbyt często (≥ 1/1000 do < 1/100)
Rzadko (≥ 1/10000 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 nieznanej częstości występowania.

Klasyfikacja układów i narządów Częstość	Działanie niepożądane	Bilastyna 20 mg N=1697	Bilastyna wszystkie dawki N=2525	Placebo N=1362
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	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%)	20 (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				

Klasyfikacja układów i narządów Częstość	Działanie niepożądane	Bilastyna 20 mg N=1697	Bilastyna wszystkie dawki N=2525	Placebo N=1362
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%)
	Wzmożone 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%)
	Osłabienie	3 (0,18%)	4 (0,16%)	5 (0,37%)
Badania diagnostyczne				
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 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%)

* Przypadki wydłużenia odstępu QT w elektrokardiogramie zgłaszano także po wprowadzeniu produktu do obrotu.

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 pacjentów 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 sprawowania nadzoru po wprowadzaniu do obrotu potwierdziły profil bezpieczeństwa obserwowany podczas rozwoju klinicznego.

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa u dzieci i młodzieży.
W trakcie rozwoju klinicznego częstość występowania, rodzaj i nasilenie działań niepożądanych u młodzieży (w wieku 12 do 17 lat) były takie same jak u osób dorosłych. Informacje zgromadzone w tej populacji (młodzież) w trakcie sprawowania nadzoru po wprowadzaniu do obrotu potwierdziły profil bezpieczeństwa obserwowany podczas 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 20 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 328 dzieci (w wieku 2 – 11 lat) przyjmujących bilastynę (w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej) w badaniu klinicznym (#260 dzieci biorących udział w badaniu klinicznym dotyczącym bezpieczeństwa, 68 dzieci biorących udział w badaniach farmakokinetycznych) 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 w populacji dzieci i młodzieży
Działania niepożądane, których związek z zastosowaniem bilastyny był co najmniej prawdopodobny, zgłoszone u więcej niż 0,1% dzieci (w wieku 2-11 lat) otrzymujących bilastynę w trakcie rozwoju klinicznego zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Częstości występowania sklasyfikowano jak poniżej:
Bardzo często (≥ 1/10)
Często (≥ 1/100 do < 1/10)
Niezbyt często (≥ 1/1 000 do < 1/100)
Rzadko (≥ 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 nieznanej częstości występowania.

Klasyfikacja układów i narządów **Częstość** **Działanie niepożądane**		**Bilastyna 10 mg N=328[#]**	**Placebo N=249**
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze			
Niezbyt często	Zapalenie błony śluzowej nosa	3 (0,9%)	3 (1,2%)
Zaburzenia układu nerwowego			
Często	Ból głowy	6 (1,8%)	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 (1,2%)	5 (2,0%)
Niezbyt często	Podrażnienie oka	1 (0,3%)	0 (0,0%)
Zaburzenia żołądka i jelit			
Niezbyt często	Ból brzucha, ból w nadbrzuszu	3 (0,9%)	3 (1,2%)
	Biegunka	2 (0,6%)	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 (0,6%)	2 (0,8%)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania			
Niezbyt często	Zmęczenie	3 (0,9%)	0 (0,0%)

#260 dzieci biorących udział w badaniu klinicznym dotyczącym bezpieczeństwa, 68 dzieci biorących udział w badaniach farmakokinetycznych

Opis wybranych działań niepożądanych w populacji dzieci i młodzieży
U dzieci otrzymujących bilastynę w dawce 10 mg lub placebo zgłaszano: ból głowy, ból brzucha, alergiczne zapalenie spojówek i błony śluzowej nosa. Częstość ich występowania dla bilastyny i placebo wyniosła odpowiednio 1,8% w porównaniu z 1,2% w przypadku bólu głowy, 0,9% w porównaniu z 1,2% w przypadku bólu brzucha, 1,2% w porównaniu z 2,0% w przypadku alergicznego zapalenia spojówek oraz 0,9% 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
Telefon: (22) 49-21-301
Fax: (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 doświadczenia z badań klinicznych przeprowadzanych w czasie rozwoju klinicznego u dorosłych 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 odstępu 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 komór 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 ma właściwości uspokajających. Jest długo działającym lekiem przeciwhistaminowym, selektywnym antagonistą obwodowych receptorów H_1, 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
Badania dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania bilastyny przeprowadzono z zastosowaniem tabletek, dla których wykazano biorównoważność postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej.

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 oczu, łzawienie i zaczerwienienie oczu. Bilastyna skutecznie kontrolowała objawy przez 24 godziny.

W dwóch badaniach klinicznych przeprowadzonych u pacjentów z przewlekłą pokrzywką idiopatyczną, bilastyna w dawce 20 mg przyjmowana raz na dobę przez 28 dni skutecznie łagodziła intensywność świądu, liczbę i rozmiar bąbli oraz dyskomfort pacjenta spowodowany pokrzywką.
U pacjentów zaobserwowano poprawę jakości snu i jakości życia.

W badaniach klinicznych z zastosowaniem bilastyny nie zaobserwowano klinicznie 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 glikoproteiny P, takimi jak ketokonazol (24 pacjentów) i erytromycyna (24 pacjentów). Dodatkowo przeprowadzono dokładne badanie odstępu QT u 30 ochotników.
W kontrolowanych badaniach klinicznych z zastosowaniem zalecanej dawki 20 mg 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 raz na dobę nie wpływała na sprawność psychomotoryczną w badaniach klinicznych 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
Do badań klinicznych włączono młodzież (w wieku od 12 do 17 lat). W trakcie badań klinicznych 128 osób otrzymało bilastynę (81 osób w badaniu z podwójnie ślepą próbą w przypadku uczuleniowego 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 2 do 11 lat o masie ciała co najmniej 15 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 20 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

Badanie właściwości farmakokinetycznych przeprowadzono dla tabletek.
Przeprowadzono dwa badania farmakokinetyczne u zdrowych ochotników w celu porównania bilastyny 20 mg w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej i bilastyny 20 mg w postaci tabletek, które wykazały biorównoważność obu postaci.

Wchłanianie
Bilastyna jest szybko wchłaniana 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 doustnym wynosi 61%.

Dystrybucja
Badania *in vitro* i *in vivo* wykazały, że bilastyna jest substratem glikoproteiny P (P-gp) (patrz punkt 4.5 „Interakcje z ketokonazolem lub erytromycyną" i „Interakcje z 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: P-gp, MRP2, BCRP, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, OATP2B1, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2 i NTCP, ponieważ tylko łagodny wpływ hamujący wykazano w przypadku P-glikoproteiny, OATP2B1 i OCT1, z szacunkowym stężeniem hamującym $IC_{50} \geq 300$ µM, znacznie wyższym niż obliczone maksymalne stężenie leku (C_{max}) w surowicy, 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-glikoproteiny (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 w postaci niezmienionej bilastyny z moczem (28,3%) i kałem (66,5%), co potwierdziło, że

bilastyna nie jest w istotnym stopniu metabolizowana w organizmie człowieka. Średni okres półtrwania leku u zdrowych ochotników wynosił 14,5 godziny.

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

Zaburzenia czynności nerek
Wpływ stosowania bilastyny u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek badano u dorosłych.
W badaniu z udziałem pacjentów z zaburzeniami czynności nerek średnie (odchylenie standardowe) $AUC_{0-\infty}$ zwiększyło się z 737,4 (±260,8) ng x h/ml u pacjentów bez zaburzenia czynności nerek (GFR: > 80 ml/min/1,73 m^2) do: 967,4 (±140,2) ng x h/ml u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek (GFR: 50-80 ml/min/1,73 m^2), 1384,2 (±263,23) ng x h/ml u pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek (GFR: 30 - <50 ml/min/1,73 m^2), i 1708,5 (±699,0) ng x h/ml u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (GFR: < 30 ml/min/1,73 m^2). Średni (odchylenie standardowe) okres półtrwania bilastyny wynosił 9,3 godziny (± 2,8) u pacjentów bez zaburzenia czynności nerek, 15,1 godziny (± 7,7) u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek, 20,5 godziny (± 2,3) u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek i 18,4 godziny (± 11,4) u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek. Bilastyna została całkowicie wydalona z moczem u wszystkich pacjentów po 48-72 godzinach. Nie oczekuje się, że powyższe przemiany farmakokinetyczne mają klinicznie znaczący wpływ 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 wyniki badania u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek wskazują, 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 klinicznie 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
Z powodu braku dostępnych danych farmakokinetycznych u młodzieży w wieku 12 – 17 lat uznano za właściwe, w przypadku tego produktu, ekstrapolowanie danych dotyczących osób dorosłych na młodzież. Analizę farmakokinetyczną u dzieci przeprowadzono na podstawie danych uzyskanych w dwóch badaniach, w których brało udział 66 dzieci w wieku od 2 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 bilastyna w dawce 10 mg przeznaczonej dla dzieci podawana raz na dobę powoduje ekspozycję ogólnoustrojową w zakresie obserwowanym po podaniu dawki 20 mg u dorosłych i młodzieży, przy czym zakres wartości AUC (95%CI) wynosi od 511,5 do 1450 ng godz./ml dla dzieci w wieku od 2 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 2 do 11 lat o masie ciała co najmniej 15 kg.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne dotyczące bilastyny wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, potencjalnego działania rakotwórczego nie ujawniają żadnego szczególnego zagrożenie 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. NOAELs - no-adverse effect levels) są wystarczająco większe (ponad 30 razy) od ekspozycji po zastosowaniu zalecanej dawki 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/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

Mannitol (E 421)
Kroskarmeloza sodowa
Sodu stearylofumaran
Sukraloza (E 955)
Aromat czerwonych winogron (główne składniki: guma arabska, etylu maślan, triacetyna, metylu antranilan, etanol, D-limonen, linalol)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

4 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry perforowane OPA/Aluminium/PVC//Aluminium z podziałem na dawki pojedyncze zawierające 10 x 1, 20 x 1, 30 x 1, 40 x 1, 50 x 1 tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej w tekturowym pudełku.
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

Menarini International Operations Luxembourg S.A.
1, Avenue de la Gare, 1611 Luksemburg
Luksemburg

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

27998

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 20 września 2023

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

02/2026