

## SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

### 1. NAZIV LIJEKA

Nixar 2,5 mg/ml oralna otopina

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan ml oralne otopine sadrži 2,5 mg bilastina.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom:

Jedan ml oralne otopine sadrži 1,0 mg metilparahidroksibenzoata (E 218).

Jedan ml oralne otopine sadrži 0,2 mg propilparahidroksibenzoata (E 216).

Jedan ml oralne otopine sadrži 0,11 mg etanola.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Oralna otopina.

Bistra, bezbojna, blago viskozna vodena otopina pH 3,0- 4,0, bez taloga.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

Simptomatsko liječenje alergijskog rinokonjunktivitisa (sezonskog i cjelogodišnjeg) i urtikarije.

Nixar je indiciran u djece u dobi od 2 do 11 godina i tjelesne težine najmanje 15 kg..

#### 4.2. Doziranje i način primjene

##### Doziranje

##### *Pedijatrijska populacija*

- Djeca u dobi od 2 do 11 godina i tjelesne težine najmanje 15 kg  
10 mg bilastina (4 ml oralne otopine) jedanput dnevno za ublažavanje simptoma alergijskog rinokonjunktivitisa (sezonskog alergijskog rinitisa i cjelogodišnjeg alergijskog rinitisa) i urtikarije.

Oralnu otopinu treba uzeti jedan sat prije ili dva sata nakon jela ili uzimanja voćnog soka (vidjeti dio 4.5.).

U odraslih i adolescenata (12 godina i stariji) prikladna je primjena tableta s 20 mg bilastina.

##### Trajanje liječenja

Primjenu lijeka kod alergijskog rinitisa treba ograničiti na razdoblje izloženosti alergenima. U liječenju sezonskog alergijskog rinitisa može se prekinuti davanje lijeka nakon što se simptomi povuku, i opet uvesti pri ponovnoj pojavi simptoma. Bolesnicima s cjelogodišnjim alergijskim rinitisom može se predložiti neprekidno uzimanje lijeka tijekom razdoblja izloženosti alergenima. Trajanje liječenja urtikarije ovisi o vrsti, trajanju i tijeku tegoba.

##### *Posebne populacije*

Oštećenje funkcije bubrega

Sigurnost i djelotvornost bilastina kod djece s oštećenom funkcijom bubrega nisu ustanovljene. Ispitivanja provedena kod odraslih s posebnim rizikom (bolesnici s oštećenom funkcijom bubrega) ukazuju da nije potrebna prilagodba doze bilastina u odraslih (vidjeti dio 5.2.).

#### Oštećenje funkcije jetre

Sigurnost i djelotvornost bilastina kod djece s oštećenom funkcijom jetre nisu ustanovljene. Nema kliničkih iskustava ni s odraslim niti s pedijatrijskim bolesnicima s oštećenom funkcijom jetre. Međutim, budući da se bilastin ne metabolizira, a eliminira s nepromijenjen urinom i fecesom, ne očekuje se da bi oštećena funkcija jetre povećala sistemsku izloženost iznad granica sigurnosti u odraslih bolesnika. Stoga nije potrebna prilagodba doze u odraslih bolesnika s oštećenom funkcijom jetre (vidjeti dio 5.2.).

#### Način primjene

Kroz usta.

Bočica oralne otopine dolazi s aluminijskim zatvaračem s navojem ili polipropilenskim sigurnosnim zatvaračem za djecu. Posljednje navedeni zatvarač se otvara kako slijedi: pritisnuti prema dolje plastični zatvarač s navojem i istovremeno okrenuti u smjeru obrnutom od kazaljke na satu. Uz oralnu otopinu priložena je odmjerna čašica s oznakom na 4 ml (= 10 mg bilastina po dozi).

### **4.3. Kontraindikacije**

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

### **4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

#### *Pedijatrijska populacija*

Djelotvornost i sigurnost primjene bilastina u djece mlađe od 2 godine i tjelesne težine manje od 15 kg nisu ustanovljene, stoga se bilastin ne smije uzimati u djece mlađe od 2 godine ili tjelesne težine manje od 15 kg.

U bolesnika s umjereno ili teško oštećenom funkcijom bubrega pri istodobnoj primjeni bilastina s inhibitorima P-glikoproteina, poput ketokonazola, eritromicina, ciklosporina, ritonavira ili diltiazema, mogu se povisiti razine bilastina u plazmi i time povećati rizik od nuspojava bilastina. Stoga treba izbjegavati istodobnu primjenu bilastina s inhibitorima P-glikoproteina bolesnicima s umjereno ili teško oštećenom funkcijom bubrega.

Zabilježeni su slučajevi produljenja QT intervala na elektrokardiogramu u bolesnika koji su uzimali bilastin (vidjeti dijelove 4.8, 4.9 i 5.1). Sumnja se da lijekovi koji uzrokuju produljenje QT/QTc intervala povećavaju rizik od *Torsade de pointes*.

Stoga je potreban oprez pri primjeni bilastina u bolesnika koji su pod povećanim rizikom od pojave QT/QTc-produljenja. Ovo uključuje bolesnike sa srčanom aritmijom u povijesti bolesti; bolesnike s hipokalijemijom, hipomagnezijemijom, hipokalcemijom; bolesnike s poznatim produljenjem QT intervala ili značajnom bradikardijom; bolesnike s istodobnom primjenom drugih lijekova povezanih s produljenjem QT/QTc intervala.

Nixar sadrži metilparahidroksibenzoat (E 218) i propilparahidroksibenzoat (E 216) koji mogu uzrokovati alergijske reakcije (moguće i odgođene).

Ovaj lijek sadrži 0,44 mg alkohola (etanola) u jednoj dozi (4 ml), što odgovara 11 mg/100 ml (0,011% w/v). Količina alkohola u 4 ml ovog lijeka odgovara količini koja se nalazi u manje od 0,02 ml piva ili 0,005 ml vina.

Mala količina alkohola prisutna u ovom lijeku neće imati nikakav zamjetan učinak.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija u 4 ml, tj. zanemarive količine natrija.

### **4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih i navedena su u nastavku teksta.

Interakcija s hranom: Hrana značajno smanjuje oralnu bioraspoloživost bilastina 20 mg tableta za 30%, a bilastina 2,5 mg oralne otopine za 20%.

Interakcija sa sokom od grejpa: Pri unosu bilastina 20 mg istodobno sa sokom od grejpa bioraspoloživost bilastina smanjila se 30%. Ovaj učinak mogu imati i drugi voćni sokovi. Stupanj smanjenja bioraspoloživosti može biti različit ovisno o proizvođačima i voću. Mehanizam te interakcije je inhibicija OATP1A2, prijenosnika ugradnje kojemu je bilastin supstrat (vidjeti dio 5.2.). Lijekovi koji su supstrati ili inhibitori OATP1A2, poput ritonavira ili rifampicina, mogu također smanjiti koncentracije bilastina u plazmi.

Interakcija s ketokonazolom ili eritromicinom: Pri istodobnoj primjeni bilastina 20 mg jedanput dnevno s ketokonazolom 400 mg jedanput dnevno ili eritromicinom 500 mg tri puta dnevno AUC bilastina dvostruko se povećao, a  $C_{max}$  dvostruko do trostruko. Te promjene se mogu objasniti interakcijom s crijevnim prijenosnicima za izbacivanje, jer je bilastin supstrat za P-gp i ne metabolizira se (vidjeti dio 5.2.). Čini se da te promjene ne utječu na sigurnosne profile bilastina i ketokonazola ili eritromicina. Drugi lijekovi koji su supstrati ili inhibitori P-glikoproteina, kao što je ciklosporin, mogu povećati koncentracije bilastina u plazmi.

Interakcija s diltiazemom: Pri istodobnoj primjeni bilastina 20 mg jedanput dnevno i diltiazema 60 mg jedanput dnevno  $C_{max}$  bilastina se povećao za 50 %. Taj se učinak može objasniti interakcijom s crijevnim prijenosnicima za izbacivanje (vidjeti dio 5.2.) i čini se da ne utječe na sigurnosni profil bilastina.

Interakcija s alkoholom: Psihomotorne sposobnosti pri istodobnom uzimanju alkohola i 20 mg bilastina jedanput dnevno bile su slične onima nakon uzimanja alkohola istodobno s placebom.

Interakcija s lorazepamom: Istodobna primjena bilastina 20 mg jedanput dnevno i lorazepama 3 mg jedanput dnevno tijekom 8 dana nije pojačala depresorske učinke lorazepama na središnji živčani sustav.

#### *Pedijatrijska populacija*

Nisu provedena ispitivanja interakcija s oralnom otopinom bilastina u djece. Obzirom da nema kliničkog iskustva vezano na interakcije bilastina s drugim lijekovima, hranom ili voćnim sokovima u djece, rezultati dobiveni u ispitivanjima interakcija u odraslih trebaju sada biti uzeti u obzir kada se bilastin propisuje djeci. Nema kliničkih podataka u djece na osnovu kojih bi se navelo da li promjene AUC-a ili  $C_{max}$ -a zbog interakcija utječu na sigurnosni profil bilastina

## **4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje**

### Trudnoća

Nema podataka ili su podaci o primjeni bilastina u trudnica ograničeni.

Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravan ili neizravan štetan učinak na reproduktivnu toksičnost, porod ili postnatalni razvoj (vidjeti dio 5.3.). Kao mjera opreza, preporučuje se izbjegavati primjenu lijeka Nixar tijekom trudnoće.

### Dojenje

Izlučivanje bilastina u mlijeko nije ispitivano kod ljudi. Dostupni farmakokinetički podaci kod životinja pokazali su izlučivanje bilastina u mlijeko (vidjeti dio 5.3.). Potrebno je odlučiti da li prekinuti liječenje/suzdržati se od liječenja lijekom Nixar uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja bilastinom za majku.

### Plodnost

Nema kliničkih podataka ili su ograničeni. Ispitivanje na štakorima nije pokazalo negativan učinak na plodnost (vidjeti dio 5.3.).

## **4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Ispitivanje procjene učinaka bilastina na sposobnost upravljanja vozilima pokazalo je da doza od 20 mg bilastina nije utjecala na tu sposobnost. Ipak, obzirom da postoje individualne razlike u odgovoru na lijek, bolesnike treba savjetovati da ne upravljaju vozilima ili rade sa strojevima dok ne utvrde kakav je njihov odgovor na bilastin.

#### 4.8. Nuspojave

##### Sažetak sigurnosnog profila u pedijatrijskoj populaciji

Tijekom kliničkog razvoja učestalost, tip i težina nuspojava u adolescenata (od 12 do 17 godina) bile su iste kao i u odraslih. Podaci prikupljeni u ovoj populaciji (adolescenti) tijekom razdoblja nakon stavljanja lijeka u promet potvrđuju opažanja iz kliničkih ispitivanja.

Postotak djece (od 2 do 11 godina) koja su prijavila štetne događaje tijekom liječenja bilastinom 10 mg za alergijski rinokonjuktivitis ili kroničnu idiopatsku urtikariju tijekom kontroliranog kliničkog ispitivanja u trajanju od 12 tjedana, bio je usporediv s postotkom u grupi koja je dobivala placebo (68,5% u odnosu na 67,5%).

Povezane nuspojave, najčešće prijavljene od 328 djece (od 2 do 11 godina) koja su tijekom kliničkih ispitivanja (260 djece izloženo u kliničkom ispitivanju sigurnosti, 68 djece izloženo u farmakokinetičkim ispitivanjima) primala 10 mg bilastina (u obliku raspadljive tablete za usta) bile su glavobolja, alergijski konjuktivitis, rinitis i abdominalna bol. Te povezane nuspojave su se pojavile s usporedivom učestalošću u 249 bolesnika koji su dobivali placebo.

##### Tablični popis nuspojava u pedijatrijskoj populaciji

Nuspojave za koje je barem moguća povezanost s bilastinom i koje su prijavljene u više od 0,1% djece (od 2 do 11 godina) koja su primala bilastin tijekom kliničkog razvoja lijeka, prikazane su u tablici koja slijedi.

Prema učestalosti nuspojave su razvrstane na sljedeći način:

vrlo često ( $\geq 1/10$ )

često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ )

manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ )

rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ )

vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ )

nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)

Nuspojave koje su se javljale rijetko, vrlo rijetko i nepoznatom učestalošću nisu navedene u tablici.

| Učestalost                               | Organski sustav<br>Nuspojava                   | Bilastin<br>10 mg<br>(n=328) <sup>#</sup> | Placebo<br>(n=249) |
|------------------------------------------|------------------------------------------------|-------------------------------------------|--------------------|
| <b>Infekcije i infestacije</b>           |                                                |                                           |                    |
| Manje često                              | Rinitis                                        | 3 (0,9%)                                  | 3 (1,2%)           |
| <b>Poremećaji živčanog sustava</b>       |                                                |                                           |                    |
| Često                                    | Glavobolja                                     | 6 (1,8%)                                  | 3 (1,2%)           |
| Manje često                              | Omaglica                                       | 1 (0,3%)                                  | 0 (0,0%)           |
|                                          | Gubitak svijesti                               | 1 (0,3%)                                  | 0 (0,0%)           |
| <b>Poremećaji oka</b>                    |                                                |                                           |                    |
| Često                                    | Alergijski konjuktivitis                       | 4 (1,2%)                                  | 5 (2,0%)           |
| Manje često                              | Iritacija oka                                  | 1 (0,3%)                                  | 0 (0,0%)           |
| <b>Poremećaji probavnog sustava</b>      |                                                |                                           |                    |
| Manje često                              | Bol u abdomenu / bol u gornjem dijelu abdomena | 3 (0,9%)                                  | 3 (1,2%)           |
|                                          | Proljev                                        | 2 (0,6%)                                  | 0 (0,0%)           |
|                                          | Mučnina                                        | 1 (0,3%)                                  | 0 (0,0%)           |
|                                          | Oticanje usnica                                | 1 (0,3%)                                  | 0 (0,0%)           |
| <b>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</b> |                                                |                                           |                    |
| Manje često                              | Ekcem                                          | 1 (0,3%)                                  | 0 (0,0%)           |

|                                                      |            |          |          |
|------------------------------------------------------|------------|----------|----------|
|                                                      | Urtikarija | 2 (0,6%) | 2 (0,8%) |
| <b>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</b> |            |          |          |
| Manje često                                          | Umor       | 3 (0,9%) | 0 (0,0%) |

#260 djece izloženo u kliničkoj ispitivanju sigurnosti, 68 djece izloženo u farmakokinetičkim ispitivanjima

Opis odabranih nuspojava u pedijatrijskoj populaciji

Glavobolja, abdominalna bol, alergijski konjunktivitis i rinitis primijećeni su kod djece liječene bilastinom 10 mg odnosno placebo. Učestalost prijava bila je 1,8% u odnosu na 1,2% za glavobolju; 0,9% u odnosu na 1,2% za abdominalnu bol; i 1,2% u odnosu na 2,0% za alergijski konjunktivitis i 0,9% u odnosu 1,2% za rinitis.

#### Sažetak sigurnosnog profila u odraslih i adolescenata

Učestalost nuspojava koje su se javile u odraslih i adolescentnih bolesnika s alergijskim rinokonjunktivitisom ili kroničnom idiopatskom urtikarijom koji su uzimali 20 mg bilastina u kliničkim ispitivanjima bila je usporediva s incidencijom nuspojava u bolesnika koji su uzimali placebo (12,7% u odnosu na 12,8%).

U klinička ispitivanja faze II i III provedena tijekom kliničkog razvoja bilo je uključeno 2525 odraslih i adolescentnih bolesnika liječenih s različitim dozama bilastina, od kojih je 1697 primalo 20 mg bilastina. U tim je ispitivanjima 1362 bolesnika dobivalo placebo. Najčešće prijavljivane nuspojave u bolesnika koji su uzimali po 20 mg bilastina za indikaciju alergijskog rinokonjunktivitisa ili kronične idiopatske urtikarije bile su glavobolja, somnolencija, omaglica i umor. Ti su se štetni događaji sa sličnom učestalošću javljali i u bolesnika koji su uzimali placebo.

#### Tablični popis nuspojava u odraslih i adolescenata

Nuspojave za koje je barem moguća povezanost s bilastinom i koje su prijavljene u više od 0,1% bolesnika koji su primali 20 mg bilastina tijekom kliničkog razvoja lijeka (N= 1697), prikazane su u tablici koja slijedi.

Prema učestalosti nuspojave su razvrstane na sljedeći način:

vrlo često ( $\geq 1/10$ ),

često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ),

manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ),

rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ ),

vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ ),

nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Nuspojave koje su se javljale rijetko, vrlo rijetko i nepoznatom učestalošću nisu navedene u tablici.

| Organski sustav<br>Učestalost      Nuspojava |                | Bilastin<br>20 mg<br>N=1697 | Bilastin u<br>svim<br>dozama<br>N=2525 | Placebo<br>N=1362 |
|----------------------------------------------|----------------|-----------------------------|----------------------------------------|-------------------|
| <b>Infekcije i infestacije</b>               |                |                             |                                        |                   |
| Manje često                                  | Oralni herpes  | 2 (0,12%)                   | 2 (0,08%)                              | 0 (0,0%)          |
| <b>Poremećaji metabolizma i prehrane</b>     |                |                             |                                        |                   |
| Manje često                                  | Pojačan apetit | 10 (0,59%)                  | 11 (0,44%)                             | 7 (0,51%)         |
| <b>Psihijatrijski poremećaji</b>             |                |                             |                                        |                   |
| Manje često                                  | Tjeskoba       | 6 (0,35%)                   | 8 (0,32%)                              | 0 (0,0%)          |
|                                              | Nesanica       | 2 (0,12%)                   | 4 (0,16%)                              | 0 (0,0%)          |
| <b>Poremećaji živčanog sustava</b>           |                |                             |                                        |                   |
| Često                                        | Somnolencija   | 52 (3,06%)                  | 82 (3,25%)                             | 39 (2,86%)        |
|                                              | Glavobolja     | 68 (4,01%)                  | 90 (3,56%)                             | 46 (3,38%)        |
| Manje često                                  | Omaglica       | 14 (0,83%)                  | 23 (0,91%)                             | 8 (0,59%)         |

| Organski sustav<br>Učestalost Nuspojava                |                                               | Bilastin<br>20 mg<br>N=1697 | Bilastin u<br>svim<br>dozama<br>N=2525 | Placebo<br>N=1362 |
|--------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|-----------------------------|----------------------------------------|-------------------|
| <b>Poremećaji uha i labirinta</b>                      |                                               |                             |                                        |                   |
| Manje često                                            | Tinitus                                       | 2 (0,12%)                   | 2 (0,08%)                              | 0 (0,0%)          |
|                                                        | Vrtoglavica                                   | 3 (0,18%)                   | 3 (0,12%)                              | 0 (0,0%)          |
| <b>Srčani poremećaji</b>                               |                                               |                             |                                        |                   |
| Manje često                                            | Blok desne grane                              | 4 (0,24%)                   | 5 (0,20%)                              | 3 (0,22%)         |
|                                                        | Sinusna aritmija                              | 5 (0,30%)                   | 5 (0,20%)                              | 1 (0,07%)         |
|                                                        | Produljeni QT-interval na EKG-u*              | 9 (0,53%)                   | 10 (0,40%)                             | 5 (0,37%)         |
|                                                        | Ostale abnormalnosti EKG -a                   | 7 (0,41%)                   | 11 (0,44%)                             | 2 (0,15%)         |
| <b>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja</b> |                                               |                             |                                        |                   |
| Manje često                                            | Dispneja                                      | 2 (0,12%)                   | 2 (0,08%)                              | 0 (0,0%)          |
|                                                        | Smetnje u nosu                                | 2 (0,12%)                   | 2 (0,08%)                              | 0 (0,0%)          |
|                                                        | Suhoća nosa                                   | 3 (0,18%)                   | 6 (0,24%)                              | 4 (0,29%)         |
| <b>Poremećaji probavnog sustava</b>                    |                                               |                             |                                        |                   |
| Manje često                                            | Bolovi u gornjem dijelu abdomena              | 11 (0,65%)                  | 14 (0,55%)                             | 6 (0,44%)         |
|                                                        | Bolovi u abdomenu                             | 5 (0,30%)                   | 5 (0,20%)                              | 4 (0,29%)         |
|                                                        | Mučnina                                       | 7 (0,41%)                   | 10 (0,40%)                             | 14 (1,03%)        |
|                                                        | Nelagoda u želucu                             | 3 (0,18%)                   | 4 (0,16%)                              | 0 (0,0%)          |
|                                                        | Proljev                                       | 4 (0,24%)                   | 6 (0,24%)                              | 3 (0,22%)         |
|                                                        | Suha usta                                     | 2 (0,12%)                   | 6 (0,24%)                              | 5 (0,37%)         |
|                                                        | Dispepsija                                    | 2 (0,12%)                   | 4 (0,16%)                              | 4 (0,29%)         |
|                                                        | Gastritis                                     | 4 (0,24%)                   | 4 (0,16%)                              | 0 (0,0%)          |
| <b>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</b>               |                                               |                             |                                        |                   |
| Manje često                                            | Pruritus                                      | 2 (0,12%)                   | 4 (0,16%)                              | 2 (0,15%)         |
| <b>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</b>   |                                               |                             |                                        |                   |
| Manje često                                            | Umor                                          | 14 (0,83%)                  | 19 (0,75%)                             | 18 (1,32%)        |
|                                                        | Žeđ                                           | 3 (0,18%)                   | 4 (0,16%)                              | 1 (0,07%)         |
|                                                        | Poboljšanje ranije prisutnog stanja           | 2 (0,12%)                   | 2 (0,08%)                              | 1 (0,07%)         |
|                                                        | Pireksija                                     | 2 (0,12%)                   | 3 (0,12%)                              | 1 (0,07%)         |
|                                                        | Astenija                                      | 3 (0,18%)                   | 4 (0,16%)                              | 5 (0,37%)         |
| <b>Pretrage</b>                                        |                                               |                             |                                        |                   |
| Manje često                                            | Povišena vrijednost gama-glutamil transferaze | 7 (0,41%)                   | 8 (0,32%)                              | 2 (0,15%)         |
|                                                        | Povišena vrijednost alanin-aminotransferaze   | 5 (0,30%)                   | 5 (0,20%)                              | 3 (0,22%)         |
|                                                        | Povišena vrijednost aspartat-aminotransferaze | 3 (0,18%)                   | 3 (0,12%)                              | 3 (0,22%)         |
|                                                        | Povišena razina kreatinina u krvi             | 2 (0,12%)                   | 2 (0,08%)                              | 0 (0,0%)          |
|                                                        | Povišene razine triglicerida u krvi           | 2 (0,12%)                   | 2 (0,08%)                              | 3 (0,22%)         |

| Organski sustav<br>Učestalost Nuspojava |                          | Bilastin<br>20 mg<br>N=1697 | Bilastin u<br>svim<br>dozama<br>N=2525 | Placebo<br>N=1362 |
|-----------------------------------------|--------------------------|-----------------------------|----------------------------------------|-------------------|
|                                         | Povećana tjelesna težina | 8 (0,47%)                   | 12 (0,48%)                             | 2 (0,15%)         |

\*Produljeni QT interval na elektrokardiogramu također je prijavljen nakon stavljanja lijeka u promet.

**Učestalost nepoznata** (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka): palpitacije, tahikardija, reakcije preosjetljivosti (kao što su anafilaksija, angioedem, dispneja, osip, lokalizirani edemi / lokalno oticanje i eritem) i povraćanje zabilježeni su nakon stavljanja lijeka u promet.

#### Opis odabranih nuspojava u odraslih i adolescentnih bolesnika

Somnolencija, glavobolja, omaglica i umor su bili opaženi u bolesnika liječenih bilastinom 20 mg ili placebo. Njihova učestalost u skupini na bilastinu u odnosu na placebo bila je 3,06% u odnosu na 2,86% za somnolenciju; 4,01% u odnosu na 3,38% za glavobolju; 0,83% u odnosu na 0,59% za omaglicu i 0,83% u odnosu na 1,32% za umor.

Podaci prikupljeni u razdoblju praćenja nakon stavljanja lijeka u promet potvrdili su sigurnosni profil opažen tijekom kliničkog razvoja.

#### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

## 4.9. Predoziranje

Nema podataka o predoziranju u djece.

Informacije o akutnom predoziranju bilastinom dobivene su iz iskustva kliničkih ispitivanja provedenih tijekom razvoja u odraslih i postmarketinškog praćenja. U kliničkim ispitivanjima, nakon primjene bilastina u dozama 10 do 11 puta većima od terapijske doze (220 mg kao jednokratna doza; ili 200 mg/dan tijekom 7 dana) u 26 odrasla zdrava dobrovoljca, učestalost štetnih događaja nastalih tijekom liječenja bila je dvostruko veća nego na placebo. Najčešće prijavljivane nuspojave bile su omaglica, glavobolja i mučnina. Nije prijavljena nijedna ozbiljna nuspojava, niti značajno produljenje QTc-intervalu. Podaci prikupljeni tijekom postmarketinškog praćenja odgovaraju podacima prijavljenim u kliničkim ispitivanjima.

Kritička procjena učinka višestrukih doza bilastina (100 mg x 4 dana) na repolarizaciju klijetki u sveobuhvatnom ukriženom ispitivanju („*thorough QT/QTc cross-over study*“), provedenom na 30 zdravih odraslih dobrovoljaca, nije pokazala značajno produljenje QTc-intervalu.

U slučaju predoziranja preporučuje se simptomatsko i potporno liječenje.

Nema poznatoga specifičnog antidota za bilastin.

## 5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

### 5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Antihistaminici za sustavnu primjenu, ostali antihistaminici za sustavnu primjenu, ATK oznaka: R06AX29.

#### Mehanizam djelovanja

Bilastin je nesedirajući, dugodjelujući antagonist histamina sa selektivnim afinitetom za periferne H<sub>1</sub> receptore i bez afiniteta za muskarinske receptore.

Bilastin je inhibirao histaminom inducirane kožne urtike i eflorescencije tijekom 24 sata nakon jednokratno primijenjenih doza.

### Klinička djelotvornost

Učinkovitost bilastina ispitivana je u odraslih i adolescenata. Prema smjernicama, dokazana djelotvornost u odraslih i adolescenata može se ekstrapolirati na djecu, budući da je dokazano da je sistemska izloženost bilastinu u dozi od 10 mg kod djece od 2 do 11 godina i tjelesne težine najmanje 15 kg, ekvivalentna izloženosti bilastinu od 20 mg kod odraslih (vidjeti dio 5.2.). Ekstrapolacija iz podataka na odraslim i adolescentima smatra se primjerenom za ovaj lijek obzirom da je patofiziologija alergijskog rinokonjunktivitisa i urtikarije jednaka u svim dobnim skupinama.

U kliničkim ispitivanjima u odraslih i adolescenata s alergijskim rinokonjunktivitisom (sezonskim i cjelogodišnjim), bilastin se u dozi od 20 mg jedanput na dan tijekom 14 do 28 dana pokazao učinkovitim u ublažavanju simptoma poput kihanja, curenja i svrbeža i začepjenja nosa, te svrbeža, suzenja i crvenila očiju. Bilastinom su se simptomi učinkovito nadzirali tijekom 24 sata.

U dva klinička ispitivanja provedena u bolesnika s kroničnom idiopatskom urtikarijom, bilastin se u dozi od 20 mg jedanput na dan tijekom 28 dana pokazao učinkovitim u ublažavanju jačine svrbeža, u smanjenju broja i veličine urtika te u ublažavanju osjećaja neugode bolesnika zbog urtikarije. Bolesnici su bolje spavali, a poboljšala im se i kvaliteta života.

U kliničkim ispitivanjima bilastina nije uočeno klinički značajno produljenje QTc-intervalu, niti su zamijećeni drugi kardiovaskularni učinci, čak ni pri dozama od 200 mg na dan (10 puta veće od kliničke doze) tijekom 7 dana u 9 ispitanika, a ni pri istodobnoj primjeni s inhibitorima P-glikoproteina, poput ketokonazola (24 ispitanika) i eritromicina (24 ispitanika). Uz to, provedeno je i temeljito ispitivanje QT-intervalu u 30 dobrovoljaca.

U kontroliranim kliničkim ispitivanjima bilastina u preporučenoj dozi od 20 mg jedanput na dan, njegov sigurnosni profil za središnji živčani sustav bio je sličan onomu pri uzimanju placeba, a incidencija somnolencije nije se statistički značajno razlikovala od one pri uzimanju placeba. Bilastin u dozama do 40 mg svaki dan nije u kliničkim ispitivanjima utjecao na psihomotorne sposobnosti niti na sposobnost upravljanja vozilima, mjerene standardnim vozačkim testovima.

U starijih bolesnika ( $\geq 65$  godina) uključenih u ispitivanja II. i III. faze nisu zamijećene razlike u djelotvornosti ili sigurnosti u odnosu na mlađe bolesnike.

### Klinička sigurnost

U 12-tjednom kontroliranom kliničkom ispitivanju u djece u dobi od 2-11 godina (ukupno 509 djece, 260 liječene bilastinom 10 mg: 58 u dobi od 2 do <6 godina, 105 u dobi od 6 do <9 godina i 97 u dobi od 9 do <12 godina i 249 liječene placebo: 58 u dobi od 2 do <6 godina, 95 u dobi od 6 do <9 godina i 96 u dobi od 9 do <12 godina), preporučenom pedijatrijskom dozom od 10 mg jedanput dnevno, sigurnosni profil bilastina (n=260) bio je sličan placebo (n=249), s opaženim nuspojavama u 5,8% odnosno 8,0% bolesnika koji su uzimali bilastina od 10 mg odnosno placebo. I bilastin od 10 mg i placebo pokazali su tijekom ovog ispitivanja blago sniženje rezultata pedijatrijskog upitnika o spavanju (eng. *Paediatric Sleep Questionnaire*) vezano za somnolenciju i sedaciju, bez statistički značajnih razlika između liječenih skupina. U te djece u dobi od 2 do 11 godina nisu uočene značajne razlike QTc intervalu nakon 10 mg bilastina dnevno u odnosu na placebo. Upitnici o kvaliteti života specifični za djecu s alergijskim rinokonjunktivitisom ili kroničnom urtikarijom pokazali su opći porast bodova tijekom 12 tjedana, bez statistički značajne razlike između skupina na bilastinu i na placebo. Ukupna populacija od 509 djece uključivala je: 479 ispitanika s alergijskim rinokonjunktivitisom i 30 ispitanika kojima je dijagnosticirana kronična urtikarija. 260 djece je dobivalo bilastin, 252 (96,9%) za alergijski rinokonjunktivitis i 8 (3,1%) za kroničnu urtikariju. Analogno tome, 249 djece dobivalo je placebo, 227 (91,2%) za alergijski rinokonjunktivitis i 22 (8,8%) za kroničnu urtikariju.

### Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove je izuzela obvezu podnošenja rezultata ispitivanja bilastina u svim podskupinama pedijatrijske populacije mlađe od 2 godine (vidjeti dio 4.2. za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

## **5.2. Farmakokinetička svojstva**

### Apsorpcija

Bilastin se brzo apsorbira nakon oralne primjene, a maksimalna koncentracija u plazmi postiže se za oko 1,3 sata. Nakupljanje nije zamijećeno. Srednja vrijednost oralne bioraspoloživosti bilastina je 61%.

#### Distribucija

Ispitivanja *in vitro* i *in vivo* pokazala su da je bilastin supstrat P-glikoproteina (vidjeti dio 4.5. „Interakcija s ketokonazolom ili eritromicinom“ i „Interakcija s diltiazemom“) i OATP-a (vidjeti dio 4.5. „Interakcija sa sokom od grejpa“).

Pri terapijskim dozama 84 do 90% bilastina veže se na proteine plazme.

#### Biotransformacija

Bilastin nije inducirao ni inhibirao aktivnost izoenzima CYP450 u ispitivanjima *in vitro*.

#### Eliminacija

U ispitivanju masene ravnoteže provedenom među zdravim odraslim dobrovoljcima, nakon primjene jednokratne doze od 20 mg <sup>14</sup>C-bilastina, gotovo 95% primijenjene doze nađeno je u urinu (28,3%) i u fecesu (66,5%) u obliku nepromijenjenog bilastina, što potvrđuje da se bilastin u čovjeka uglavnom ne metabolizira. Srednja vrijednost poluvremena eliminacije u zdravih dobrovoljaca bila je 14,5 sati.

#### Linearnost

Bilastin pokazuje linearnu farmakokinetiku u ispitivanim dozama (5 do 220 mg), s malom interindividualnom varijabilnošću.

#### Oštećena funkcija bubrega

Učinci bilastina u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega ispitivani su u odraslih.

U ispitivanju s osobama s oštećenom funkcijom bubrega, srednja (SD) AUC<sub>0-∞</sub> u ispitanika s urednom funkcijom bubrega (glomerularna filtracija (GFR): > 80 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) porasla je sa 737,4 (±260,8) ngxh/ml na: 967,4 (±140,2) ngxh/ml u ispitanika s blago oštećenom funkcijom bubrega (GFR: 50-80 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), na 1384,2 (±263,23) ngxh/ml u ispitanika s umjereno oštećenom funkcijom bubrega (GFR: 30 - <50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), te na 1708,5 (±699,0) ngxh/ml u onih s teško oštećenom funkcijom bubrega (GFR: < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Srednje (SD) poluvrijeme bilastina iznosilo je 9,3 h (± 2,8) u ispitanika s urednom funkcijom bubrega, 15,1 h (± 7,7) u ispitanika s blago oštećenom funkcijom, 10,5 h (± 2,3) u ispitanika s umjereno oštećenom funkcijom, te 18,4 h (± 11,4) kod onih s teško oštećenom funkcijom bubrega. Izlučivanje bilastina u urin je potpuno nakon 48 do 72 sata kod svih ispitanika. Ne očekuje se da bi te farmakokinetičke promjene imale klinički značajan učinak na sigurnost primjene bilastina, jer su njegove razine u plazmi bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega i dalje unutar sigurnosnog raspona za bilastin.

#### Oštećena funkcija jetre

Nema farmakokinetičkih podataka za bolesnike s oštećenom funkcijom jetre. Bilastin se u čovjeka ne metabolizira. Budući da rezultati ispitivanja u osoba s oštećenom funkcijom bubrega pokazuju da je uklanjanje putem bubrega glavni način eliminacije, očekuje se da izlučivanje putem žuči samo neznatno sudjeluje u eliminaciji bilastina. Ne očekuje se da promjene u funkciji jetre klinički značajno utječu na farmakokinetiku bilastina.

#### Pedijatrijska populacija

Farmakokinetička analiza u djece provedena je na podacima dobivenim u dva ispitivanja u koja je bilo uključeno 66 djece u dobi od 2 do 11 godina s alergijskim rinokonjunktivitisom ili kroničnom urtikarijom i koja su jedanput dnevno dobivala raspadljivu tabletu za usta bilastina u dozi od 10 mg. Pokazalo se da je ova formulacija bioekvivalentna oralnoj otopini bilastina od 2,5 mg/ml. Farmakokinetička analiza podataka o koncentraciji u plazmi pokazala je da pedijatrijska doza bilastina od 10 mg jedanput dnevno rezultira sistemskom izloženošću koja je unutar raspona one opažene nakon doze od 20 mg kod odraslih i adolescenata, pri čemu je raspon AUC vrijednosti (95%CI) od 511,5 do 1450 ng\*h/ml za djecu 2 do 11 godina. Ovi rezultati bili su uvelike ispod sigurnosne granice, na osnovu podataka o primjeni 80 mg jedanput dnevno u odraslih, u skladu sa sigurnosnim profilom lijeka. Ovi su rezultati potvrdili da je izbor bilastina od 10 mg jedanput dnevno kroz usta prikladna

terapijska doza za pedijatrijsku populaciju u dobnoj skupini od 2 do 11 godina i tjelesne težine najmanje 15 kg.

### **5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Neklinički podaci o bilastinu ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti i kancerogenosti.

U ispitivanjima reproduktivne toksičnosti učinci bilastina na plod (gubici prije i nakon implantacije u štakora i nepotpuno okoštavanje kostiju lubanje, sternebra i udova u kunića) uočeni su samo pri dozama koje izazivaju maternalnu toksičnost. Razine izloženosti pri NOAEL-u dovoljno su veće (>30 puta) u odnosu na izloženost ljudi pri preporučenoj terapijskoj dozi.

U ispitivanju o dojenju bilastin je identificiran u mlijeku štakora u laktaciji kojima je primijenjena jednostruka oralna doza (20 mg/kg). Koncentracije bilastina u mlijeku bile su otprilike jednake polovici koncentracija u majčinoj plazmi. Nije poznata važnost tih rezultata za ljude.

U ispitivanju plodnosti u štakora, bilastin primijenjen u oralnim dozama do 1000 mg/kg/dan nije imao učinaka na ženske ni na muške reproduktivne organe. Nije bilo učinaka na indekse parenja, plodnosti ni trudnoće.

Kao što je pokazalo ispitivanje distribucije u štakora, provedeno određivanjem koncentracija lijeka autoradiografijom, bilastin se ne nakuplja u središnjem živčanom sustavu.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Popis pomoćnih tvari**

Betadeks (E459)

hidroksietilceluloza

metilparahidroksibenzoat (E 218)

propilparahidroksibenzoat (E 216)

sukraloza (E 955)

aroma maline (glavne komponente: etanol, triacetin, voda, etilbutirat, linalilacetat)

kloridna kiselina, koncentrirana (37%) ili razrijeđena (10%) (za prilagodbu pH)

natrijev hidroksid (za prilagodbu pH)

voda, pročišćena

### **6.2. Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

### **6.3. Rok valjanosti**

3 godina

Rok valjanosti nakon prvog otvaranja je 6 mjeseci.

### **6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.

### **6.5. Vrsta i sadržaj spremnika**

Smeđa staklena bočica, zatvorena aluminijskim zatvaračem s navojem ili polipropilenskim sigurnosnim zatvaračem za djecu, u kutiji. Svaka bočica sadrži 120 ml oralne otopine. Pakiranje uključuje polipropilensku odmjernu čašicu s oznakom volumena na 4 ml.

### **6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje**

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

**7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

HR-H-467123118

**9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 14. siječnja 2022.

Datum posljednje obnove odobrenja: /

**10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

26. ožujka 2025.