

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Xados 6 mg/ml oční kapky, roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml roztoku obsahuje 6 mg bilastinu.

Jedna kapka obsahuje 0,2 mg bilastinu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Oční kapky, roztok.

Čirý, bezbarvý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Léčba očních známek a příznaků sezonní a celoroční alergické konjunktivitidy.

Oční kapky Xados jsou indikovány k léčbě dospělých a pediatrické populace ve věku od 2 let.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Doporučená denní dávka u dospělých a pediatrické populace ve věku od 2 let je jedna kapka do postiženého oka (oči) jednou denně.

Délka trvání léčby

Zlepšení známek a příznaků v reakci na léčbu přípravkem Xados je obvykle patrné v průběhu několika dní, ale někdy je potřebná delší léčba po dobu až 8 týdnů. Jakmile dojde ke zlepšení symptomů, léčba má pokračovat tak dlouho, jak je potřeba k udržení zlepšení. Bez vyhledání lékařské pomoci nemá léčba pokračovat déle než 8 týdnů.

Zvláštní skupiny pacientů

Starší pacienti

U starších pacientů není nutná úprava dávkování (viz body 5.1 a 5.2).

Porucha funkce jater a ledvin

Bilastin ve formě očních kapek nebyl studován u pacientů s poruchou funkce jater nebo ledvin.

Neočekává se však, že by u pacientů s poruchou funkce jater nebo ledvin byla nutná úprava dávkování (viz bod 5.2).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost očních kapek s obsahem bilastinu u dětí ve věku do 2 let nebyly stanoveny.

Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Oční podání.

Po použití je třeba otřít špičku kapátka čistým ubrouskem, aby se odstranil přebytečný roztok.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Bilastin je léčivá látka ze skupiny antialergik/antihistaminik a i když se aplikuje lokálně, vstřebává se systémově. Pokud se objeví známky závažných reakcí nebo hypersenzitivity, léčba se musí ukončit. Po aplikaci přípravku Xados do spojivkového vaku oka se může zraková ostrost na několik minut zhoršit v důsledku zamlžení vidění.

Reakce v místě podání

Pokud se objeví nežádoucí účinky v místě podání, jako podráždění oka, bolest, zarudnutí nebo změny vidění, nebo pokud se stav pacienta zhorší, je třeba zvážit přerušování léčby.

Pediatrická populace

Účinnost a bezpečnost očních kapek Xados u dětí ve věku do 2 let nebyly stanoveny, proto se použití tohoto léčivého přípravku v této věkové skupině nedoporučuje (viz bod 5.1).

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly provedeny žádné studie interakcí. Vzhledem k nízké systémové expozici bilastinu po očním podání se neočekává žádná klinicky relevantní interakce s jinými léčivými přípravky. V případě současné léčby jinými lokálními očními léčivými přípravky má být mezi po sobě jdoucími aplikacemi ponechán interval 5 minut. Oční masti mají být aplikovány jako poslední.

Kontaktní čočky

Fyzikální kompatibilita s kontaktními čočkami byla prokázána *in vitro*. Pacienti mohou během léčby tímto léčivým přípravkem nadále používat kontaktní čočky.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje o perorálním nebo očním podání bilastinu těhotným ženám jsou omezené nebo nejsou k dispozici.

Reprodukční toxicita u zvířat byla pozorována pouze při perorálních expozicích více než 1000krát vyšších než jsou hladiny u lidí po očním podání (viz bod 5.3).

Systémová expozice bilastinu po očním podání je zanedbatelná, a proto se neočekávají žádné účinky na těhotenství. Oční kapky Xados lze v průběhu těhotenství podávat.

Kojení

Vylučování bilastinu do mateřského mléka nebylo u lidí zkoumáno. Vzhledem k nízké systémové absorpci bilastinu po očním podání (viz bod 5.2), neočekávají se žádné účinky u kojených novorozenců/děti po očním podání u lidí. Oční kapky Xados lze v průběhu kojení podávat.

Fertilita

U potkanů nebyly pozorovány žádné poruchy fertility (viz bod 5.3). Systémová expozice bilastinu po očním podání je zanedbatelná, a proto se neočekávají žádné účinky na fertilitu (viz bod 5.2).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přechodné rozmazané vidění nebo jiné oční poruchy mohou ovlivnit schopnost řídit a obsluhovat stroje. Pokud se po instilaci objeví rozmazané vidění, pacient má být poučen, aby s řízením nebo obsluhou strojů počkal, než se mu vidění vyjasní.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu u dospělých pacientů

V klinických studiích zahrnujících bilastin ve formě očních kapek, roztoku o koncentraci 6 mg/ml, dostávalo 682 pacientů jednu dávku denně po dobu 8 týdnů. Přibližně u 9,7 % pacientů lze očekávat nežádoucí účinky spojené s použitím bilastinu ve formě očních kapek, roztoku o koncentraci 6 mg/ml. Nebyly hlášené žádné závažné nebo těžké nežádoucí účinky.

Přehled nežádoucích účinků v tabulce u dospělých pacientů

Následující nežádoucí účinky byly hlášeny v průběhu klinických studií a jsou klasifikovány dle frekvence:

Velmi časté ($\geq 1/10$)

Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)

Méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$)

Vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$)

Velmi vzácné ($< 1/10\ 000$)

Není známo (z dostupných údajů nelze určit)

V rámci každé skupiny frekvence jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

	Méně časté
Poruchy nervového systému	dysgeuzie, bolest hlavy
Poruchy oka	suchost oka sekrece z oka podráždění oka nadměrné slzení oční diskomfort

Během postmarketingových zkušeností s perorálními lékovými formami bilastinu byly pozorovány hypersenzitivní reakce s frekvencí není známo.

Souhrn bezpečnostního profilu u pediatrické populace

V pediatrické klinické studii bezpečnosti zahrnující roztok bilastinu o koncentraci 6 mg/ml ve formě očních kapek dostávalo 59 (42 bilastin a 17 placebo) pacientů ve věku od 2 do méně než 18 let jednu dávku denně po dobu 8 týdnů. Procento pacientů, kteří během 8týdenního období léčby roztokem bilastinu o koncentraci 6 mg/ml ve formě očních kapek hlásili nežádoucí účinky, bylo srovnatelné s pacienty, kteří dostávali placebo (23,8 % vs. 23,5 %), a to i pokud šlo o oční nežádoucí účinky (16,7 % vs. 17,6 %).

Procento pacientů léčených bilastinem o koncentraci 6 mg/ml ve formě očních kapek s nežádoucími účinky bylo 0 %. Nebyly hlášeny žádné těžké nebo závažné nežádoucí účinky.

Bezpečnost bilastinu ve formě očních kapek nebyla u dětí ve věku do 2 let stanovena.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím webového formuláře

sukl.gov.cz/nezadouciucinky,

případně na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 49/48
100 00 Praha 10
e-mail: farmakovigilance@sukl.gov.cz

4.9 Předávkování

Při očním podání nejsou známy žádné specifické nežádoucí účinky po očním předávkování. Reakce z předávkování se nepředpokládají, jelikož nadbytečný roztok z oka rychle vyteče.

Ve fázi I klinických zkoušek s perorálními formami v doporučených perorálních dávkách pro lidi byly bez jakýchkoli bezpečnostních problémů testovány dávky až do 11násobných (jednotlivá dávka) a až do 10násobných (vícečetná dávka).

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: oftalmologika, dekongesční léčiva a antialergika, ATC kód: S01GX13

Mechanismus účinku

Bilastin je neselektivní antagonist histaminových receptorů s dlouhotrvajícím účinkem se selektivní antagonistickou afinitou k periferním H₁ receptorům a bez afinity k muskarinovým receptorům. Bilastin antagonizuje histamin, stabilizuje mastocyty a předchází histaminem indukovanou produkci zánětlivých cytokinů lidskými epitelálními buňkami spojivky, a tak zabraňuje svědění, vazodilataci a prosakování cév, vedoucím k zarudnutí oka, chemóze a blefaritidě.

Klinická účinnost a bezpečnost

Účinnost a bezpečnost bilastinu ve formě očních kapek, roztoku o koncentraci 6 mg/ml byly prokázány v multicentrické, dvojitě zaslepené, randomizované, paralelní, placebem a aktivním léčivem kontrolované studii fáze III u 228 subjektů za použití modelu Conjunctival Allergen Challenge (CAC). Primární výsledný ukazatel byl definován jako svědění oka hodnocené subjektem ve 3., 5. a 7. minutě po provedení CAC 16 hodin po léčbě (den 1) a 15 minut po léčbě (den 8). Rozdíly v léčbě bilastinem ve formě očních kapek, roztoku o koncentraci 6 mg/ml, ve srovnání s vehikulem byly u svědění oka statisticky významné ($p < 0,05$) při obou léčebných návštěvách (den 1 a den 8). Průměrné léčebné rozdíly stanovené metodou nejmenších čtverců na 5bodové stupnici svědění očí ve všech časových bodech byly -1,167 (15 minut po léčbě) a -0,710 (16 hodin po léčbě).

U klíčového sekundárního výsledného ukazatele účinnosti, kterým je zarudnutí spojivek, byly rozdíly v léčbě bilastinem ve formě očních kapek, roztoku o koncentraci 6 mg/ml, ve srovnání s vehikulem statisticky významné ($p < 0,05$) pro všechny časové body po CAC provedené v den 8 (15 minut po léčbě).

Následně v multicentrické, randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované, paralelní studii fáze III provedené pro posouzení bezpečnosti, snášenlivosti a účinnosti bilastinu ve formě očních kapek, roztoku o koncentraci 6 mg/ml, bylo zjištěno, že přípravek je dobře snášen a účinný při použití po dobu až 8 týdnů u 218 dospělých pacientů.

V této studii byl počet očních nežádoucích účinků považovaných za související s léčbou nízký, se 7 nežádoucími účinky u 6 pacientů (0,6 %) ve skupině s bilastinem a 5 nežádoucími účinky u 5 pacientů (4,3 %) ve skupině s placebem.

Kromě toho byly bezpečnost a snášenlivost, oba jako primární cílové parametry, a účinnost, v rámci sekundárních cílových parametrů, roztoku bilastinu o koncentraci 6 mg/ml ve formě očních kapek studovány ve dvojitě zaslepené, randomizované, placebem kontrolované klinické studii fáze III s paralelními skupinami u 59 pacientů ve věku od 2 do méně než 18 let se sezónní (SAC) nebo celoroční

alergickou konjunktivitidou (PAC) během 8týdenní období léčby. V této studii prokázal roztok bilastinu o koncentraci 6 mg/ml ve formě očních kapek bezpečnostní profil podobný placebo a konzistentní s profilem pozorovaným u dospělých, aniž by z jeho použití vyplývaly nějaké nové obavy týkající se bezpečnosti.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s tímto léčivým přípravkem u pediatrické populace od narození do 2 let věku v léčbě alergické konjunktivitidy (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetické vlastnosti bilastinu byly rozsáhle studovány u perorální formy. Aby bylo možné vyhodnotit farmakokinetické vlastnosti bilastinu ve formě očních kapek, roztoku o koncentraci 6 mg/ml, ve studii fáze I dostávalo dvanáct zdravých subjektů jednu kapku do každého oka denně (0,42 mg/den) po dobu 5 dnů.

Absorpce

Bilastin se po oční aplikaci rychle absorbuje do krevního oběhu. V ustáleném stavu dosáhl bilastin maximálních hladin v krvi 2,7 ng/ml během 2,52 hodin po podání, tj. přibližně 1,5 % C_{max} v ustáleném stavu pro tablety obsahující 20 mg bilastinu.

Distribuce

Bilastin se u lidí váže z 84–90 % na plazmatické proteiny v rozmezí koncentrací 0,2 µg/ml až 1 µg/ml, které zahrnuje plazmatické hladiny pozorované při terapeutických dávkách po perorálním podání tablet bilastinu. Zdánlivý centrální distribuční objem (V_c/F) byl 59,2 l a zdánlivý periferní distribuční objem (V_p/F) byl 30,2 l.

Biotransformace

Po perorálním podání bilastinu byla pozorována malá nebo žádná metabolizace *in vitro* a *in vivo*. Ve studiích *in vitro* bilastin neindukoval ani neinhiboval aktivitu izoenzymů CYP 450. Nebyla zaznamenána žádná inhibice nebo indukce jaterních enzymů.

Eliminace

Ve studii hmotnostní bilance (mass balance) u zdravých dospělých dobrovolníků bylo po podání jednorázové perorální dávky 20 mg ^{14}C -bilastinu téměř 95 % podané dávky vyloučeno v moči (28,3 %) a stolici (66,5 %) jako nezměněný bilastin, což potvrzuje, že bilastin se u lidí významně nemetabolizuje. Průměrný poločas eliminace vypočtený u zdravých dobrovolníků byl 14,5 h, přičemž po očním podání byl 7,88 h.

Linearita

Bilastin vykazuje lineární farmakokinetiku ve studovaném rozmezí dávek (5 až 220 mg po perorálním podání), s nízkou interindividuální variabilitou.

Porucha funkce ledvin

Byla provedena studie s cílem stanovit farmakokinetiku bilastinu (perorální podání, 20mg tablety) u subjektů s poruchou funkce ledvin a posoudit, zda může být u pacientů s poruchou funkce ledvin nezbytná úprava dávky. Na základě výsledků této studie lze dojít k závěru, že stejná dávka a dávkovací interval perorálního bilastinu se může podávat u subjektů nezávisle na GFR bezpečným a účinným způsobem. Proto se neočekává potřeba úpravy dávkování nebo obavy o bezpečnost u pacientů s poruchou funkce ledvin užívajících bilastin u 20mg tablet a tím méně u očního roztoku, protože plazmatické koncentrace jsou mnohem nižší.

Porucha funkce jater

U pacientů s poruchou funkce jater nejsou k dispozici žádné farmakokinetické údaje. Bilastin není u lidí metabolizován. Vzhledem k tomu, že výsledky studií při poruše funkce ledvin ukazují, že eliminace ledvinami je jednou z hlavních cest eliminace, očekává se, že vylučování do žluči se v eliminaci bilastinu uplatňuje pouze okrajově. Neočekává se, že by změny v jaterních funkcích měly klinicky významný vliv na farmakokinetiku bilastinu.

Starší pacienti

U pacientů starších 65 let jsou k dispozici pouze omezená farmakokinetická data ze studií fáze II a fáze III pro perorální lékovou formu bilastinu (20mg tablety). Nebyly pozorovány žádné statisticky významné rozdíly s ohledem na farmakokinetiku bilastinu u starších osob ve věku nad 65 let ve srovnání s dospělou populací ve věku 18 až 35 let.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje pro bilastin získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity a hodnocení kancerogenního potenciálu neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Ve studiích reprodukční toxicity nebyl u potkanů zjištěn žádný účinek na samčí a samičí fertilitu nebo pre- a postnatální vývoj při perorálním podání bilastinu až do 1000 mg/kg tělesné hmotnosti. Ve studiích embryofetálního vývoje s perorálním podáváním bilastinu byly mírně zvýšené pre- a postimplantační ztráty u potkanů a rovněž opožděná osifikace a růstová retardace u králíků pozorovány pouze při více než 1000násobném překročení expozice u člověka při dávkách doporučených pro oční podání.

V laktanční studii byl bilastin identifikován v mléce laktujících samic potkanů po podání jednorázové perorální dávky (20 mg/kg). Koncentrace bilastinu v mléce byly asi poloviční než v mateřské plazmě. Vzhledem k nízké systémové absorpci bilastinu po očním podání (viz bod 5.2) lze proto očekávat nižší hladiny bilastinu v lidském mateřském mléce.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

hydroxypropylbetadex
methylcelulosa
natrium-hyaluronát
glycerol (E 422)
roztok hydroxidu sodného 1 mol/l (k úpravě pH)
voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

Po prvním otevření lahvičky: 2 měsíce, žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho prvním otevření jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Vícedávková bílá LDPE lahvička (5 ml roztoku bez konzervačních látek v 7,6ml lahvičce) a bílá HDPE hubice s víčkem garantujícím neporušenost obalu.

Balení: 1 x 5ml lahvička

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ REGISTRAČNÍ ČÍSLA

64/189/21-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 23. 8. 2022
Datum posledního prodloužení registrace:

10. DATUM REVIZE TEXTU

28. 5. 2025