

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Bilpexo 20 mg tablety

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje 20 mg bilastinu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta.

Bílá až téměř bílá, kulatá (v průměru 7 mm), bikonvexní tableta.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Symptomatická léčba alergické rinokonjunktivitidy (sezónní i celoroční) a kopřivky. Bilpexo je indikován u dospělých a dospívajících (od 12 let).

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

##### Dávkování

*Dospělí a dospívající (od 12 let)*

Ke zmírnění příznaků alergické rinokonjunktivitidy (sezónní i celoroční) a kopřivky 20 mg bilastinu (1 tableta) jednou denně.

Tableta se užívá jednu hodinu před nebo dvě hodiny po jídle nebo ovocné šťávě (viz bod 4.5).

##### Délka léčby:

U alergické rinokonjunktivitidy má být léčba omezena na období, kdy jsou pacienti vystaveni alergenům. U sezónní alergické rýmy může být léčba přerušena po odeznění příznaků a opětovně zahájena při jejich znovuobjevení. U celoroční alergické rýmy může být pacientům navržena kontinuální léčba během doby, kdy jsou vystaveni alergenům. U kopřivky závisí délka léčby na typu, trvání a průběhu obtíží.

##### Zvláštní skupiny pacientů

###### Starší pacienti

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

###### Porucha funkce ledvin

Studie provedené u rizikových skupin dospělých (pacienti s poruchou funkce ledvin) naznačují, že u dospělých pacientů není nutná úprava dávkování přípravku Bilpexo (viz bod 5.2).

###### Porucha funkce jater

Nejsou žádné klinické zkušenosti s podáváním přípravku dospělým pacientům s poruchou funkce jater. Nicméně, jelikož se bilastin nemetabolizuje a je v nezměněné formě vylučován močí a stolicí, neočekává se, že by porucha funkce jater u dospělých pacientů vedla ke zvýšení systémové expozice nad bezpečný limit. U dospělých pacientů s poruchou funkce jater proto není nutná úprava dávkování (viz bod 5.2).

#### Paediatrická populace

- Děti od 6 do 11 let s tělesnou hmotností alespoň 20 kg

Pro podávání u této populace jsou vhodné bilastin o síle 10 mg ve formě tablet dispergovatelných v ústech a bilastin o síle 2,5 mg/ml ve formě perorálního roztoku.

- Děti do 6 let s tělesnou hmotností nižší než 20 kg

V současnosti dostupné údaje jsou uvedeny v bodech 4.4, 4.8, 5.1 a 5.2, na jejich základě však nelze stanovit doporučení ohledně dávkování. Bilastin se proto nemá v této věkové skupině používat.

Bezpečnost a účinnost bilastinu u dětí s poruchou funkce ledvin a jater nebyla stanovena.

#### **Způsob podání:**

Perorální podání.

Tablety se polykají a zapíjejí vodou. Denní dávku se doporučuje užívat najednou.

#### **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**

U pacientů užívajících bilastin byly hlášeny případy prodloužení intervalu QT na elektrokardiogramu (viz body 4.8, 4.9 a 5.1). Předpokládá se, že léčivé přípravky, které způsobují prodloužení intervalu QT/QTc, zvyšují riziko torsade de pointes.

Při podávání bilastinu pacientům se zvýšeným rizikem prodloužení intervalu QT/QTc je proto třeba dbát zvýšené opatrnosti. To se týká pacientů s anamnézou srdečních arytmií; pacientů s hypokalemií, hypomagnezemií, hypokalcemií; pacientů se známým prodloužením intervalu QT nebo významnou bradykardií; pacientů se současným užíváním jiných léčivých přípravků spojených s prodloužením intervalu QT/QTc.

#### Pediatrická populace

Účinnost a bezpečnost bilastinu u dětí do 2 let nebyla stanovena a klinických zkušeností u dětí od 2 do 5 let je malé množství, z tohoto důvodu se nemá bilastin v těchto věkových skupinách používat.

U pacientů se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce ledvin může souběžné podávání bilastinu s inhibitory P-glykoproteinu, jako jsou např. ketokonazol, erythromycin, cyklosporin, ritonavir nebo diltiazem, zvýšit hladinu bilastinu v plazmě a tedy zvýšit riziko nežádoucích účinků bilastinu. Z tohoto důvodu je třeba se vyvarovat souběžnému podávání bilastinu a inhibitorů P-glykoproteinu u pacientů se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce ledvin.

Přípravek Bilpexo obsahuje sodík:

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

#### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých a jsou shrnuty níže.

#### Interakce s jídlem:

Jídlo významně snižuje perorální biologickou dostupnost bilastinu o 30 %.

#### Interakce s grapefruitovou šťávou:

Souběžné užití 20 mg bilastinu a grapefruitové šťávy snížilo biologickou dostupnost bilastinu o 30 %. Tento účinek se může objevit také u jiných ovocných šťáv. Stupeň snížení biologické dostupnosti se může lišit dle výrobce a druhu ovoce. Mechanismus této interakce spočívá v inhibici importujícího (*uptake*) transportního proteinu OATP1A2, jehož substrátem je bilastin (viz bod 5.2). Léčivé přípravky, které jsou substráty nebo inhibitory OATP1A2, jako je ritonavir nebo rifampicin, mohou mít rovněž potenciál snižovat koncentraci bilastinu v plazmě.

#### Interakce s ketokonazolem nebo erythromycinem:

Souběžné užití 20 mg bilastinu jednou denně a 400 mg ketokonazolu jednou denně nebo 500 mg erythromycinu třikrát denně zvýšilo AUC bilastinu 2krát a  $C_{max}$  2-3krát. Tyto změny lze vysvětlit interakcí se střevními efluxními transportéry, jelikož bilastin je substrátem P-glykoproteinu a nemetabolizuje se (viz bod 5.2). Nezdá se, že by tyto změny ovlivňovaly bezpečnostní profil bilastinu a ketokonazolu nebo erythromycinu. Další léčivé přípravky, které jsou substráty nebo inhibitory P-glykoproteinu, jako je cyklosporin, mohou mít rovněž potenciál zvyšovat koncentraci bilastinu v plazmě.

#### Interakce s diltiazemem:

Souběžné užití 20 mg bilastinu jednou denně a 60 mg diltiazemu jednou denně zvýšilo  $C_{max}$  bilastinu o 50 %. Tento účinek lze vysvětlit interakcí se střevními efluxními transportéry (viz bod 5.2) a nezdá se, že by ovlivňoval bezpečnostní profil bilastinu.

#### Interakce s alkoholem:

Psychomotorický výkon po souběžném požití alkoholu a 20 mg bilastinu jednou denně byl podobný výkonu pozorovanému po požití alkoholu a placeba.

#### Interakce s lorazepamem:

Souběžné užití 20 mg bilastinu jednou denně a 3 mg lorazepamu jednou denně po dobu 8 dní nezesílilo tlumivé účinky lorazepamu na CNS.

#### Pediatrická populace:

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých. Jelikož neexistují žádné klinické zkušenosti, týkající se interakce bilastinu s jinými léčivými přípravky, jídlem nebo ovocnými šťávami u dětí, výsledky ze studií interakcí u dospělých mají být vzaty v úvahu při předepisování bilastinu dětem. Nejsou k dispozici žádné klinické údaje u dětí, aby mohlo být stanoveno, zda změny AUC nebo  $C_{max}$  z důvodu interakcí ovlivňují bezpečnostní profil bilastinu.

## **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

#### Těhotenství:

Údaje o podávání bilastinu těhotným ženám jsou omezené nebo nejsou k dispozici. Studie na zvířatech nenaznačují přímé nebo nepřímé škodlivé účinky s ohledem na reprodukční toxicitu, porod nebo postnatální vývoj (viz bod 5.3). Jako preventivní opatření se doporučuje nepoužívat bilastin během těhotenství.

#### Kojení:

Vylučování bilastinu do lidského mateřského mléka nebylo hodnoceno. Dostupné farmakokinetické údaje u zvířat prokázaly vylučování bilastinu do mléka (viz bod 5.3). Rozhodnutí o tom, zda pokračovat/ukončit kojení nebo zda přerušit/vyhnout se léčbě bilastinem, musí být učiněno s ohledem na přínos kojení pro dítě a prospěch léčby bilastinem pro matku.

#### Fertilita:

Nejsou k dispozici žádné nebo jsou jen omezené klinické údaje. Studie u potkanů nenaznačují žádné negativní účinky na fertilitu (viz bod 5.3).

## **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Studie provedená u dospělých za účelem posouzení účinku bilastinu na schopnost řídit ukázala, že léčba dávkou 20 mg neovlivňuje výkon během řízení. Individuální reakce na léčivý přípravek se však může lišit, pacienti mají být poučeni, aby neřídili ani neobsluhovali stroje, dokud nezjistí, jak na bilastin reagují.

#### 4.8 Nežádoucí účinky

##### Shrnutí bezpečnostního profilu u dospělých a dospívajících pacientů

Incidence nežádoucích účinků u dospělých a dospívajících pacientů s alergickou rinokonjunktivitidou nebo chronickou idiopatickou kopřivkou léčených 20 mg bilastinu byla v klinických studiích srovnatelná s incidencí u pacientů, kteří dostávali placebo (12,7 % versus 12,8 %).

Klinické studie fáze II a III prováděné během klinického vývoje zahrnovaly 2525 dospělých a dospívajících pacientů, léčených různými dávkami bilastinu, z nichž 1697 dostávalo bilastin v dávce 20 mg. 1362 pacientů dostávalo v těchto studiích placebo. Pacienti léčení bilastinem v dávce 20 mg v indikaci alergické rinokonjunktivitidy nebo chronické idiopatické kopřivky hlásili jako nejčastější nežádoucí účinky bolest hlavy, somnolenci, závratě a únavu. Tyto nežádoucí účinky se objevovaly srovnatelně často u pacientů, kteří užívali placebo.

##### Přehled nežádoucích účinků u dospělých a dospívajících pacientů v tabulce

Nežádoucí účinky, přinejmenším možná související s bilastinem a hlášené u více než 0,1 % pacientů užívajících 20 mg bilastinu během klinického vývoje (n = 1697), jsou uvedeny v tabulce níže.

Frekvence jsou označeny následovně:

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)

Vzácné nežádoucí účinky, velmi vzácné nežádoucí účinky a nežádoucí účinky s neznámou frekvencí nebyly do tabulky zahrnuty.

Třídy orgánových systémů		Bilastin 20 mg n=1697	Všechny dávky bilastinu n=2525	Placebo n=1362
Frekvence	Nežádoucí účinek			
<b>Infekce a infestace</b>				
Méně časté	Orální herpes	2 (0,12 %)	2 (0,08 %)	0 (0,0 %)
<b>Poruchy metabolismu a výživy</b>				
Méně časté	Zvýšená chuť k jídlu	10 (0,59 %)	11 (0,44 %)	7 (0,51 %)
<b>Psychiatrické poruchy</b>				
Méně časté	Úzkost	6 (0,35 %)	8 (0,32 %)	0 (0,0 %)
	Insomnie	2 (0,12 %)	4 (0,16 %)	0 (0,0 %)
<b>Poruchy nervového systému</b>				
Časté	Somnolence	52 (3,06 %)	82 (3,25 %)	39 (2,86 %)
	Bolest hlavy	68 (4,01 %)	90 (3,56 %)	46 (3,38 %)
Méně časté	Závrať	14 (0,83 %)	23 (0,91 %)	8 (0,59 %)
<b>Poruchy ucha a labyrintu</b>				
Méně časté	Tinnitus	2 (0,12 %)	2 (0,08 %)	0 (0,0 %)
	Vertigo	3 (0,18 %)	3 (0,12 %)	0 (0,0 %)

<b>Srdeční poruchy</b>				
Méně časté	Blokáda pravého Tawarova raménka	4 (0,24 %)	5 (0,20 %)	3 (0,22 %)
	Sinusová arytmie	5 (0,30 %)	5 (0,20 %)	1 (0,07 %)
	Prodloužení intervalu QT na elektrokardiogramu*	9 (0,53 %)	10 (0,40 %)	5 (0,37 %)
	Další EKG abnormality	7 (0,41 %)	11 (0,44 %)	2 (0,15 %)
<b>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</b>				
Méně časté	Dyspnoe	2 (0,12 %)	2 (0,08 %)	0 (0,0 %)
	Nazální diskomfort	2 (0,12 %)	2 (0,08 %)	0 (0,0 %)
	Sucho v nose	3 (0,18 %)	6 (0,24 %)	4 (0,29 %)
<b>Gastrointestinální poruchy</b>				
Méně časté	Bolest v epigastriu	11 (0,65 %)	14 (0,55 %)	6 (0,44 %)
	Bolest břicha	5 (0,30 %)	5 (0,20 %)	4 (0,29 %)
	Nauzea	7 (0,41 %)	10 (0,40 %)	14 (1,03 %)
	Žaludeční diskomfort	3 (0,18 %)	4 (0,16 %)	0 (0,0 %)
	Průjem	4 (0,24 %)	6 (0,24 %)	3 (0,22 %)
	Sucho v ústech	2 (0,12 %)	6 (0,24 %)	5 (0,37 %)
	Dyspepsie	2 (0,12 %)	4 (0,16 %)	4 (0,29 %)
	Gastritida	4 (0,24 %)	4 (0,16 %)	0 (0,0 %)
<b>Poruchy kůže a podkožní tkáň</b>				
Méně časté	Pruritus	2 (0,12 %)	4 (0,16 %)	2 (0,15 %)
<b>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</b>				
Méně časté	Únava	14 (0,83 %)	19 (0,75 %)	18 (1,32 %)
	Žízeň	3 (0,18 %)	4 (0,16 %)	1 (0,07 %)
	Zlepšení preexistujícího onemocnění	2 (0,12 %)	2 (0,08 %)	1 (0,07 %)
	Pyrexie	2 (0,12 %)	3 (0,12 %)	1 (0,07 %)
	Astenie	3 (0,18 %)	4 (0,16 %)	5 (0,37 %)
<b>Vyšetření</b>				
Méně časté	Zvýšení hladiny gama-glutamyltransferázy	7 (0,41 %)	8 (0,32 %)	2 (0,15 %)
	Zvýšení hladiny alaninaminotransferázy	5 (0,30 %)	5 (0,20 %)	3 (0,22 %)
	Zvýšení hladiny aspartátaminotransferázy	3 (0,18 %)	3 (0,12 %)	3 (0,22 %)
	Zvýšení hladiny kreatininu v krvi	2 (0,12 %)	2 (0,08 %)	0 (0,0 %)
	Zvýšení hladiny triacylglycerolů v krvi	2 (0,12 %)	2 (0,08 %)	3 (0,22 %)
	Zvýšení tělesné hmotnosti	8 (0,47 %)	12 (0,48 %)	2 (0,15 %)

\*Prodloužení intervalu QT na elektrokardiogramu bylo hlášeno také po uvedení přípravku na trh.

Frekvence není známa (z dostupných údajů nelze určit):

V období po uvedení přípravku na trh, byly pozorovány palpitace, tachykardie, hypersenzitivní reakce (jako je anafylaxe, angioedém, dyspnoe, vyrážka, lokalizovaný edém/lokální otok, a erytém), a zvracení.

## Popis vybraných nežádoucích účinků u dospělých a dospívajících pacientů

Somnolence, bolest hlavy, závrať a únava byly pozorovány jak u pacientů léčených bilastinem v dávce 20 mg, tak u pacientů s placebem. Hlášená četnost byla 3,06 % vs. 2,86 % u somnolence; 4,01 % vs. 3,38 % u bolesti hlavy; 0,83 % vs. 0,59 % u závratí a 0,83 % vs. 1,32 % u únavy.

Informace shromážděné během sledování po uvedení přípravku na trh potvrdily bezpečnostní profil pozorovaný během klinického vývoje.

## Souhrn bezpečnostního profilu u pediatrické populace

Během klinického vývoje byly frekvence, typ a závažnost nežádoucích účinků u dospívajících (12 až 17 let) stejné jako byly pozorovány u dospělých. Informace shromážděné během sledování po uvedení přípravku na trh u této populaci (dospívající) potvrdily závěry klinické studie.

Procento dětí (2-11 let), které nahlásily nežádoucí účinky po léčbě alergické rinokonjunktivitidy nebo chronické idiopatické kopřivky bilastinem v dávce 10 mg v 12týdenní kontrolované klinické studii, bylo srovnatelné s pacienty, kteří dostávali placebo (68,5 % versus 67,5 %). Související nežádoucí účinky nejčastěji hlášené 291 dětmi (2-11 let) léčenými bilastinem (léková forma tablety dispergovatelné v ústech) během klinických studií (# 260 dětí zahrnutých do studie klinické bezpečnosti, 31 dětí zahrnutých do farmakokinetické studie) byly bolest hlavy, alergická konjunktivitida, rinitida a bolest břicha. Tyto nežádoucí účinky se objevovaly srovnatelně často u 249 pacientů, kteří užívali placebo.

## Přehled nežádoucích účinků u pediatrické populace v tabulce

Nežádoucí účinky, přinejmenším možná související s bilastinem a hlášené u více než 0,1 % dětí (2 – 11 let) užívajících bilastin během klinického vývoje, jsou uvedeny v tabulce níže.

Frekvence jsou označeny následovně:

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)

Vzácné nežádoucí účinky, velmi vzácné nežádoucí účinky a nežádoucí účinky s neznámou frekvencí nebyly do tabulky zahrnuty.

Třídy orgánových systémů		Bilastin 10 mg (n=291) <sup>#</sup>	Placebo (n=249)
Frekvence	Nežádoucí účinek		
<b>Infekce a infestace</b>			
Časté	Rinitida	3 (1,0 %)	3 (1,2 %)
<b>Poruchy nervového systému</b>			
Časté	Bolest hlavy	6 (2,1 %)	3 (1,2 %)
Méně časté	Závrať	1 (0,3 %)	0 (0,0 %)
	Ztráta vědomí	1 (0,3 %)	0 (0,0 %)
<b>Poruchy oka</b>			
Časté	Alergická konjunktivitida	4 (1,4 %)	5 (2,0 %)
Méně časté	Iritace oka	1 (0,3 %)	0 (0,0 %)
<b>Gastrointestinální poruchy</b>			
Časté	Bolest břicha / Bolest v epigastriu	3 (1,0 %)	3 (1,2 %)
	Průjem	2 (0,7 %)	0 (0,0 %)

Méně časté	Nauzea	1 (0,3 %)	0 (0,0 %)
	Otok rtů	1 (0,3 %)	0 (0,0 %)
<b>Poruchy kůže a podkožní tkáň</b>			
Méně časté	Ekzém	1 (0,3 %)	0 (0,0 %)
	Kopřivka	2 (0,7 %)	2 (0,8 %)
<b>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</b>			
Méně časté	Únava	2 (0,7 %)	0 (0,0 %)

#260 dětí zahrnutých do studie klinické bezpečnosti, 31 dětí zahrnutých do farmakokinetické studie

Popis vybraných nežádoucích účinků v pediatrické populaci

Bolest hlavy, bolest břicha, alergická konjunktivitida a rinitida byly pozorovány jak u dětí léčených bilastinem v dávce 10 mg, tak u dětí s placebem. Hlášená četnost byla 2,1 % vs. 1,2 % u bolesti hlavy; 1,0 % vs. 1,2 % u bolesti břicha; 1,4 % vs. 2,0 % u alergické konjunktivitidy a 1,0 % vs. 1,2 % u rinitidy.

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](http://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](mailto:farmakovigilance@sukl.gov.cz)

#### 4.9 Předávkování

Informace, týkající se akutního předávkování bilastinem, vycházejí ze zkušeností z klinických studií prováděných během vývoje a ze sledování po uvedení přípravku na trh. Po podání bilastinu v klinických studiích v dávkách 10 až 11krát přesahujících terapeutickou dávku (220 mg jako jednorázová dávka; nebo 200 mg/denně po dobu 7 dní) 26 dospělým zdravým dobrovolníkům byla četnost nežádoucích účinků vzniklých při léčbě dvakrát vyšší než u placeba. Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky byly závrať, bolest hlavy a nauzea. Nebyly hlášeny žádné závažné nežádoucí účinky ani významné prodloužení intervalu QTc. Informace shromážděné v rámci sledování po uvedení přípravku na trh jsou shodné s hlášeními z klinických studií.

Kritické hodnocení účinku opakovaného podání bilastinu (100 mg x 4 dny) na repolarizaci komor pomocí podrobné zkřížené studie hodnotící interval QT/QTc", zahrnující 30 zdravých dospělých dobrovolníků, neukázalo významné prodloužení QTc.

Údaje o předávkování u dětí nejsou k dispozici.

V případě předávkování se doporučuje symptomatická a podpůrná léčba.

Proti bilastinu není známo specifické antidotum.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antihistaminika pro systémovou aplikaci, jiná antihistaminika pro systémovou aplikaci

ATC kód: R06AX29

Mechanismus účinku

Bilastin je nesedativní antagonist histaminových receptorů s dlouhotrvajícím účinkem se selektivní antagonistickou afinitou vůči periferním H<sub>1</sub> receptorům a bez afinity k muskarinovým receptorům.

Bilastin inhibuje histaminem vyvolané kožní reakce typu „*wheal and flare*“ (erupce s okolním

zarudnutím) po dobu 24 hodin po jednorázovém podání.

### Klinická účinnost a bezpečnost

V klinických studiích provedených u dospělých a dospívajících pacientů s alergickou rinokonjunktivitidou (sezónní i celoroční) byl bilastin v dávce 20 mg, podávané jednou denně po dobu 14-28 dnů, účinný ve zmírňování příznaků jako jsou kýchaní, vodnatá sekrece z nosu, svědění nosu, pocit ucpaného nosu, svědění očí, slzení a zarudnutí očí. Bilastin účinně potlačoval příznaky po dobu 24 hodin.

Ve dvou klinických studiích provedených u pacientů s chronickou idiopatickou kopřivkou byl bilastin v dávce 20 mg, podávané jednou denně po dobu 28 dní, účinný při zmírňování intenzity svědění a počtu a velikosti kožních pupenů i ve zmírnění diskomfortu pacientů v důsledku kopřivky. U pacientů se zlepšily podmínky spánku a kvalita života.

V klinických studiích provedených s bilastinem nebylo dokonce ani při dávkách 200 mg denně (10násobek klinické dávky) podávaných po dobu 7 dnů u 9 subjektů pozorováno žádné klinicky významné prodloužení intervalu QTc ani žádný jiný účinek na kardiovaskulární systém, dokonce ani při souběžném podávání s inhibitory P-glykoproteinu, jako jsou ketokonazol (24 subjektů) a erythromycin (24 subjektů). Navíc byla provedena podrobná studie hodnotící interval QT zahrnující 30 dobrovolníků.

V kontrolovaných klinických studiích s doporučenou dávkou 20 mg jednou denně, byl bezpečnostní profil bilastinu pro CNS srovnatelný s placebem a incidence somnolence nebyla statisticky odlišná od placeba. Bilastin v dávkách až do 40 mg denně neovlivňoval psychomotorický výkon v klinických studiích a neovlivňoval výkon při řízení vozidel při standardním testu řízení.

U starších pacientů ( $\geq 65$  let) zahrnutých do studií fáze II a III nebyly pozorovány žádné rozdíly v účinnosti nebo bezpečnosti oproti mladším pacientům. Poregistrační studie u 146 starších pacientů neprokázala žádné rozdíly v bezpečnostním profilu oproti dospělé populaci.

### Pediatriká populace

Dospívající (12 až 17 let) byli zahrnuti do klinického vývoje. Během klinických studií užívalo bilastin 128 dospívajících (81 ve dvojité zaslepených studiích u alergické rinokonjunktivitidy). Další 116 dospívajících subjektů bylo randomizováno mezi aktivní komparátory nebo placebo. Nebyly pozorovány žádné rozdíly v účinnosti a bezpečnosti mezi dospělými a dospívajícími. Dle pokynů může být prokázaná účinnost u dospělých a dospívajících extrapolována na děti, protože se prokázalo, že systémová expozice bilastinu v dávce 10 mg u dětí od 6 do 11 let s tělesnou hmotností alespoň 20 kg je ekvivalentní expozici 20 mg bilastinu u dospělých (viz bod 5.2). Extrapolace z dat dospělých a dospívajících je u tohoto přípravku považována za vhodnou, protože patofyziologie alergické rinokonjunktivitidy a kopřivky je stejná pro všechny věkové skupiny. V 12týdenní kontrolované klinické studii u dětí ve věku 2–11 let (celkem 509 dětí, 260 léčeno bilastinem v dávce 10 mg: 58 ve věku 2 až <6 let, 105 ve věku 6 až <9 let a 97 ve věku 9 až <12 let a 249 léčených placebem: 58 ve věku 2 až <6 let, 95 ve věku 6 až <9 let a 96 ve věku 9 až <12 let) byl při doporučené pediatriké dávce 10 mg jednou denně bezpečnostní profil bilastinu (n=260) podobný jako u placeba (n=249), s nežádoucími účinky léku u 5,8 % a 8,0 % pacientů užívajících bilastin v dávce 10 mg, resp. placebo. Jak u bilastinu v dávce 10 mg, tak u placeba se prokázalo během studie mírné snížení skóre somnolence a sedace v dotazníku *Paediatric Sleep Questionnaire*, bez statisticky významných rozdílů mezi léčenými skupinami. U těchto dětí ve věku 2 až 11 let nebyly pozorovány významné rozdíly v intervalu QTc po podání 10 mg bilastinu denně ve srovnání s placebem. Dotazníky kvality života (*Quality of Life questionnaires*), specifické pro děti s alergickou rinokonjunktivitidou nebo chronickou kopřivkou, ukázaly obecné zvýšení skóre po dobu 12 týdnů bez statisticky významného rozdílu mezi skupinou užívající bilastin a placebo. Celková skupina 509 dětí zahrnovala: 479 subjektů s alergickou rinokonjunktivitidou a 30 subjektů s diagnostikovanou chronickou kopřivkou. 260 dětí užívalo bilastin, 252 (96,9 %) k léčbě alergické rinokonjunktivitidy a 8 (3,1 %) k léčbě chronické kopřivky. Analogicky, 249 dětí užívalo placebo, 227 (91,2 %) k léčbě alergické rinokonjunktivitidy a 22 (8,8 %) k léčbě chronické kopřivky.

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s bilastinem u všech podskupin pediatriké populace do 2 let (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### Absorpce

Po perorálním podání je bilastin rychle absorbován, přičemž čas pro dosažení maximální plazmatické koncentrace je přibližně 1,3 hodiny. Kumulace nebyla pozorována. Průměrná hodnota biologické dostupnosti bilastinu po perorálním podání je 61 %.

### Distribuce

Studie *in vitro* a *in vivo* ukázaly, že bilastin je substrátem P-glykoproteinu (viz bod 4.5 „Interakce s ketokonazolem, erythromycinem a diltiazemem“) a OATP (viz bod 4.5 „Interakce s grapefruitovou šťávou“). Nezdá se, že by byl bilastin substrátem transportérů BCRP nebo renálních transportních proteinů OCT2, OAT1 a OAT3. Na základě *in vitro* studií se očekává, že bilastin neinhibuje následující transportéry v systémové cirkulaci: P-glykoprotein, MRP2, BCRP, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, OATP2B1, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2 a NTCP. Byla pozorována pouze mírná inhibice P-glykoproteinu, OATP2B1 a OCT1, přičemž stanovená hodnota  $IC_{50} \geq 300 \mu M$  byla mnohem vyšší než vypočtená klinická plazmatická  $C_{max}$ , a proto nejsou tyto interakce považovány za klinicky relevantní. Na základě těchto výsledků však nemůže být vyloučena inhibice transportérů přítomných ve střevní sliznici (např. P-glykoproteinu) bilastinem.

V terapeutických dávkách je bilastin vázán na plazmatické proteiny z 84–90 %.

### Biotransformace

*In vitro* studiích bilastin neindukoval ani neinhiboval aktivitu izoenzymů CYP450.

### Eliminace

Ve studii hmotnostní bilance (*mass balance study*) u zdravých dospělých dobrovolníků po podání jedné dávky 20 mg  $^{14}C$ -bilastinu bylo téměř 95 % podané dávky vyloučeno v moči (28,3 %) a stolici (66,5 %) jako nezměněný bilastin, což potvrzuje, že bilastin se u člověka významně nemetabolizuje. Průměrný eliminační poločas vypočtený u zdravých dobrovolníků byl 14,5 h.

### Linearita/

Ve studovaném dávkovém rozmezí (5 až 220 mg) bilastin vykazuje lineární farmakokinetiku, s nízkou interindividuální variabilitou.

### Porucha funkce ledvin

Ve studii u subjektů s poruchou funkce ledvin se zvýšila průměrná (směrodatná odchylka SD)  $AUC_{0-\infty}$  ze 737,4 ( $\pm 260,8$ ) ng.h/ml u subjektů bez poruchy funkce (GFR:  $> 80$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) na: 967,4 ( $\pm 140,2$ ) ng.h/ml u subjektů s lehkou poruchou funkce (GFR: 50-80 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), 1384,2 ( $\pm 263,23$ ) ng.h/ml u subjektů se středně těžkou poruchou funkce (GFR: 30 -  $< 50$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), a 1708,5 ( $\pm 699,0$ ) ng.h/ml u subjektů s těžkou poruchou funkce (GFR:  $< 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).

Průměrný (SD) poločas bilastinu byl 9,3 h ( $\pm 2,8$ ) u subjektů bez poruchy funkce, 15,1 h ( $\pm 7,7$ ) u pacientů s lehkou poruchou funkce, 10,5 h ( $\pm 2,3$ ) u pacientů se středně těžkou poruchou funkce a 18,4 h ( $\pm 11,4$ ) u pacientů s těžkou poruchou funkce. Vylučování bilastinu močí skončilo v zásadě u všech subjektů do 48 - 72 hodin. Neočekává se, že by tyto farmakokinetické změny měly klinicky významný vliv na bezpečnost bilastinu, protože plazmatické hladiny bilastinu u pacientů s poruchou funkce ledvin jsou stále v bezpečném rozmezí.

### Porucha funkce jater

U pacientů s poruchou funkce jater nejsou k dispozici žádné farmakokinetické údaje. Bilastin se u člověka nemetabolizuje. Protože 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 subjektů starších 65 let jsou k dispozici pouze omezené farmakokinetické údaje. Ve farmakokinetice bilastinu u starších pacientů od 65 let nebyly ve srovnání s dospělou populací od 18 do 35 let pozorovány statisticky významné rozdíly.

### Pediatrická populace

U dospívajících (12 až 17 let) nejsou k dispozici žádné farmakokinetické údaje, jelikož u tohoto přípravku byla považována za vhodnou extrapolace z dat získaných u dospělých.

Farmakokinetické údaje u dětí byly získány ve farmakokinetické studii fáze II zahrnující 31 dětí ve věku 4 až 11 let s alergickou rinokonjunktivitidou nebo chronickou kopřivkou, kterým byl bilastin v dávce 10 mg ve formě tablet dispergovatelných v ústech podáván jednou denně.

Farmakokinetická analýza plazmatických koncentrací ukázala, že pediatrická dávka bilastinu 10 mg jednou denně vede k systémové expozici ekvivalentní expozici po dávce 20 mg u dospělých a dospívajících, přičemž průměr hodnot AUC byl 1014 ng.h/ml pro děti od 6 do 11 let. Tyto výsledky byly velkou měrou pod bezpečnostním prahem vycházejícím z údajů pro dávku 80 mg jednou denně podanou dospělým a v souladu s bezpečnostním profilem. Tyto výsledky potvrdily volbu bilastinu v dávce 10 mg per os jednou denně jako vhodnou terapeutickou dávku pro pediatrickou populaci ve věkovém rozmezí 6 až 11 let s tělesnou hmotností alespoň 20 kg.

## **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 byly pozorovány účinky bilastinu na plod (preimplantační a postimplantační ztráty u potkanů a nekompletní osifikace kostí lebky, segmentů sternu a končetin u králíků) pouze při dávkách toxických pro matku. Hladiny expozice při NOAEL dostatečně překračují (> 30krát) expozici při doporučené terapeutické dávce u člověka.

V průběhu studia laktace byl bilastin identifikován v mléce laktujících potkanů po podání jednorázové perorální dávky (20 mg/kg). Koncentrace bilastinu v mléce byla asi o polovinu nižší než koncentrace v maternální plazmě. Význam těchto výsledků pro člověka není znám.

Ve studii fertility u potkanů neměl bilastin podaný perorálně v dávce až 1000 mg/kg/den žádný účinek na samičí nebo samčí reprodukční orgány. Indikátory páření, fertility a březosti nebyly ovlivněny.

Distribuční studie u potkanů se stanovením koncentrace léčiva pomocí autoradiografie ukázala, že se bilastin nekumuluje v CNS.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Mannitol (E 421)

Mikrokrytalická celulóza

Sodná sůl karboxymethylškrobu

Metakřemičitan hořečnato-hlinitý

Magnesium-stearát

Koloidní bezvodý oxid křemičitý

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

3 roky

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

PVC/PVDC/Al nebo oPA/Al/PVC/Al blistry obsahující 10, 20, 30, 50 nebo 100 tablet.

### **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**

Zakłady Farmaceutyczne Polpharma S.A.  
ul. Pelplińska 19, 83-200 Starogard Gdański  
Polsko

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

24/593/23-C

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 15. 5. 2025

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

9. 1. 2026