

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Revitelle 20 mg tabletit, suussa hajoava

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi suussa hajoava tabletti sisältää 20 mg bilastiinia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: yksi suussa hajoava tabletti sisältää 0,0030 mg etanolia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, suussa hajoava.

Valkoinen, pyöreä, litteä tabletti, jonka toisella puolella on kaiverrus ”20” ja jonka läpimitta on 8 mm.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Allergisen rinokonjunktiviitin (kausiluonteisen ja ympärivuotisen) ja urtikarian oireenmukainen hoito. Revitelle suussa hajoavat tabletit on tarkoitettu aikuisille ja vähintään 12-vuotiaille nuorille.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuiset ja vähintään 12-vuotiaat nuoret

20 mg bilastiinia kerran vuorokaudessa allergisen rinokonjunktiviitin (kausiluonteisen ja ympärivuotisen) ja urtikarian oireiden hoitoon.

Tabletti otetaan tunti ennen ruokailua tai hedelmämehun nauttimista tai kaksi tuntia sen jälkeen (ks. kohta 4.5).

Hoidon kesto:

Allergisen rinokonjunktiviitin hoito rajoitetaan ajanjaksoon, jolloin altistumista allergeeneille tapahtuu. Kausiluonteisen allergisen riniitin hoito voidaan lopettaa, kun oireet ovat hävinneet ja hoito voidaan aloittaa uudelleen oireiden palatessa. Ympärivuotisen allergisen riniitin hoitoon potilaalle voidaan ehdottaa jatkuvaa hoitoa sen ajanjakson ajaksi, jolloin altistumista allergeeneille tapahtuu. Urtikarian hoidon kesto riippuu oireiden luonteesta, kestosta ja kulusta.

Erityisryhmät

Ikäkkäät

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen ikäkkäillä potilailla (ks. kohdat 5.1 ja 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Aikuisten erityisryhmillä (munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat) tehdyt tutkimukset osoittavat, että bilastiinin annostusta ei tarvitse muuttaa aikuisilla (ks. kohta 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Maksan vajaatoimintaa sairastavien aikuisten hoidosta ei ole kliinistä kokemusta. Maksan vajaatoiminnan ei odoteta suurentavan systeemistä altistusta turvallisuusmarginaalia suuremmaksi aikuisilla, koska bilastiini ei metaboloitu vaan eliminoituu muuttumattomana virtsaan ja ulosteisiin. Maksan vajaatoimintaa sairastavien aikuisten annostusta ei siksi tarvitse muuttaa (ks. kohta 5.2).

Pediatriset potilaat

- 6–11-vuotiaat lapset, jotka painavat vähintään 20 kg.
Tälle potilasryhmälle soveltuvat 10 mg bilastiinia sisältävät suussa hajoavat tabletit ja 2,5 mg/ml bilastiinia sisältävä oraaliliuos.
- Alle 6-vuotiaat lapset, jotka painavat alle 20 kg
Saatavissa olevan tiedon perusteella, joka on kuvattu kohdissa 4.4, 4.8, 5.1 ja 5.2, ei voida antaa suosituksia annostuksesta. Tämän vuoksi bilastiinia ei pidä käyttää tässä ikäryhmässä.

Bilastiinin turvallisuutta ja tehoa munuaisten tai maksan vajaatoimintaa sairastavilla lapsilla ei ole vielä osoitettu.

Antotapa

Suun kautta.

Suussa hajoava tabletti asetetaan suuhun, jossa se liukenee nopeasti sylkeen ja on tämän vuoksi helppo niellä.

Suussa hajoava tabletti voidaan myös liuottaa veteen ennen annostelua. Greippimehua tai muuta hedelmämehua ei pidä käyttää liuottamiseen (ks. kohta 4.5)

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Pediatriset potilaat

Bilastiinin turvallisuutta ja tehoa alle 2-vuotiaiden lasten hoidossa ei ole osoitettu ja käytöstä 2–5-vuotiailla lapsilla on vain vähän kliinistä kokemusta. Tämän vuoksi bilastiinia ei tule käyttää näissä ikäryhmissä.

Jos potilaalla on keskivaikkea tai vaikea munuaisten vajaatoiminta, bilastiinin samanaikainen käyttö P-glykoproteiinin estäjien, kuten ketokonatsolin, erytromysiinin, siklosporiinin, ritonaviirin tai diltiatseemin, kanssa saattaa suurentaa bilastiinipitoisuutta plasmassa ja siten lisätä bilastiinista aiheutuvien haittavaikutusten riskiä. Bilastiinin ja P-glykoproteiinin estäjien samanaikaista käyttöä keskivaikkeaa tai vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoitoon on vältettävä.

Apuaineet

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol (23 mg) natriumia per suussa hajoava tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

Tämä lääkevalmiste sisältää 0,0030 mg alkoholia (etanolia) per suussa hajoava tabletti, mikä vastaa 1,6 mg:aa / 100 g (0,0016 % w/w). Alkoholimäärä yhdessä 185 mg painavassa suussa hajoavassa tabletissa vastaa alle 1 ml:aa olutta tai 1 ml:aa viiniä.

Tämän lääkevalmisteen sisältämä pieni määrä alkoholia ei aiheuta havaittavia vaikutuksia.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa ja yhteenveto tutkimuksista on seuraavassa.

Yhteisvaikutukset ruuan kanssa: Ruoka vähentää bilastiinin oraalista hyötyosuutta huomattavasti, 30 %.

Yhteisvaikutukset greippimehun kanssa: 20 mg:n bilastiiniannoksen ja greippimehun samanaikainen käyttö pienensi bilastiinin hyötyosuutta 30 %. Tämä vaikutus saattaa koskea myös muita hedelmämehuja. Hyötyosuuden pienenemisaste saattaa vaihdella mehun valmistajan ja hedelmän mukaan. Tämän yhteisvaikutuksen mekanismi on OATP1A2:n estyminen. OATP1A2 on soluunoton kuljettajaproteiini ja bilastiini on sen substraatti (ks. kohta 5.2). Lääkevalmisteet, jotka ovat OATP1A2:n substraatteja tai estäjiä, kuten ritonaviiri ja rifampisiini, saattavat pienentää bilastiinipitoisuutta plasmassa samalla tavalla.

Yhteisvaikutukset ketokonatsolin tai erytromysiinin kanssa: Kerran vuorokaudessa annosteltavan 20 mg:n bilastiiniannoksen ja kerran vuorokaudessa annosteltavan 400 mg:n ketokonatsoliannoksen tai kolme kertaa vuorokaudessa annosteltavan 500 mg:n erytromysiiniannoksen samanaikainen ottaminen suurensi bilastiinin AUC-arvon kaksinkertaiseksi ja C_{max} -arvon 2–3-kertaiseksi. Nämä muutokset saattavat selittyä suoliston efflux-kuljettajaproteiineihin liittyvillä yhteisvaikutuksilla, koska bilastiini on P-glykoproteiinin substraatti eikä metaboloitu (ks. kohta 5.2). Nämä muutokset eivät näytä vaikuttavan bilastiinin, ketokonatsolin eikä erytromysiinin turvallisuusprofiiliin. Myös muut lääkevalmisteet, jotka ovat P-glykoproteiinin substraatteja tai estäjiä, kuten siklosporiini, saattavat suurentaa bilastiinipitoisuutta plasmassa.

Yhteisvaikutukset diltiatseemin kanssa: Kerran vuorokaudessa annosteltavien 20 mg:n bilastiiniannoksen ja 60 mg:n diltiatseemiannoksen samanaikainen ottaminen suurensi bilastiinin C_{max} -arvoa 50 %. Yhteisvaikutukset suoliston efflux-kuljettajaproteiinien kanssa saattavat selittää tämän vaikutuksen (ks. kohta 5.2) eivätkä ne näytä vaikuttavan bilastiinin turvallisuusprofiiliin.

Yhteisvaikutukset alkoholin kanssa: Psykomotoristen toimintojen todettiin olleen alkoholin ja kerran vuorokaudessa annosteltavan 20 mg:n bilastiiniannoksen samanaikaisen käytön jälkeen samankaltaiset kuin alkoholin ja lumelääkkeen ottamisen jälkeen.

Yhteisvaikutukset loratsepaamin kanssa: Kerran vuorokaudessa annosteltavien 20 mg:n bilastiiniannoksen ja 3 mg:n loratsepaamiannoksen samanaikainen ottaminen 8 päivän ajan ei voimistanut loratsepaamin keskushermostoa lamaavaa vaikutusta.

Pediatriset potilaat

Yhteisvaikutustutkimuksia on tehty vain aikuisilla. Koska kliinistä kokemusta lapsilla ei ole bilastiinin yhteisvaikutuksista muiden lääkevalmisteiden, ruuan ja hedelmämehejen kanssa, aikuisilla tehdyistä yhteisvaikutustutkimuksista saadut tulokset tulee ottaa huomioon, kun bilastiinia määrätään lapsille. Lapsista ei ole saatavilla kliinistä tietoa siitä, vaikuttavatko yhteisvaikutusten aiheuttamat AUC- tai C_{max} -arvojen muutokset bilastiinin turvallisuusprofiiliin.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja tai on vain vähän tietoja bilastiinin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta, mutta vaikutus ilmeni ainoastaan altistuksilla, joiden katsottiin olevan niin paljon suurempia kuin enimmäisaltistus ihmisellä, että vaikutuksella on kliinisen käytön kannalta vain vähäinen merkitys (ks. kohta 5.3). Varotoimena on suositeltavaa välttää Revitelle-valmisteen käyttöä raskauden aikana.

Imetys

Bilastiinin erittymistä rintamaitoon ei ole tutkittu ihmisillä. Saatavilla olevat farmakokineettiset tiedot eläinkokeista ovat osoittaneet, että bilastiini erittyy rintamaitoon (ks. kohta 5.3). On päätettävä jatketaanko imetystä vai lopetetaanko se vai lopetetaanko tai keskeytetäänkö Revitelle-hoito ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja bilastiinihoidosta koituvat hyödyt äidille.

Hedelmällisyys

Ei ole olemassa tietoja tai on vain vähän kliinisiä tietoja. Rotilla tehdyt tutkimukset eivät viittaa hedelmällisyyteen kohdistuviin haitallisiin vaikutuksiin (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Bilastiinin vaikutusta ajokykyyn arvioitiin tutkimuksessa, joka osoitti, ettei hoito 20 mg:n annoksella vaikuta ajokykyyn. Yksilöllinen vaste lääkevalmisteeseen voi kuitenkin vaihdella ja potilaita tulisi neuvoa välttämään ajamista tai koneiden käyttöä siihen asti, kunnes heidän vasteensa bilastiinille on selvitetty.

4.8 Haittavaikutukset

Aikuisten ja nuorten potilaiden turvallisuusprofiilin yhteenveto

Kliinisissä tutkimuksissa todettiin, että haittavaikutusten ilmaantuvuus allergista rinokonjunktiviittia tai kroonista idiopaattista urtikariaa sairastavilla aikuisilla ja nuorilla potilailla, jotka saivat 20 mg bilastiinia, oli samansuuruinen kuin lumelääkettä saaneilla potilailla (12,7 % vs. 12,8 %).

Vaiheen II ja III kliinisiin tutkimuksiin, jotka tehtiin kliinisen kehitysohjelman aikana, osallistui 2 525 aikuista ja nuorta potilasta, joita hoidettiin erisuuruisilla bilastiiniannoksilla. Näistä potilaista 1 697 sai 20 mg bilastiinia ja 1 362 lumelääkettä. 20 mg bilastiinia allergiseen rinokonjunktiviittiin tai krooniseen idiopaattiseen urtikariaan saaneilla potilailla yleisimmoin raportoituja haittavaikutuksia olivat päänsärky, uneliaisuus, heitehuimaus ja uupumus. Näiden haittavaikutusten esiintymistiheydet olivat vastaavat kuin lumelääkettä saaneilla potilailla.

Aikuisten ja nuorten potilaiden haittavaikutustaulukko

Haittavaikutukset, joiden katsottiin vähintään mahdollisesti liittyneen bilastiiniin ja joita raportoitiin esiintyneen useammalla kuin 0,1 %:lla 20 mg bilastiinia kliinisen kehitysvaiheen aikana saaneella (N = 1 697), on esitetty seuraavassa taulukossa.

Esiintymistiheydet ovat seuraavat:

Hyvin yleiset ($\geq 1/10$)

Yleiset ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Melko harvinaiset ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)

Harvinaiset ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)

Hyvin harvinaiset ($< 1/10\ 000$)

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)

Harvinaisia ja hyvin harvinaisia haittavaikutuksia sekä haittavaikutuksia, joiden esiintymistiheys on tuntematon, ei ole sisällytetty taulukkoon.

Elinjärjestelmä	Bilastiini	Kaikki	Lumelääke
------------------------	-------------------	---------------	------------------

Esiintymistiheys	Haittavaikutus	20 mg N = 1 697	bilastiini- annokset N = 2 525	N = 1 362
<i>Infektiot</i>				
Melko harvinaiset	Huuliherpes	2 (0,12 %)	2 (0,08 %)	0 (0,0 %)
<i>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</i>				
Melko harvinaiset	Ruokahalun lisääntyminen	10 (0,59 %)	11 (0,44 %)	7 (0,51%)
<i>Psyykkiset häiriöt</i>				
Melko harvinaiset	Ahdistuneisuus	6 (0,35 %)	8 (0,32 %)	0 (0,0 %)
	Unettomuus	2 (0,12 %)	4 (0,16 %)	0 (0,0 %)
<i>Hermosto</i>				
Yleiset	Uneliaisuus	52 (3,06 %)	82 (3,25 %)	39 (2,86 %)
	Päänsärky	68 (4,01 %)	90 (3,56 %)	46 (3,38 %)
Melko harvinaiset	Heitehuimaus	14 (0,83 %)	23 (0,91 %)	8 (0,59 %)
<i>Kuulo ja tasapainoelin</i>				
Melko harvinaiset	Tinnitus	2 (0,12 %)	2 (0,08 %)	0 (0,0 %)
	Kiertohuimaus (vertigo)	3 (0,18 %)	3 (0,12 %)	0 (0,0 %)
<i>Sydän</i>				
Melko harvinaiset	Oikean puolen haarakatkos	4 (0,24 %)	5 (0,20 %)	3 (0,22 %)
	Sinusarytmia	5 (0,30 %)	5 (0,20 %)	1 (0,07 %)
	EKG:ssä havaittu pidentynyt QT-aika	9 (0,53 %)	10 (0,40 %)	5 (0,37 %)
	Muut EKG-poikkeamat	7 (0,41 %)	11 (0,44 %)	2 (0,15 %)
<i>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</i>				
Melko harvinaiset	Hengenahdistus	2 (0,12 %)	2 (0,08 %)	0 (0,0 %)
	Epämiellyttävä tunne nenässä	2 (0,12 %)	2 (0,08 %)	0 (0,0 %)
	Nenän kuivuus	3 (0,18 %)	6 (0,24 %)	4 (0,29 %)
<i>Ruoansulatuselimistö</i>				
Melko harvinaiset	Ylävatsakipu	11 (0,65 %)	14 (0,55 %)	6 (0,44 %)
	Vatsakipu	5 (0,30 %)	5 (0,20 %)	4 (0,29 %)
	Pahoinvointi	7 (0,41 %)	10 (0,40 %)	14 (1,03 %)
	Epämiellyttävät tuntemukset mahassa	3 (0,18 %)	4 (0,16 %)	0 (0,0 %)
	Ripuli	4 (0,24 %)	6 (0,24 %)	3 (0,22 %)
	Suun kuivuminen	2 (0,12 %)	6 (0,24 %)	5 (0,37 %)
	Dyspepsia	2 (0,12 %)	4 (0,16 %)	4 (0,29 %)
	Gastriitti	4 (0,24%)	4 (0,16 %)	0 (0,0 %)
<i>Iho ja ihonalainen kudokset</i>				
Melko harvinaiset	Kutina	2 (0,12 %)	4 (0,16 %)	2 (0,15 %)

Elinjärjestelmä		Bilastiini 20 mg N = 1 697	Kaikki bilastiini- annokset N = 2 525	Lumelääke N = 1 362
Esiintymistiheys	Haittavaikutus			
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>				
Melko harvinaiset	Uupumus	14 (0,83 %)	19 (0,75 %)	18 (1,32 %)
	Jano	3 (0,18 %)	4 (0,16 %)	1 (0,07 %)
	Aiemman sairauden paraneminen	2 (0,12 %)	2 (0,08 %)	1 (0,07 %)
	Kuume	2 (0,12 %)	3 (0,12 %)	1 (0,07 %)
	Voimattomuus	3 (0,18 %)	4 (0,16 %)	5 (0,37 %)
<i>Tutkimukset</i>				
Melko harvinaiset	Kohonnut gammaglutamyylitransferaasi- pitoisuus	7 (0,41 %)	8 (0,32 %)	2 (0,15 %)
	Kohonnut alaniiniaminotransferaasi- pitoisuus	5 (0,30 %)	5 (0,20 %)	3 (0,22 %)
	Kohonnut aspartaattiaminotransferaasi- pitoisuus	3 (0,18 %)	3 (0,12 %)	3 (0,22 %)
	Kohonnut veren kreatiniinipitoisuus	2 (0,12 %)	2 (0,08 %)	0 (0,0 %)
	Kohonnut veren triglyseridipitoisuus	2 (0,12 %)	2 (0,08 %)	3 (0,22 %)
	Painon nousu	8 (0,47 %)	12 (0,48 %)	2 (0,15 %)

Esiintymistiheys tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin): sydämentykytystä, takykardiaa, yliherkkyysoireita (kuten anafylaksiaa, angioedeemaa, hengenahdistusta, ihottumaa, paikallista edeemaa / paikallista turvotusta ja eryteemaa) ja oksentelua on havaittu myyntiluvan myöntämisen jälkeen.

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus aikuisilla ja nuorilla potilailla

Uneliaisuutta, päänsärkyä, huimausta ja uupumusta havaittiin potilailla, jotka saivat 20 mg bilastiinia tai lumelääkettä. Bilastiinin ja lumelääkkeen välisissä vertailuissa raportoidut esiintymistiheydet olivat: uneliaisuus 3,06 % vs. 2,86 %, päänsärky 4,01 % vs. 3,38 %, heitehuimaus 0,83 % vs. 0,59 % ja uupumus 0,83 % vs. 1,32 %. Kliinisen kehitysohjelman aikana havaittu turvallisuusprofiili on vahvistettu myyntiintulon jälkeisessä seurannassa kerättyjen tietojen perusteella.

Pediatristen potilaiden turvallisuusprofiilin yhteenveto

Kliinisen kehitysvaiheen aikana haittavaikutusten esiintymistiheys, tyyppi ja vaikeusaste nuorilla (12–17-vuotiailla) olivat samat kuin aikuisilla. Tästä populaatiosta (nuoret) myyntiintulon jälkeisessä seurannassa kerätyt tiedot ovat vahvistaneet kliinisten tutkimusten tulokset.

12 viikon pituisessa kontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa sellaisten 10 mg bilastiinia allergisen rinokonjunktiviitin tai kroonisen idiopaattisen urtikarian hoitoon saaneiden 2–11-vuotiaiden lasten prosentuaalinen osuus, jotka raportoivat haittavaikutuksia, oli verrannollinen lumelääkettä saaneisiin potilaisiin (68,5 % vs. 67,5 %).

Yleisimmin raportoituja haittatapahtumia, joita 291 bilastiinia (suussa hajoavaa tablettimuotoa) saanutta iältään 2–11-vuotiaasta lasta raportoi kliinisissä tutkimuksissa (#260 lasta sai bilastiinia kliinisessä turvallisuustutkimuksessa ja 31 lasta farmakokineettisessä tutkimuksessa), olivat päänsärky, allerginen

sidekalvotulehdus, nuha ja mahakipu. Näitä haittatapahtumia ilmeni vastaavasti 249:llä lumelääkettä saaneella potilaalla.

Pediatristen potilaiden haittavaikutustaulukko

Haittavaikutukset, joiden katsottiin vähintään mahdollisesti liittyneen bilastiiniin ja joita raportoitiin esiintyneen useammalla kuin 0,1 %:lla bilastiinia kliinisen kehitysvaiheen aikana saaneista lapsista (2–11-vuotiaat), on esitetty seuraavassa taulukossa.

Esiintymistiheydet ovat seuraavat:

Hyvin yleiset ($\geq 1/10$)

Yleiset ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Melko harvinaiset ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$)

Harvinaiset ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$)

Hyvin harvinaiset ($< 1/10\,000$)

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)

Harvinaisia ja hyvin harvinaisia haittavaikutuksia sekä haittavaikutuksia, joiden esiintymistiheys on tuntematon, ei ole sisällytetty taulukkoon.

Elinjärjestelmä		Bilastiini 10 mg (n = 291)[#]	Lumelääke (n = 249)
Esiintymistiheys	Haittavaikutus		
<i>Infektiot</i>			
Yleiset	Nuha	3 (1,0 %)	3 (1,2 %)
<i>Hermosto</i>			
Yleiset	Päänsärky	6 (2,1 %)	3 (1,2 %)
Melko harvinaiset	Heitehuimaus	1 (0,3 %)	0 (0,0 %)
	Tajunnan menetys	1 (0,3 %)	0 (0,0 %)
<i>Silmät</i>			
Yleiset	Allerginen sidekalvotulehdus	4 (1,4 %)	5 (2,0 %)
Melko harvinaiset	Silmien ärsytys	1 (0,3 %)	0 (0,0 %)
<i>Ruoansulatuselimistö</i>			
Yleiset	Vatsakipu/ylävatsakipu	3 (1,0 %)	3 (1,2 %)
Melko harvinaiset	Ripuli	2 (0,7 %)	0 (0,0 %)
	Pahoinvointi	1 (0,3 %)	0 (0,0 %)
	Huulten turvotus	1 (0,3 %)	0 (0,0 %)
<i>Iho ja ihonalainen kudus</i>			
Melko harvinaiset	Ihottuma	1 (0,3 %)	0 (0,0 %)
	Urtikaria	2 (0,7 %)	2 (0,8 %)
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>			
Melko harvinaiset	Väsytys	2 (0,7 %)	0 (0,0 %)

[#]260 lasta altistettiin kliinisessä turvallisuustutkimuksessa, 31 lasta altistettiin farmakokineettisessä tutkimuksessa.

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus pediatrisilla potilailla

Päänsärkyä, vatsakipua, allergista sidekalvotulehdusta ja nuhaa havaittiin sekä lapsilla, jotka saivat 10 mg bilastiinia, että lapsilla, jotka saivat lumelääkettä. Bilastiinin ja lumelääkkeen välisissä vertailuissa raportoidut esiintymistiheydet olivat: päänsärky 2,1 % vs. 1,2 %, vatsakipu 1,0 % vs. 1,2 %, allerginen sidekalvotulehdus 1,4 % vs. 2,0 % ja nuha 1,0 % vs. 1,2 %.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

4.9 Yliannostus

Tiedot akuutista bilastiinin yliannostuksesta on saatu kehitysohjelman aikana tehdyistä kliinisistä tutkimuksista aikuisilla ja myyntiintulon jälkeisestä seurannasta. Kun kliinisissä tutkimuksissa annettiin 26 terveelle vapaaehtoiselle aikuiselle bilastiinia annoksilla, jotka olivat 10- tai 11-kertaisia terapeuttiseen annokseen nähden (220 mg kerta-annoksena tai 200 mg/vrk 7 päivän ajan), lääkkeestä johtuneiden haittatapahtumien esiintyvyys oli kaksinkertainen lumelääkkeeseen verrattuna. Yleisimmin ilmoitettuja haittavaikutuksia olivat heitehuimaus, päänsärky ja pahoinvointi. Vakavia haittatapahtumia tai merkittävää QT_c-ajan pidentymistä ei raportoitu. Myyntiintulon jälkeisessä seurannassa kerätyt tiedot ovat yhdenmukaiset kliinisissä tutkimuksissa raportoitujen tietojen kanssa.

Bilastiinin toistuvien annosten (100 mg x 4 vrk) vaikutusta kammiorepolarisaatioon tutkittiin ”kattavassa QT/QT_c-ristikkäistutkimuksessa”, johon osallistui 30 tervettä aikuista vapaaehtoista, eikä tutkimuksessa todettu merkittävää QT_c-ajan pidentymistä.

Tietoja yliannostuksesta lapsilla ei ole.

Yliannostustapauksissa suositellaan oireenmukaista tukihoitoa.

Tunnettua antidoottia bilastiinille ei ole.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Systemiset antihistamiinit, muut systemiset antihistamiinit
ATC-koodi R06AX29.

Vaikutusmekanismi

Bilastiini on väsyttämätön, pitkävaikutteinen antihistamiini, jolla on selektiivinen perifeerinen H₁-reseptori antagonistinen affiniteetti, mutta ei affiniteettia muskariinireseptoreihin.

Bilastiini estii histamiinin aikaansaamat paukamet ja voimakkaat ihoreaktiot 24 tunnin ajan kerta-annoksen ottamisesta.

Kliininen teho ja turvallisuus

Tehoa ja turvallisuutta koskevat tutkimukset toteutettiin tablettilääkemuodolla. Suussa hajoavan 20 mg:n bilastiinitabletin on osoitettu olevan biologisesti samanarvoinen tablettilääkemuodon kanssa.

Allergista rinokonjunktiviitaa (kausiluonteista ja ympärivuotista) sairastavilla aikuisilla ja nuorilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa kerran päivässä 14–28 päivän ajan annettu 20 mg:n bilastiiniannos lievitti oireita, kuten aivastelua, nenän eritteitä, nenän kutinaa, nenän tukkoisuutta, silmien kutinaa, kyynelvuotoa ja silmien punoitusta. Bilastiini piti oireet tehokkaasti hallinnassa 24 tunnin ajan.

Kroonista idiopaattista urtikariaa sairastavilla potilailla tehdyissä kahdessa kliinisessä tutkimuksessa kerran vuorokaudessa 28 päivän ajan annettu bilastiinin 20 mg:n annos lievitti kutinan voimakkuutta ja vähensi paukamien lukumäärää ja kokoa sekä urtikarian vuoksi esiintynyttä epämiellyttävää oloa. Potilaiden nukkuminen ja elämänlaatu paranivat.

Bilastiinilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa ei havaittu kliinisesti merkityksellistä QT-ajan pitenemistä eikä muita kardiovaskulaarivaikutuksia jopa 7 vuorokauden ajan 9 tutkimuspotilaalle annetulla 200 mg:n vuorokausiannoksella (10 kertaa kliininen annos) eikä silloin, kun valmistetta annettiin samanaikaisesti P-glykoproteiinin estäjien, esim. ketokonatsolin (24 potilasta) ja erytromysiinin (24 potilasta), kanssa. Lisäksi tehtiin kattava QT-tutkimus 30 vapaaehtoisella koehenkilöllä.

Kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa, joissa käytettiin suositeltua annosta 20 mg kerran päivässä, bilastiinin turvallisuusprofiili oli keskushermoston suhteen samankaltainen kuin lumelääkkeen, eikä uneliaisuuden ilmaantuvuus poikennut tilastollisesti lumelääkkeestä. Kliinisissä tutkimuksissa bilastiinin enintään 40 mg:n vuorokausiannokset eivät vaikuttaneet psykomotoriseen toimintakykyyn eikä ajokykyyn tavallisessa ajokokeessa.

Vaiheen II ja III tutkimuksissa mukana olleiden iäkkäiden potilaiden (≥ 65 -vuotiailla) osalta lääkkeen tehossa tai turvallisuudessa ei ollut eroja nuorempiin potilaisiin verrattuna. Myyntiluvan myöntämisen jälkeisessä tutkimuksessa, johon osallistui 146 iäkästä potilasta, lääkkeen turvallisuusprofiilissa ei todettu eroa aikuispopulaatioon verrattuna.

Pediatriset potilaat

Kliinisessä kehitysohjelmassa oli mukana nuoria (12–17-vuotiaita). 128 nuorta sai bilastiinia kliinisissä tutkimuksissa (heistä 81 osallistui rinokonjunktiviittia koskeneisiin kaksoissokkutehtäviin tutkimuksiin). Lisäksi 116 nuorta tutkittavaa satunnaistettiin saamaan aktiivista vertailuvalmistetta tai lumelääkettä. Aikuisten ja nuorten välillä ei todettu eroa tehossa ja turvallisuudessa.

Hoitosuosituksen mukaan aikuisilla ja nuorilla todettu teho voidaan ekstrapoloida lapsille, jolloin bilastiinin 10 mg:n annoksen aiheuttama systeeminen altistus 6–11-vuotiailla lapsilla, jotka painavat vähintään 20 kg, vastaa aikuisilla 20 mg:n bilastiiniannoksella todettua altistusta (ks. kohta 5.2). Aikuisten ja nuorten tietojen ekstrapolointi tämän valmisteen kohdalla katsotaan asianmukaiseksi, koska allergisen rinokonjunktiviitin ja urtikarian patofysiologia on sama kaikissa ikäryhmissä.

12 viikon pituisessa kontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa, jossa 2–11-vuotiaille lapsille annettiin suositeltu pediatrinen annos 10 mg bilastiinia kerran vuorokaudessa, bilastiinin turvallisuusprofiili ($n = 260$) oli vastaava kuin lumelääkkeellä ($n = 249$). Tutkimukseen osallistui yhteensä 509 lasta, joista 260 lasta sai 10 mg bilastiinia: 58 heistä oli iältään 2 – < 6 vuotta, 105 iältään 6 – < 9 vuotta ja 97 iältään 9 – < 12 vuotta. 249 lasta sai lumelääkettä: 58 heistä oli iältään 2 – < 6 vuotta, 95 iältään 6 – < 9 vuotta ja 96 iältään 9 – < 12 vuotta. Haittavaikutuksia esiintyi 5,8 %:lla 10 mg bilastiinia saaneista potilaista ja 8,0 %:lla lumelääkettä saaneista potilaista. Tämän tutkimuksen aikana sekä bilastiinin 10 mg annos että lumelääke pienensivät hieman pediatrisesta unikyselystä saatuja uneliaisuus- ja sedaatiopisteitä. Hoitoryhmien välillä ei havaittu tilastollisesti merkitsevää eroa. Näillä 2–11-vuotiailla lapsilla QT-ajassa ei havaittu tilastollisesti merkitsevää eroa bilastiinia 10 mg päivittäin saaneilla verrattuna lumelääkettä saaneisiin. Allergista rinokonjunktiviittia ja kroonista urtikariaa sairastaville lapsille tarkoitetussa elämänlaatukselyssä pisteet suurensivat yleisesti 12 viikon aikana. Bilastiini- ja lumelääkeryhmien välillä ei ollut tilastollisesti merkitsevää eroa. Kyselyyn vastasi kaiken kaikkiaan 509 lasta: 479 allergista rinokonjunktiviittia ja 30 kroonista urtikariaa sairastavaa tutkittavaa. 260 lasta sai bilastiinia: 252 (96,9 %) allergiseen rinokonjunktiviittiin ja 8 (3,1 %) krooniseen urtikariaan. Vastaavasti 249 lasta sai lumelääkettä: 227 (91,2 %) allergiseen rinokonjunktiviittiin ja 22 (8,8 %) krooniseen urtikariaan.

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen veloitteesta toimittaa tutkimustulokset bilastiinin käytöstä kaikissa alle 2-vuotiaiden pediatrisissa potilasryhmissä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokineetiikka

Farmakokineetiikkaa tutkittiin tablettilääkemuodolla.

Suussa hajoavia 20 mg:n bilastiinitabletteja ja 20 mg:n bilastiinitabletteja verrattiin kahdessa terveillä vapaaehtoisilla tehdyssä tutkimuksessa, joissa osoitettiin näiden kahden lääkemuodon olevan biologisesti samanarvoisia.

Imeytyminen

Bilastiini imeytyy nopeasti suun kautta annettuna, ja aika huippupitoisuuden saavuttamiseen plasmassa on noin 1,3 tuntia. Kumuloitumista elimistöön ei havaittu. Bilastiinin oraalinen biologinen hyötyosuus on keskimäärin 61 %.

Jakautuminen

In vitro ja *in vivo* tutkimukset ovat osoittaneet, että bilastiini on P-glykoproteiinin (ks. kohta 4.5 ”Yhteisvaikutukset ketokonatsolin, erytromysiinin tai diltiatseemin kanssa”) ja OATP-kuljettajaproteiinien substraatti (ks. kohta 4.5 ”Yhteisvaikutukset greippimehun kanssa”). Bilastiini ei vaikuta olevan BCRP-kuljettajaproteiinin eikä munuaisten kuljettajaproteiinien OCT2, OAT1 ja OAT3 substraatti. *In vitro* -tutkimusten perusteella bilastiinin ei odoteta estävän seuraavien kuljettajaproteiinien toimintaa systeemissä verenkierrössä: P-gp, MRP2, BCRP, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, OATP2B1, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2 ja NTCP. Tutkimuksissa havaittiin vain lievää P-gp:n, OATP2B1:n ja OCT1:n estoa, ja valmisteen arvioitu IC₅₀-arvo oli $\geq 300 \mu\text{M}$ eli huomattavasti suurempi kuin laskettu kliininen C_{max} plasmassa. Tästä syystä nämä yhteisvaikutukset eivät ole kliinisesti merkittäviä. Näiden tulosten perusteella ei kuitenkaan voida sulkea pois mahdollisuutta, että bilastiini estäisi suolen limakalvolla esiintyviä kuljettajaproteiineja, kuten P-gp:tä. Terapeuttisina annoksina käytetystä bilastiinista 84–90 % sitoutuu plasman proteiineihin.

Biotransformaatio

In vitro -tutkimuksissa Bilastiini ei indusoinut eikä estänyt CYP450-isoentsyymejä.

Eliminaatio

Terveillä vapaaehtoisilla aikuisilla tutkittavilla tehdyssä massatasetutkimuksessa ¹⁴C-bilastiinin 20 mg:n kerta-annoksen antamisen jälkeen lähes 95 % annetusta annoksesta havaittiin virtsassa (28,3 %) ja ulosteissa (66,5 %) muuttumattomana bilastiinina, mikä vahvistaa sen, ettei bilastiini metaboloitu ihmisessä merkittävässä määrin. Laskennallinen eliminaation keskimääräinen puoliintumisaika terveiden vapaaehtoiset tutkimushenkilöiden elimistössä oli 14,5 tuntia.

Lineaarisuus

Bilastiinin farmakokinetiikka on lineaarinen tutkitulla annosvälillä (5–220 mg), ja yksilöiden väliset erot ovat pieniä.

Munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla tehdyssä tutkimuksessa keskimääräinen (\pm keskihajonta) AUC_{0- ∞} oli 737,4 (\pm 260,8) ng x h/ml mitattuna potilaista, joilla ei ollut munuaisten vajaatoimintaa (glomerulussuodatus: $> 80 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), 967,4 (\pm 140,2) ng x h/ml mitattuna potilaista, joilla oli lievä munuaisten vajaatoiminta (glomerulussuodatus: $50\text{--}80 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), 1384,2 (\pm 263,23) ng x h/ml mitattuna potilaista, joilla oli keskivaikea munuaisten vajaatoiminta (glomerulussuodatus: $30\text{--}50 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), ja 1708,5 (\pm 699,0) ng x h/ml mitattuna potilaista, joilla oli vaikea munuaisten vajaatoiminta (glomerulussuodatus: $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). Bilastiinin keskimääräinen (\pm keskihajonta) puoliintumisaika oli 9,3 h (\pm 2,8) mitattuna potilaista, joilla ei ollut munuaisten vajaatoimintaa, 15,1 h (\pm 7,7) mitattuna potilaista, joilla oli lievä munuaisten vajaatoiminta, 10,5 h (\pm 2,3) mitattuna potilaista, joilla oli keskivaikea munuaisten vajaatoiminta, ja 18,4 h (\pm 11,4) mitattuna potilaista, joilla oli vaikea munuaisten vajaatoiminta. Kaikilla tutkittavilla bilastiini erittyi virtsaan käytännöllisesti katsoen täydellisesti 48–72 tunnin kuluttua. Näillä farmakokineettisillä eroilla ei odoteta olevan kliinisesti merkityksellistä vaikutusta bilastiinin turvallisuuteen, koska bilastiinipitoisuus plasmassa on munuaisten vajaatoimintaa sairastavien elimistössä edelleen bilastiinin turvallisuusrajojen puitteissa.

Maksan vajaatoiminta

Maksan vajaatoimintaa sairastavista potilaista ei ole farmakokineettisiä tietoja. Bilastiini ei metaboloidu ihmisen elimistössä. Koska munuaisten vajaatoimintaan liittyneiden tutkimusten tulokset osoittavat eliminaation munuaisten kautta olevan tärkein eliminaatioon vaikuttava tekijä, sapen mukana tapahtuvan erittymisen odotetaan osallistuvan vain vähän bilastiinin eliminaatioon. Maksan toiminnan muutoksilla ei odoteta olevan kliinisesti merkityksellistä vaikutusta bilastiinin farmakokinetiikkaan.

Iäkkäät

Yli 65-vuotiaista tutkittavista on saatavilla vain vähän farmakokinetiikkaa koskevaa tietoa. Bilastiinin farmakokinetiikassa ei ole todettu tilastollisesti merkitseviä eroja yli 65-vuotiaiden iäkkäiden tutkittavien ja 18–35-vuotiaiden aikuisten välillä.

Pediatriset potilaat

Farmakokinetiikkaa koskevia tietoja ei ole saatavilla nuorista (12–17-vuotiaista), sillä aikuisten tietojen ekstrapolointi katsottiin tämän valmisteen kohdalla asianmukaiseksi. Lapsia koskevat farmakokineettiset tiedot saatiin vaiheen II farmakokineettisestä tutkimuksesta, johon osallistui 31 iältään 4–11-vuotiaista lasta, joilla oli allerginen rinokonjunktiviitti tai krooninen urtikaria. Tutkimuksessa lapset saivat 10 mg bilastiinia sisältävän suussa hajoavan tabletin kerran vuorokaudessa. Plasmassa todettujen pitoisuuksien farmakokineettinen analyysi osoitti, että lasten annos 10 mg bilastiinia kerran vuorokaudessa johti systeemiseen altistukseen, joka vastasi aikuisten ja nuorten altistusta 20 mg:n bilastiiniannoksen jälkeen. Keskimääräinen AUC-arvo oli 1 014 ng x h/ml 6–11-vuotiailla lapsilla. Nämä tulokset jäivät suurelta osin alle turvallisen raja-arvon, joka perustuu lääkkeen turvallisuusprofiilin mukaisiin tietoihin aikuisista kerran vuorokaudessa annetun 80 mg annoksen jälkeen. Nämä tulokset vahvistivat, että kerran vuorokaudessa suun kautta annettava 10 mg:n bilastiiniannos on asianmukainen terapeutinen annos 6–11-vuotiaille pediatrisille potilaille, jotka painavat vähintään 20 kg.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, genotoksisuutta ja karsinogeenisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten bilastiinia koskevat tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Reproduktiivista toksisuutta koskevissa tutkimuksissa bilastiinista aiheutuneita sikiöön kohdistuneita vaikutuksia (rotilla pre- ja postimplantaation aikaisia alkiokuolemia ja kaniineilla kallon luiden, sternebran ja raajojen epätäydellistä luutumista) havaittiin vain emolle toksisilla annoksilla. Suurimpien haitattomien annosten (NOAEL) altistustaso on riittävän paljon suurempi (yli 30-kertainen) ihmisen suositelluilla terapeuttisilla annoksilla saamaan altistukseen nähden.

Imetystutkimuksessa bilastiinia havaittiin imettävien rottien maidossa, kun sitä oli annettu yksi kerta-annos suun kautta (20 mg/kg). Bilastiinipitoisuudet maidossa olivat noin puolet pitoisuuksista emon plasmassa. Näiden tulosten merkitystä ihmisille ei tunneta.

Rotilla tehdyissä hedelmällisyystutkimuksissa suun kautta annettu bilastiiniannos enintään 1000 mg/kg/vrk ei aiheuttanut vaikutuksia naaraiden ja urosten lisääntymiselimiin. Vaikutuksia paritteluun, hedelmällisyyteen ja tiineyteen ei esiintynyt.

Rotilla tehdyssä jakautumistutkimuksessa autoradiografialla tehdyssä lääkeainepitoisuusmäärityksessä havaittiin, ettei bilastiini kumuloidu keskushermostoon.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Mannitoli (E421)

Kroskarmelloosinatrium
Natriumstearyylifumaraatti
Sukraloosi (E955)
Rypälearomi (pääkomponentit: arabikumi, etyylibutyraatti, triasetiini, metyyliantralinaatti, etanoli, d-limoneeni, linaloli)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

4 vuotta

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

10 x 1, 20 x 1, 30 x 1, 40 x 1 tai 50 x 1 suussa hajoavaa tablettia yksittäispakattuina repäisyviivallisiin OPA/alumiini/PVC/alumiiniläpipainolevyihin, jotka on pakattu pahvikoteloon. Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO

38628

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

6.3.2023

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Revitelle 20 mg munsönderfallande tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje tablett innehåller 20 mg bilastin.

Hjälpämne med känd effekt: varje munsönderfallande tablett innehåller 0,0030 mg etanol.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1

3. LÄKEMEDELFORM

Munsönderfallande tablett.

Vita, runda, platta tabletter ingraverade med ”20” på ena sidan och med en diameter av 8 mm.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

För symtomatisk behandling av allergisk rinokonjunktivit (säsongsbetonad och perenn) och urtikaria. Revitelle munsönderfallande tabletter är avsett för vuxna och ungdomar (12 år och över).

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Vuxna och ungdomar (12 år och över)

20 mg bilastin en gång dagligen för symtomatisk behandling av allergisk rinokonjunktivit (säsongsbetonad och perenn) och urtikaria.

Tabletten ska tas en timme före eller två timmar efter intag av mat eller fruktjuice (se avsnitt 4.5).

Behandlingstid:

Vid allergisk rinokonjunktivit bör behandlingen begränsas till perioden av exponering för allergener. Vid säsongrelaterad allergisk rinit kan behandlingen avbrytas efter att symtomen upphört och återupptas när de återkommer. Vid perenn allergisk rinit kan fortsatt behandling föreslås till patienterna under de perioder de exponeras för allergener. Vid urtikaria beror behandlingstiden på typen, varaktigheten och förloppet av symtomen.

Särskilda populationer

Äldre

Ingen dosjustering krävs hos äldre patienter (se avsnitt 5.1 och 5.2).

Nedsatt njurfunktion

Studier utförda på vuxna patienter (med nedsatt njurfunktion) med speciellt stor risk visar att dosen av bilastin inte behöver justeras för vuxna (se avsnitt 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Det finns ingen klinisk erfarenhet från behandling av vuxna med nedsatt leverfunktion. Eftersom bilastin inte metaboliseras utan elimineras oförändrat i urinen och avföringen förväntas inte nedsatt leverfunktion öka den systemiska exponeringen utöver säkerhetsmarginalen hos vuxna patienter. Av denna anledning krävs ingen dosjustering hos vuxna patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 5.2).

Pediatrisk population

- Barn från 6 till 11 år som väger minst 20 kg
Bilastin 10 mg munsönderfallande tabletter och bilastin 2,5 mg/ml oral lösning är lämpliga för administrering till denna population.
- Barn under 6 år som väger mindre än 20 kg
Tillgänglig information finns i avsnitt 4.4, 4.8, 5.1 och 5.2, men ingen doseringsrekommendation kan fastställas. Därför ska bilastin inte användas i denna åldersgrupp.

Säkerheten och effekten av bilastin hos barn med nedsatt njur- och leverfunktion har ännu inte fastställts.

Administreringsätt

Oral användning.

Den munsönderfallande tabletten placeras i munnen där den löses snabbt upp i saliven och kan sedan lätt sväljas.

Den munsönderfallande tabletten kan också lösas i vatten före administrering. Grapefruktjuice eller annan fruktjuice ska inte användas för att lösa upp tabletten (se avsnitt 4.5).

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Pediatrisk population

Effekt och säkerhet för bilastin hos barn under 2 år har inte fastställts och det finns lite klinisk erfarenhet från användning hos barn från 2 till 5 år. Därför ska bilastin inte användas i dessa åldersgrupper.

Hos patienter med måttligt eller kraftigt nedsatt njurfunktion kan samtidig administrering av bilastin och P-glykoproteinhämmare såsom t ex ketokonazol, erytromycin, cyklosporin, ritonavir eller diltiazem, öka plasmanivåerna av bilastin och därför öka risken för biverkningar av bilastin. Därför bör samtidig behandling med bilastin och P-glykoproteinhämmare undvikas hos patienter med måttligt eller kraftigt nedsatt njurfunktion.

Hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per munsönderfallande tablett, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

Detta läkemedel innehåller 0,0030 mg alkohol (etanol) per munsönderfallande tablett motsvarande 1,6 mg/100 g (0,0016 % w/w). Mängden i en munsönderfallande tablett som väger 185 mg motsvarar mindre än 1 ml öl eller 1 ml vin.

Den låga mängden alkohol i detta läkemedel ger inga märkbara effekter.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna och en sammanfattning av dessa ges nedan.

Interaktion med mat: Mat minskar påtagligt den orala biotillgängligheten av bilastin, med 30 %.

Interaktion med grapefruktjuice: Samtidigt intag av bilastin 20 mg och grapefruktjuice minskade biotillgängligheten av bilastin med 30 %. Denna effekt kan också vara relevant för andra fruktjuicer. Graden av minskad biotillgänglighet kan variera mellan olika juicetillverkare och frukter. Mekanismen för denna interaktion är en hämning av upptagstransportören OATP1A2, som bilastin är substrat för (se avsnitt 5.2). Läkemedel såsom ritonavir eller rifampicin som är substrat eller hämmare av OATP1A2 kan likaledes ha potential att reducera plasmakoncentrationerna av bilastin.

Interaktion med ketokonazol och erytromycin: Samtidigt intag av bilastin 20 mg en gång dagligen och ketokonazol 400 mg en gång dagligen eller erytromycin 500 mg tre gånger dagligen fördubblade AUC och ökade C_{max} 2-3 gånger för bilastin. Dessa förändringar kan förklaras av en interaktion med effluxtransportörer i tarmen, eftersom bilastin är substrat för P-gp och inte metaboliseras (se avsnitt 5.2). Dessa förändringar verkar inte påverka säkerhetsprofilen för bilastin och ketokonazol respektive erytromycin. Andra läkemedel såsom cyklosporin som är substrat eller hämmare av P-gp, kan likaledes ha potential att öka plasmakoncentrationen av bilastin.

Interaktion med diltiazem: Samtidigt intag av 20 mg bilastin en gång dagligen och 60 mg diltiazem en gång dagligen ökade C_{max} -värdet för bilastin med 50 %. Denna effekt kan förklaras av interaktion med effluxtransportörer i tarmen (se avsnitt 5.2) och verkar inte påverka säkerhetsprofilen för bilastin.

Interaktion med alkohol: Den psykomotoriska förmågan efter samtidigt intag av alkohol och 20 mg bilastin en gång dagligen bilastin var liknande den som observerades efter intag av alkohol och placebo.

Interaktion med lorazepam: Samtidigt intag av 20 mg bilastin en gång dagligen och 3 mg lorazepam en gång dagligen under 8 dagar förstärkte inte den CNS-dämpande effekten av lorazepam.

Pediatrik population

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna. Eftersom det inte finns någon klinisk erfarenhet av interaktionen mellan bilastin och andra läkemedel, mat och fruktjuicer hos barn, ska resultaten av interaktionsstudier på vuxna för tillfället beaktas när bilastin ordineras för barn. Det finns inga kliniska data från barn för att fastställa huruvida förändringar i AUC eller C_{max} som orsakats av interaktioner påverkar säkerhetsprofilen för bilastin.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga eller begränsad mängd data från användningen av bilastin i gravida kvinnor. Djurstudier har visat på reproduktionstoxikologiska effekter, men endast vid exponering som ansågs vara så mycket större än den maximala exponeringen hos människor att effekterna har ringa betydelse vid klinisk användning (se avsnitt 5.3). Som en försiktighetsåtgärd bör man undvika användning av Revitelle under graviditet.

Amning

Utsöndringen av bilastin i mjölk har inte studerats hos människor. Tillgängliga farmakokinetiska data hos djur har visat utsöndring av bilastin i mjölk (se avsnitt 5.3). Ett beslut måste fattas om man ska fortsätta/avbryta amningen eller avbryta/avstå från behandling med Revitelle, med hänsyn tagen till fördelen med amning för barnet och fördelen med bilastinbehandling för kvinnan.

Fertilitet

Det finns ingen eller begränsad mängd klinisk data. Studier på råttor visade ingen negativ effekt på fertilitet (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

En studie utförd på vuxna för att utvärdera effekterna av bilastin på förmågan att framföra fordon visade att behandling med 20 mg inte påverkade körförmågan. Eftersom svaret på läkemedlet kan variera individuellt, ska patienterna rådas att inte framföra fordon eller använda maskiner förrän deras svar på läkemedlet har fastställts.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen hos vuxna och unga patienter

Förekomsten av biverkningar hos vuxna och unga patienter som lider av allergisk rinokonjunktivit eller kronisk idiopatisk urtikaria behandlade med 20 mg bilastin i kliniska studier var jämförbar med förekomsten av biverkningar hos patienter som fick placebo (12,7 % vs. 12,8 %).

De kliniska studier i fas II och III som utfördes under den kliniska utvecklingen omfattade 2 525 vuxna och unga patienter, som behandlades med olika doser av bilastin, varav 1 697 fick 20 mg bilastin. I dessa studier fick 1 362 patienter placebo. De vanligast rapporterade biverkningarna hos patienter som fick 20 mg bilastin för indikationen allergisk rinokonjunktivit eller kronisk idiopatisk urtikaria var huvudvärk, sömnhetskänsla, yrsel och trötthet. Dessa biverkningar förekom med en jämförbar frekvens hos patienter som fick placebo.

Lista över biverkningar i tabellformat hos vuxna och unga patienter

Biverkningar som bedömdes åtminstone möjligen vara relaterade till bilastin, och rapporterades hos fler än 0,1 % av patienterna som fick 20 mg bilastin under det kliniska utvecklingsprogrammet (N = 1 697), listas nedan.

Frekvenserna anges enligt följande:

Mycket vanliga ($\geq 1/10$)

Vanliga ($\geq 1/100, < 1/10$)

Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000, < 1/100$)

Sällsynta ($\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$)

Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$)

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

Sällsynta, mycket sällsynta och biverkningar utan känd frekvens har inte inkluderats i tabellen.

Klassificering av organsystem		Bilastin 20 mg N = 1 697	Alla doser av bilastin N = 2 525	Placebo N = 1 362
Frekvens	Biverkning			
<i>Infektioner och infestationer</i>				
Mindre vanliga	Oral herpes	2 (0,12 %)	2 (0,08 %)	0 (0,0 %)

Klassificering av organsystem		Bilastin 20 mg N = 1 697	Alla doser av bilastin N = 2 525	Placebo N = 1 362
Frekvens	Biverkning			
<i>Metabolism och nutrition</i>				
Mindre vanliga	Ökad aptit	10 (0,59 %)	11 (0,44 %)	7 (0,51%)
<i>Psykiska störningar</i>				
Mindre vanliga	Oro	6 (0,35 %)	8 (0,32 %)	0 (0,0 %)
	Sömlöshet	2 (0,12 %)	4 (0,16 %)	0 (0,0 %)
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>				
Vanliga	Somnolens	52 (3,06 %)	82 (3,25 %)	39 (2,86 %)
	Huvudvärk	68 (4,01 %)	90 (3,56 %)	46 (3,38 %)
Mindre vanliga	Yrsel	14 (0,83 %)	23 (0,91 %)	8 (0,59 %)
<i>Öron och balansorgan</i>				
Mindre vanliga	Tinnitus	2 (0,12 %)	2 (0,08 %)	0 (0,0 %)
	Vertigo	3 (0,18 %)	3 (0,12 %)	0 (0,0 %)
<i>Hjärtat</i>				
Mindre vanliga	Högergrenblock	4 (0,24 %)	5 (0,20 %)	3 (0,22 %)
	Sinusarytmi	5 (0,30 %)	5 (0,20 %)	1 (0,07 %)
	QT-förlängning i EKG	9 (0,53 %)	10 (0,40 %)	5 (0,37 %)
	Andra EKG-avvikelser	7 (0,41 %)	11 (0,44 %)	2 (0,15 %)
<i>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</i>				
Mindre vanliga	Dyspné	2 (0,12 %)	2 (0,08 %)	0 (0,0 %)
	Obehag i näsan	2 (0,12 %)	2 (0,08 %)	0 (0,0 %)
	Torrhet i näsan	3 (0,18 %)	6 (0,24 %)	4 (0,29 %)
<i>Magtarmkanalen</i>				
Mindre vanliga	Smärta i övre delen av magen	11 (0,65 %)	14 (0,55 %)	6 (0,44 %)
	Magsmärtor	5 (0,30 %)	5 (0,20 %)	4 (0,29 %)
	Illamående	7 (0,41 %)	10 (0,40 %)	14 (1,03 %)
	Obehag från magtrakten	3 (0,18 %)	4 (0,16 %)	0 (0,0 %)
	Diarré	4 (0,24 %)	6 (0,24 %)	3 (0,22 %)
	Muntorrhet	2 (0,12 %)	6 (0,24 %)	5 (0,37 %)
	Dyspepsi	2 (0,12 %)	4 (0,16 %)	4 (0,29 %)
	Gastrit	4 (0,24%)	4 (0,16 %)	0 (0,0 %)
<i>Hud och subkutan vävnad</i>				
Mindre vanliga	Pruritus	2 (0,12 %)	4 (0,16 %)	2 (0,15 %)
<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</i>				
Mindre vanliga	Trötthet	14 (0,83 %)	19 (0,75 %)	18 (1,32 %)
	Törst	3 (0,18 %)	4 (0,16 %)	1 (0,07 %)
	Förbättrat tidigare tillstånd	2 (0,12 %)	2 (0,08 %)	1 (0,07 %)

Klassificering av organsystem		Bilastin 20 mg N = 1 697	Alla doser av bilastin N = 2 525	Placebo N = 1 362
Frekvens	Biverkning			
	Pyrexia	2 (0,12 %)	3 (0,12 %)	1 (0,07 %)
	Asteni	3 (0,18 %)	4 (0,16 %)	5 (0,37 %)
<i>Undersökningar</i>				
Mindre vanliga	Ökat gamma-glutamyltransferas	7 (0,41 %)	8 (0,32 %)	2 (0,15 %)
	Ökat alaninaminotransferas	5 (0,30 %)	5 (0,20 %)	3 (0,22 %)
	Ökat aspartataminotransferas	3 (0,18 %)	3 (0,12 %)	3 (0,22 %)
	Ökat blodkreatinin	2 (0,12 %)	2 (0,08 %)	0 (0,0 %)
	Ökade triglycerider i blodet	2 (0,12 %)	2 (0,08 %)	3 (0,22 %)
	Ökad kroppsvikt	8 (0,47 %)	12 (0,48 %)	2 (0,15 %)

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data): Palpitationer, takykardi, överkänslighetsreaktioner (såsom anafylaxi, angioödem, dyspné, hudutslag, lokaliserat ödem/lokal svullnad och erytem) samt kräkningar har observerats efter godkännande för försäljning.

Beskrivning av utvalda biverkningar hos vuxna och unga patienter

Somnolens, huvudvärk, yrsel och trötthet observerades hos patienter som antingen behandlats med 20 mg bilastin eller med placebo. De rapporterade förekomsterna för bilastin vs. placebo var 3,06 % vs. 2,86 % för somnolens, 4,01 % vs. 3,38 % för huvudvärk, 0,83 % vs. 0,59 % för yrsel och 0,83 % vs. 1,32 % för trötthet.

Den information som samlades in under uppföljningen efter godkännande för försäljning har bekräftat säkerhetsprofilen som observerades under den kliniska utvecklingen.

Sammanfattning av säkerhetsprofilen hos pediatrika patienter

Under den kliniska utvecklingen var förekomsten, typen och svårighetsgraden av biverkningar hos ungdomar (mellan 12 och 17 år) samma som hos vuxna. Den information som samlats in om denna population (ungdomar) under uppföljningen efter godkännande för försäljning har bekräftat resultaten av de kliniska studierna.

Andelen rapporterade biverkningar hos barn från 2 till 11 år som fick 10 mg bilastin för behandling av allergisk rinokonjunktivit eller kronisk idiopatisk urtikaria i en 12-veckors kontrollerad klinisk studie var jämförbar hos patienter som fick placebo (68,5 % vs. 67,5 %).

De vanligast rapporterade biverkningarna hos 291 barn (2–11 år) som fick bilastin (munsönderfallande tabletter) under de kliniska studierna (#260 exponerade barn i den kliniska säkerhetsstudien, 31 exponerade barn i den farmakokinetiska studien) var huvudvärk, allergisk konjunktivit, rinit och magsmärtor. Dessa biverkningar inträffade med en jämförbar frekvens hos 249 patienter som fick placebo.

Tabell över biverkningar i den pediatrika populationen

Biverkningar som bedömdes åtminstone möjligen vara relaterade till bilastin, och rapporterades hos fler än 0,1 % av barnen (2–11 år) som fick bilastin under den kliniska utvecklingen sammanfattas i nedanstående tabell.

Frekvenserna anges enligt följande:

Mycket vanliga ($\geq 1/10$)

Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)

Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)

Mycket sällsynta (< 1/10 000)

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

Sällsynta och mycket sällsynta biverkningar och biverkningar med ingen känd frekvens har inte tagits med i tabellen.

Klassificering av organsystem		Bilastin 10 mg (n = 291)#	Placebo (n = 249)
Frekvens	Biverkning		
<i>Infektioner och infestationer</i>			
Vanliga	Rinit	3 (1,0 %)	3 (1,2 %)
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>			
Vanliga	Huvudvärk	6 (2,1 %)	3 (1,2 %)
Mindre vanliga	Yrsel	1 (0,3 %)	0 (0,0 %)
	Medvetandeförlust	1 (0,3 %)	0 (0,0 %)
<i>Ögon</i>			
Vanliga	Allergisk konjunktivit	4 (1,4 %)	5 (2,0 %)
Mindre vanliga	Ögonirritation	1 (0,3 %)	0 (0,0 %)
<i>Magtarmkanalen</i>			
Vanliga	Magsmärtor/smärta i övre delen av magen	3 (1,0 %)	3 (1,2 %)
Mindre vanliga	Diarré	2 (0,7 %)	0 (0,0 %)
	Illamående	1 (0,3 %)	0 (0,0 %)
	Svullnad i läppar	1 (0,3 %)	0 (0,0 %)
<i>Hud och subkutan vävnad</i>			
Mindre vanliga	Eksem	1 (0,3 %)	0 (0,0 %)
	Urtikaria	2 (0,7 %)	2 (0,8 %)
<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</i>			
Mindre vanliga	Trötthet	2 (0,7 %)	0 (0,0 %)

#260 exponerade barn i den kliniska säkerhetsstudien, 31 exponerade barn i den farmakokinetiska studien.

Beskrivning av utvalda biverkningar i den pediatrika populationen

Huvudvärk, magsmärtor, allergisk konjunktivit och rinit observerades hos barn som antingen behandlats med 10 mg bilastin eller med placebo. De rapporterade förekomsterna för bilastin vs. placebo var 2,1 % vs. 1,2 % för huvudvärk, 1,0 % vs. 1,2 % för magsmärtor, 1,4 % vs. 2,0 % för allergisk konjunktivit och 1,0 % vs. 1,2 % för rinit.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea
Biverkningsregistret

4.9 Överdoser

Information om akut överdos av bilastin är baserad på erfarenhet av kliniska studier på vuxna utförda under utvecklingen och uppföljningen efter godkännande för försäljning. Vid administrering av bilastin vid doser 10–11 gånger högre än terapeutiska doser (220 mg som singeldos; eller 200 mg/dag under 7 dagar) till 26 friska frivilliga vuxna under de kliniska studierna var frekvensen av biverkningar som uppkom i samband med behandlingen dubbelt så hög jämfört med placebo. De vanligaste biverkningarna var yrsel, huvudvärk och illamående. Inga allvarliga biverkningar och ingen signifikant förlängning av QT_c-intervallet rapporterades. Den information som samlades in under uppföljningen efter godkännandet för försäljning stämde överens med den information som rapporterades i de kliniska studierna.

Kritisk utvärdering av flerdoseffekten av bilastin (100 mg x4 dagar) på ventrikulär repolarisering med en ”grundlig QT/QT_c cross-over-studie” på 30 friska vuxna frivilliga visade ingen signifikant QT_c-förlängning.

Det finns inga data om överdosering hos barn.

I fall av överdosering rekommenderas symtomatisk och supporterande behandling.

Det finns ingen känd specifik antidot mot bilastin.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antihistaminer för systemiskt bruk, andra antihistaminer för systemiskt bruk, ATC-kod R06AX29.

Verkningsmekanism

Bilastin är en icke-sederande, långverkande antihistamin med selektiv perifer H₁-receptorantagonistaffinitet och har ingen affinitet för muskarina receptorer.

Bilastin hämmade histamininducerade utslag och allvarliga hudreaktioner under 24 timmar efter singeldoser.

Klinisk effekt och säkerhet

Effekt- och säkerhetsstudierna utfördes med tabletter, med vilka bilastin 20 mg munsönderfallande tabletter har visats vara bioekvivalenta.

I kliniska studier utförda på vuxna och ungdomar med allergisk rinokonjunktivit (säsongsbetonad och perenn), var bilastin 20 mg administrerat en gång dagligen under 14–28 dagar effektivt för att mildra symtom såsom nysningar, rinnande näsa, kliande näsa, täppt näsa, kliande ögon, tårar i ögonen och röda ögon. Bilastin behandlade effektivt symtomen i 24 timmar.

I två kliniska studier genomförda på patienter med kronisk idiopatisk urtikaria var 20 mg bilastin administrerat en gång dagligen under 28 dagar effektivt för att mildra intensiteten av klådan samt antalet och storleken av utslag, liksom patienternas obehag på grund av urtikaria. Patienternas sömn och livskvalitet förbättrades.

Ingen klinisk relevant förlängning av QT-tiden eller andra kardiovaskulära effekter har observerats i kliniska studier utförda med bilastin, även vid doser på 200 mg dagligen (10 gånger den kliniska dosen) under 7 dagar hos 9 individer eller ens vid samtidig administrering tillsammans med P-gp-hämmare som ketokonazol (24 individer) och erytromycin (24 individer). Utöver detta har en grundlig QT-studie utförts på 30 frivilliga individer.

I kontrollerade kliniska studier med den rekommenderade dosen 20 mg en gång dagligen var säkerhetsprofilen för bilastin, när det gäller centrala nervsystemet, jämförbar med placebo och incidensen av somnolens inte statistiskt avvikande från placebo. Bilastin vid doser upp till 40 mg per dag påverkade inte den psykomotoriska förmågan i kliniska studier och påverkade inte körprestationen i ett standardtest av körförmågan.

Äldre patienter (≥ 65 år) inkluderade i fas II- och fas III-studier uppvisade ingen skillnad i effektivitet eller säkerhet jämfört med yngre patienter. En studie efter godkännandet för försäljning, inkluderande 146 äldre patienter, visade inga skillnader i säkerhetsprofilen jämfört med den övriga vuxna populationen.

Pediatrisk population

Ungdomar (12 år till 17 år) inkluderades i den kliniska utvecklingen. 128 ungdomar fick bilastin under de kliniska studierna (81 i dubbelblinda studier avseende allergisk rinokonjunktivit). Ytterligare 116 ungdomar randomiserades till aktiva jämförelseläkemedel eller placebo. Inga skillnader i effekt eller säkerhet observerades mellan vuxna och ungdomar.

Enligt behandlingsrekommendationerna kan den bevisade effekten hos vuxna och ungdomar extrapoleras till barn, eftersom det har påvisats att den systemiska exponeringen som uppnås med 10 mg bilastin hos barn från 6 till 11 år som väger minst 20 kg är likartad med den exponering som uppnås med 20 mg bilastin hos vuxna (se avsnitt 5.2). Extrapoleringen av data från vuxna och ungdomar anses vara lämplig för detta läkemedel eftersom patofysiologin för allergisk rinokonjunktivit och urtikaria är densamma för alla åldersgrupper.

I en 12-veckors kontrollerad klinisk studie på barn från 2 till 11 år [totalt 509 barn, varav 260 fick 10 mg bilastin (58 i åldern 2 till < 6 år, 105 i åldern 6 till < 9 år och 97 i åldern 9 till < 12 år) och 249 fick placebo (58 i åldern 2 till < 6 år, 95 i åldern 6 till < 9 år och 96 i åldern 9 till < 12 år)] med den rekommenderade dosen för barn 10 mg en gång dagligen, var säkerhetsprofilen för bilastin ($n = 260$) jämförbar med placebo ($n = 249$): biverkningar observerades hos 5,8 % av patienterna som fick 10 mg bilastin och hos 8,0 % av patienterna som fick placebo. Poängantalet för somnolens och sedering i en pediatrik enkät som kartlägger sömn minskade lite under denna studie både i den grupp som fick 10 mg bilastin och i den grupp som fick placebo. Det fanns inga statistiskt signifikanta skillnader mellan behandlingsgrupperna. Hos dessa barn från 2–11 år som fick 10 mg bilastin en gång dagligen observerades inga signifikanta skillnader i QT-tiden jämfört med barn som fick placebo. I enkäter som kartlägger livskvaliteten särskilt avsedda för barn med allergisk rinokonjunktivit eller kronisk urtikaria ökade poängantalet i allmänhet under 12 veckor utan statistiskt signifikanta skillnader mellan bilastin- och placebogrupperna. Totalt 509 barn deltog i enkäten: 479 barn hade allergisk rinokonjunktivit och 30 barn hade kronisk urtikaria. 260 barn fick bilastin: av dessa fick 252 (96,9 %) behandling för allergisk rinokonjunktivit och 8 (3,1 %) för kronisk urtikaria. På motsvarande sätt fick 249 barn placebo: av dessa fick 227 (91,2 %) behandling för allergisk rinokonjunktivit och 22 (8,8 %) för kronisk urtikaria.

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för bilastin för alla grupper av den pediatrika populationen under 2 år (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

De farmakokinetiska egenskaperna studerades avseende tabletter.

Två farmakokinetiska studier utfördes på friska frivilliga för att jämföra bilastin 20 mg munsönderfallande tabletter och bilastin 20 mg tabletter, Studierna visade att de två läkemedelsformerna var bioekvivalenta.

Absorption

Bilastin absorberas snabbt efter oral administration och når maximala plasmakoncentrationer efter cirka 1,3 timmar. Ingen ackumulation har noterats. Medelvärdet av bilastins perorala biotillgänglighet är 61 %.

Distribution

Studier *in vitro* och *in vivo* har visat att bilastin är substrat för P-gp (se avsnitt 4.5, "Interaktion med ketokonazol, erytromycin och diltiazem") och OATP (se avsnitt 4.5, "Interaktion med grapefruktjuice"). Bilastin verkar inte vara ett substrat för transportören BCRP eller de renala transportörerna OCT2, OAT1 och OAT3. Baserat på *in vitro*-studier förväntas bilastin inte hämma följande transportörer i stora kretsloppet: P-gp, MRP2, BCRP, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, OATP2B1, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2 och NTCP, eftersom endast svag hämning noterades för P-gp, OATP2B1 och OCT1, med en uppskattad $IC_{50} \geq 300 \mu M$, mycket högre än den beräknade kliniska C_{max} i plasma och därför kommer dessa interaktioner inte att vara kliniskt relevanta. Baserat på dessa resultat kan det inte uteslutas att bilastin hämmar transportörer i tarmslemhinnan, t.ex. P-gp. I terapeutiska doser är bilastin till 84–90 % bundet till plasmaproteiner.

Metabolism

Bilastin varken inducerade eller hämmade aktiviteten av CYP450-isoenzymer i studier *in vitro*.

Eliminering

I en massbalansstudie utförd på friska vuxna frivilliga återfanns efter administrering av en singeldos 20 mg ^{14}C -bilastin nästan 95 % av den givna dosen i urin (28,3 %) och i avföring (66,5 %) som oförändrat bilastin. Detta bekräftar att bilastin inte metaboliseras i någon signifikant utsträckning i människa. Den genomsnittliga halveringstiden för elimineringen beräknades hos friska frivilliga vara 14,5 timmar.

Linjäritet

Bilastin visar linjär farmakokinetik i det undersökta dosområdet (5 till 220 mg), med låg interindividuell variation.

Nedsatt njurfunktion

I en studie på individer med nedsatt njurfunktion var genomsnittligt (\pm SD) $AUC_{0-\infty}$ 737,4 (\pm 260,8) ng x h/ml hos individer utan nedsatt funktion (GFR: > 80 ml/min/1,73 m²), 967,4 (\pm 140,2) ng x h/ml hos individer med endast något nedsatt funktion (GFR: 50–80 ml/min/1,73 m²), 1 384,2 (\pm 263,23) ng x h/ml hos individer med måttligt nedsatt funktion (GFR: 30 – < 50 ml/min/1,73 m²), och 1 708,5 (\pm 699,0) ng x h/ml hos individer med kraftigt nedsatt funktion (GFR: < 30 ml/min/1,73 m²). Genomsnittlig (\pm SD) halveringstid av bilastin var 9,3 h (\pm 2,8) hos individer utan nedsatt funktion, 15,1 h (\pm 7,7) hos individer med endast något nedsatt funktion, 10,5 h (\pm 2,3) hos individer med måttligt nedsatt funktion och 18,4 h (\pm 11,4) hos individer med kraftigt nedsatt funktion. Utsöndring av bilastin via urinen var i huvudsak avslutad efter 48–72 timmar hos samtliga individer. Dessa farmakokinetiska skillnader förväntas inte ha någon kliniskt relevant inverkan på säkerheten vid användning av bilastin eftersom plasmanivåerna av bilastin hos patienter med nedsatt njurfunktion fortfarande ligger inom säkerhetsmarginalerna för bilastin.

Nedsatt leverfunktion

Det finns inga farmakokinetiska data från individer med nedsatt leverfunktion. Bilastin metaboliseras inte i människa. Eftersom resultaten från studier på individer med nedsatt njurfunktion indikerar att utsöndring via njurarna bidrar stort vid elimineringen, så förväntas utsöndring via gallan endast spela en marginell roll vid elimineringen av bilastin. Förändringar i leverfunktionen förväntas inte ha en kliniskt relevant inverkan på bilastins farmakokinetik.

Äldre

Endast begränsade farmakokinetiska data finns tillgängliga avseende personer äldre än 65 år. Inga statistiskt signifikanta skillnader har observerats med avseende på farmakokinetik av bilastin hos äldre personer över 65 år jämfört med vuxna i åldern 18–35 år.

Pediatrik population

Det finns inga farmakokinetiska data tillgängliga avseende ungdomar (12 år till 17 år) eftersom extrapoleringen från data avseende vuxna ansågs lämplig för detta läkemedel. Farmakokinetiska data för barn inhämtades från en fas II farmakokinetisk studie som inkluderade 31 barn från 4 till 11 år med allergisk rinokonjunktivit eller kronisk urtikaria som behandlades med bilastin 10 mg munsönderfallande tablett en gång dagligen. En farmakokinetisk analys av data gällande plasmakoncentrationerna visade att den pediatrika dosen av bilastin 10 mg en gång dagligen resulterar i en likartad systemisk exponering (genomsnittligt AUC 1 014 ng x h/ml för barn från 6 till 11 år) som en dos på 20 mg hos vuxna och ungdomar. Dessa resultat var i huvudsak under säkerhetsgränsvärdet som baseras på data om doser på 80 mg en gång dagligen hos vuxna enligt läkemedlets säkerhetsprofil. Dessa resultat bekräftade att 10 mg bilastin via munnen en gång dagligen är en lämplig terapeutisk dos för barn från 6 till 11 år som väger minst 20 kg.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier på bilastin avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet och karcinogenicitet visade inte några särskilda risker för människa.

I reproduktionstoxicitetsstudier har effekterna av bilastin på fostret (fostermortalitet pre- och postimplantation hos råttor och inkomplett ossifikation av skallbenen, sternbrae och extremiteter hos kanin) endast observerats vid för moderna toxiska doser. Exponeringsnivåerna vid NOAEL överskrider tillräckligt (> 30-faldig) exponeringen hos människor vid rekommenderad terapeutisk dos.

I en amningsstudie identifierades bilastin i mjölken från digivande råttor, som administrerats en enda oral dos (20 mg/kg). Koncentrationen av bilastin i mjölk var cirka hälften av den i moderns plasma. Relevansen för dessa resultat hos människor är okänd.

I fertilitetsstudier på råttor inducerade bilastin inga effekter på reproduktionsorgan hos han- eller honråttor när det gavs oralt upp till 1 000 mg/kg/dag. Parning, fertilitet och dräktighet påverkades inte. En distributionsstudie hos råttor med bestämning av läkemedelskoncentrationer med autoradiografi visade att bilastin inte ackumuleras i centrala nervsystemet.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Mannitol (E421)

Kroskarmellosnatrium

Natriumstearylfumarat

Sukralos (E955)

Röd druvsmak (huvudkomponenter: gummi arabikum, etylbutyrat, triacetin, metylantranilat, etanol, d-limonen, linalool)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

4 år

6.4 Särskilda förvarningsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

10 x 1, 20 x 1, 30 x 1, 40 x 1 eller 50 x 1 munsönderfallande tabletter i perforerade OPA/Al/PVC/Al-endosblister förpackade i en kartong.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Menarini International Operations Luxembourg S.A.

1, Avenue de la Gare L-1611 Luxembourg

Luxemburg

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

38628

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

6.3.2023