

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Revitelle 20 mg tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 20 mg bilastiinia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti.

Soikea, kaksoiskupera, jakouurrettu, valkoinen tabletti (pituus 10 mm, leveys 5 mm).

Jakouurre on tarkoitettu tabletin puolittamiseen vain sen nielemisen helpottamiseksi eikä sen jakamiseen kahteen yhtä suureen annokseen.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Allergisen rinokonjunktiviitin (kausiluonteisen ja ympärivuotisen) ja urtikarian oireenmukainen hoito.

Revitelle on tarkoitettu aikuisten ja nuorten (vähintään 12-vuotiaiden) hoitoon.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuiset ja (vähintään 12-vuotiaat) nuoret:

20 mg bilastiinia (1 tabletti) kerran päivässä allergisen rinokonjunktiviitin (kausiluonteisen ja ympärivuotisen) ja urtikarian oireiden hoitoon.

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

Hoidon kesto:

Allergisen rinokonjunktiviitin hoito on rajoitettava ajanjaksoon, jolloin altistumista allergeeneille tapahtuu. Kausiluonteisen allergisen riniitin hoito voidaan lopettaa, kun oireet ovat hävinneet, ja 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

Iäkkäät

Annostusta ei tarvitse muuttaa iäkkäitä potilaita hoidettaessa (ks. kohdat 5.1 ja 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta

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

Maksan vajaatoiminta

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

Pediatriset potilaat

- 6–11-vuotiaat, vähintään 20 kg painavat lapset
Tälle potilasryhmälle on tarkoituksenmukaista antaa bilastiini 10 mg suussa hajoavia tabletteja ja bilastiini 2,5 mg/ml oraalisuspensiota.
- Alle 6-vuotiaat, alle 20 kg painavat lapset
Saatavissa olevan tiedon perusteella, joka on kuvattu kohdissa 4.4, 4.8, 5.1 ja 5.2, ei voida antaa suosituksia annostuksesta. Siksi bilastiinia ei saa käyttää tälle ikäryhmälle.

Bilastiinin turvallisuutta ja tehoa munuaisten tai maksan vajaatoimintaa sairastavien lapsien hoidossa ei ole varmistettu.

Antotapa

Suun kautta.

Tabletti on nieltävä veden kanssa. Vuorokausiannos suositellaan otettavaksi kerta-annoksena.

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 varmistettu ja kliinistä kokemusta 2–5-vuotiaiden lasten hoidossa on vain vähän. Siksi bilastiinia ei saa käyttää näille ikäryhmille.

Jos potilaalla on keskivaikea 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 keskivaikeaa tai vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoitoon on vältettävä.

Bilastiinia käyttävillä potilailla on raportoitu tapauksia, joissa EKG:n QT-aika on pidentynyt (ks. kohdat 4.8, 4.9 ja 5.1). QT/QTc-ajan pidentymistä aiheuttavien lääkevalmisteiden epäillään lisäävän kääntyvien kärkien takykardian riskiä.

Siksi on noudatettava varovaisuutta annettaessa bilastiinia potilaille, joilla on suurentunut QT/QTc-ajan pidentymisen riski. Tällaisiin kuuluvat potilaat, joilla on aiemmin ollut sydämen rytmihäiriöitä; potilaat, joilla on hypokalemia, hypomagnesemia tai hypokalsemia; potilaat, joilla on tiedossa oleva QT-ajan pidentyminen tai merkittävä bradykardia; potilaat, joilla on samanaikaisesti käytössä muita QT/QTc-aikaa pidentäviä lääkkeitä.

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisilla tehdyissä tutkimuksissa ja niistä on esitetty yhteenvedo jäljempänä.

Yhteisvaikutukset ruoan 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). Lääkeaineet, jotka ovat OATP1A2:n substraatteja tai estäjiä, kuten ritonaviiri ja rifampisiini, saattavat samalla tavoin pienentää bilastiinipitoisuutta plasmassa.

Yhteisvaikutukset ketokonatsolin tai erytromysiinin kanssa: Bilastiiniannoksen 20 mg kerran päivässä ja ketokonatsoliannoksen 400 mg kerran päivässä tai erytromysiiniannoksen 500 mg kolme kertaa päivässä samanaikainen käyttö 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: Bilastiiniannoksen 20 mg kerran päivässä ja diltiatseemiannoksen 60 mg kerran päivässä 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 bilastiiniannoksen 20 mg kerran päivässä samanaikaisen käytön jälkeen samankaltaiset kuin alkoholin ja lumelääkkeen ottamisen jälkeen.

Yhteisvaikutukset loratsepaamin kanssa: Bilastiiniannoksen 20 mg kerran päivässä ja loratsepaamiannoksen 3 mg kerran päivässä samanaikainen ottaminen 8 päivän ajan ei voimistanut loratsepaamin keskushermostoa lamaavaa vaikutusta.

Pediatriset potilaat

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisilla tehdyissä tutkimuksissa. Bilastiinin yhteisvaikutuksista muiden lääkevalmisteiden, ruoan tai hedelmämeuhujen kanssa ei ole kliinistä kokemusta lapsilla, joten aikuisilla tehtyjen yhteisvaikutustutkimusten tulokset on tällä hetkellä otettava huomioon määrättäessä bilastiinia lapsille. Ei ole myöskään kliinistä tietoa lapsipotilaiden hoidossa siitä, vaikuttavatko yhteisvaikutusten aiheuttamat AUC- ja C_{max} -arvojen muutokset bilastiinin turvallisuusprofiiliin.

4.6 Fertiliteetti, raskaus ja imetys

Raskaus: Ei ole olemassa tietoja tai on vain vähän tietoja Revitellen käytöstä raskaana oleville naisille.

Eläinkokeissa ei ole havaittu suoria tai epäsuoria lisääntymistoksisia, synnytykseen tai syntymän jälkeiseen kehitykseen kohdistuvia haitallisia vaikutuksia (ks. kohta 5.3). Varotoimena on suositeltavaa välttää Revitellen käyttöä raskauden aikana.

Imetys: Bilastiinin erittymistä rintamaitoon ei ole tutkittu ihmisillä. Saatavilla olevat farmakokineettiset tiedot eläinkokeista ovat osoittaneet, että bilastiinia erittyy rintamaitoon (ks. kohta 5.3). On päätettävä, jatketaanko imetystä / lopetetaanko imetys tai 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 koneiden käyttökykyyn

Bilastiinin vaikutusta ajokykyyn arvioitiin aikuisilla tehdyssä tutkimuksessa, joka osoitti, ettei hoito 20 mg:n annoksella vaikuta ajokykyyn. Koska lääkevalmisteen vaikutus voi vaihdella yksilöllisesti, potilasta on kuitenkin kehoitettava olemaan ajamatta tai käyttämättä koneita, kunnes potilaalle on selvinnyt, miten hän reagoi bilastiiniin.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto aikuisilla ja nuorilla potilailla

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 käyttöaiheissa allerginen rinokonjunktiviitti tai krooninen idiopaattinen urtikaria saaneilla potilailla yleisimmin raportoituja haittavaikutuksia olivat päänsärky, uneliaisuus, heitehuimaus ja uupumus. Näitä haittavaikutuksia esiintyi vastaavina esiintymistiheyksinä kuin lumelääkettä saaneilla potilailla.

Taulukko aikuisilla ja nuorilla potilailla todetuista haittavaikutuksista

Haittavaikutukset, joiden katsottiin vähintään mahdollisesti liittyneen bilastiinihoitoon ja joita raportoitiin esiintyneen useammin kuin 0,1 %:lla 20 mg bilastiinia saaneista lääkkeen kliinisen kehitysvaiheen aikana (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 arviointiin)

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

Elinjärjestelmä		Bilastiini	Kaikki bilastiini-annokset	Lumelääke
Esiintymistiheys	Haittavaikutus	20 mg N = 1 697	N = 2 525	N = 1 362
Infektiot				

Elinjärjestelmä		Bilastiini	Kaikki bilastiini-annokset	Lumelääke
Esiintymistiheys	Haittavaikutus	20 mg N = 1 697	N = 2 525	N = 1 362
Melko harvinaiset	Suun herpesinfektio	2 (0,12 %)	2 (0,08 %)	0 (0,0 %)
Aineenvaihdunta ja ravitsemus				
Melko harvinaiset	Ruokahalun lisääntyminen	10 (0,59 %)	11 (0,44 %)	7 (0,51 %)
Psyykkiset häiriöt				
Melko harvinaiset	Ahdistuneisuus	6 (0,35 %)	8 (0,32 %)	0 (0,0 %)
	Unettomuus	2 (0,12 %)	4 (0,16 %)	0 (0,0 %)
Hermosto				
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 %)
Kuulo ja tasapainoelin				
Melko harvinaiset	Tinnitus	2 (0,12 %)	2 (0,08 %)	0 (0,0 %)
	Kiertohuimaus (vertigo)	3 (0,18 %)	3 (0,12 %)	0 (0,0 %)
Sydän				
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 %)
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina				
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 %)
Ruoansulatuselimistö				
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 %)

Elinjärjestelmä		Bilastiini	Kaikki bilastiini-	Lumelääke
Esiintymistiheys	Haittavaikutus	20 mg N = 1 697	annokset N = 2 525	N = 1 362
Iho ja ihonalainen kudος				
Melko harvinaiset	Kutina	2 (0,12 %)	4 (0,16 %)	2 (0,15 %)
Yleisoreet ja antopaikassa todettavat haitat				
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 %)
Tutkimukset				
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 kreatiinipitoisuus	2 (0,12 %)	2 (0,08 %)	0 (0,0 %)
	Kohonnut veren triglyseridipitoisuus	2 (0,12 %)	2 (0,08 %)	3 (0,22 %)
	Painonnousu	8 (0,47 %)	12 (0,48 %)	2 (0,15 %)

*EKG:ssä havaittua QT-ajan pidentymistä raportoitu myös markkinoille tulon jälkeen.

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

Aikuisilla ja nuorilla potilailla todettujen valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Uneliaisuutta, päänsärkyä, heitehuimausta ja uupumusta havaittiin joko 20 mg bilastiinia tai lumelääkettä saaneilla potilailla. Raportoidut esiintyvyydet olivat 3,06 % vs. 2,86 % uneliaisuuden osalta, 4,01 % vs. 3,38 % päänsäryn osalta, 0,83 % vs. 0,59 % heitehuimauksen osalta ja 0,83 % vs. 1,32 % uupumuksen osalta.

Kliinisen kehitysohjelman aikana havaittu turvallisuusprofiili on vahvistettu myyntiluvan myöntämisen jälkeisessä seurannassa kerättyjen tietojen perusteella.

Turvallisuusprofiilin yhteenveto pediatriisilla potilailla

Kliinisen kehitysohjelman aikana nuorilla (12–17-vuotiailla) todettujen haittavaikutusten esiintymistiheys, tyyppi ja vaikeusaste olivat samankaltaiset kuin aikuisilla. Myyntiluvan

myöntämisen jälkeisessä seurannassa kerätyt tiedot tästä potilasryhmästä (nuoret) ovat vahvistaneet kliinisten tutkimusten löydökset.

12 viikon pituisessa kontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa allergisen rinokonjunktiviitin tai kroonisen idiopaattisen urtikarian hoitoon bilastiinia 10 mg:n annoksella saaneilla 2–11-vuotiailla lapsilla raportoitujen haittavaikutusten prosentuaalinen osuus oli samansuuruinen (68,5 %) kuin lumelääkettä saaneilla potilailla (67,5 %). Yleisimpiä haittavaikutuksia, joita raportoitiin 291 lapsella, jotka saivat bilastiinia (suussa hajoavina tabletteina) kliinisten tutkimusten aikana (#kliinisessä turvallisuustutkimuksessa 260 altistunutta lasta, farmakokineettisessä tutkimuksessa 31 altistunutta lasta), olivat päänsärky, allerginen konjunktiviitti, riniitti ja vatsakipu. Näiden haittavaikutusten esiintymistiheydet olivat vastaavanlaiset kuin lumelääkettä saaneilla 249 potilaalla.

Taulukko pediatriisilla potilailla todetuista haittavaikutuksista

Haittavaikutukset, joiden katsottiin vähintään mahdollisesti liittyneen bilastiinihoitoon ja joita raportoitiin esiintyneen useammin kuin 0,1 %:lla bilastiinia saaneista lapsista (2–11-vuotiaat) lääkkeen kliinisen kehitysvaiheen aikana, 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 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		
Infektiot			
Yleiset	Riniitti	3 (1,0 %)	3 (1,2 %)
Hermosto			
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 %)
Silmät			
Yleiset	Allerginen konjunktiviitti	4 (1,4 %)	5 (2,0 %)
Melko harvinaiset	Silmä-ärsytys	1 (0,3 %)	0 (0,0 %)
Ruoansulatuselimistö			
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 %)
Iho ja ihonalainen kudos			
Melko harvinaiset	Ekseema	1 (0,3 %)	0 (0,0 %)
	Urtikaria	2 (0,7 %)	2 (0,8 %)
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat			
Melko harvinaiset	Uupumus	2 (0,7 %)	0 (0,0 %)

[#] kliinisessä turvallisuustutkimuksessa 260 altistunutta lasta, farmakokineettisessä tutkimuksessa 31 altistunutta lasta

Pediatriisilla potilailla todettujen valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Päänsärkyä, vatsakipua, allergista konjunktiviittia ja riniittiä havaittiin joko 10 mg bilastiinia tai lumelääkettä saaneilla lapsilla. Raportoidut esiintyvyydet olivat 2,1 % vs. 1,2 % päänsärlyn osalta, 1,0 % vs. 1,2 % vatsakivun osalta, 1,4 % vs. 2,0 % allergisen konjunktiviitin osalta ja 1,0 % vs. 1,2 % riniitin osalta.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: www.fimea.fi
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
PL 55
00034 Fimea

4.9 Yliannostus

Akuuttia yliannostusta koskeva tieto perustuu bilastiinin tuotekehitysvaiheen aikana tehdyistä kliinisistä tutkimuksista saatuun kokemukseen ja myyntiluvan myöntämisen jälkeiseen seurantaan. Kun 26 terveelle vapaaehtoiselle koehenkilölle annettiin kliinisissä tutkimuksissa bilastiinia 10–11 kertaa terapeuttisen annoksen (220 mg (kerta-annos) tai 200 mg/vrk 7 päivän ajan) suuruisia annoksia, hoidosta aiheutuneita haittavaikutuksia esiintyi kaksi kertaa yleisemmin kuin lumelääkkeen yhteydessä. Yleisimmin raportoituja haittavaikutuksia olivat heitehuimaus, päänsärky ja pahoinvointi. Vakavia haittavaikutuksia tai merkityksellistä QTc-ajan pitenemistä ei raportoitu. Myyntiluvan myöntämisen jälkeisessä seurannassa kerätyt tiedot ovat yhdenmukaisia kliinisistä tutkimuksista saatujen tietojen kanssa.

Kriittinen arvio toistettujen bilastiiniannosten (100 mg x 4 päivää) vaikutuksesta kammion repolarisaatioon ”perusteellisessa vaihtovuoroisessa QT/QTc-tutkimuksessa”, jossa oli mukana 30 tervettä aikuista vapaaehtoista koehenkilöä, ei havaittu merkityksellistä QTc-ajan pitenemistä. Tietoja yliannostuksesta lapsilla ei ole. Yliannostuksen yhteydessä suositellaan oireenmukaista ja elintoimintoja tukevaa hoitoa.

Bilastiinille ei tunneta erityistä vasta-ainetta.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

Vaikutusmekanismi

Bilastiini on väsyttämätön, pitkävaikutteinen histamiiniantagonisti, jolla on selektiivinen perifeerinen H₁-reseptoriantagonistinen affiniteetti, mutta ei affiniteettia muskariinireseptoreihin.

Bilastiini esti histamiinin aikaansaamat paukammat ja voimakkaat ihoreaktiot 24 tunnin ajan kerta-annoksen ottamisesta.

Kliininen teho ja turvallisuus

Allergista rinokonjunktiviittia (kausiluonteista ja ympärivuotista) sairastaville aikuisille ja nuorille 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 sairastaville potilaille tehdyissä kahdessa kliinisessä tutkimuksessa kerran päivässä 28 päivän ajan annettu bilastiini 20 mg:n annoksina 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 havattu kliinisesti merkityksellistä QT-ajan pitenemistä eikä muita kardiovaskulaarivaikutuksia, myöskään 200 mg:n vuorokausiannoksilla (10 kertaa kliininen annos) 7 päivän ajan 9 tutkimuspotilaille annettuna eikä silloin, kun valmistetta annettiin samanaikaisesti P-glykoproteiinin estäjien, esim. ketokonatsolin (24 potilasta) ja erytromysiinin (24 potilasta), kanssa. Lisäksi tehtiin kattava QT-tutkimus 30 vapaaehtoiselle koehenkilölle.

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. Bilastiini ei vaikuttanut kliinisissä tutkimuksissa annetuilla annoksilla enintään 40 mg joka päivä psykomotoriseen toimintakykyyn eikä vaikuttanut ajokykyyn tavallisessa ajokokeessa.

Vaiheen II ja III tutkimuksissa mukana olleissa iäkkäissä potilaissa (≥ 65 -vuotiailla) lääkkeen tehossa tai turvallisuudessa ei ollut eroja nuorempiin potilaisiin verrattuna. Myyntiluvan myöntämisen jälkeen iäkkäille potilaille (146 potilasta) tehdyssä tutkimuksessa ei havaittu eroja turvallisuusprofiilissa verrattuna aikuisväestöön.

Pediatriset potilaat

Kliiniseen kehitysohjelmaan osallistui nuoria (12–17-vuotiaita). 128 nuorta sai bilastiinia kliinisissä tutkimuksissa (81 kaksoissokkoutetuissa allergista rinokonjunktiviittia koskevissa tutkimuksissa). Lisäksi 116 nuorta satunnaistettiin saamaan aktiivista vertailuvalmistetta tai lumelääkettä. Aikuisten ja nuorten välillä ei havaittu eroja tehossa ja turvallisuudessa. Hoitosuosituksen mukaan aikuisilla ja nuorilla osoitettu teho voidaan ekstrapoloida koskemaan lapsia, koska on osoitettu, että systeeminen altistus, joka saavutetaan bilastiinin 10 mg:n annoksella 6–11-vuotiailla vähintään 20 kg painavilla lapsilla, on yhtä suuri kuin aikuisilla bilastiinin 20 mg:n annoksella saavutettava altistus (ks. kohta 5.2). Ekstrapolointia aikuisista ja nuorista saatujen tietojen perusteella pidetään tämän valmisteen kohdalla tarkoituksenmukaisena, koska allergisen rinokonjunktiviitin ja urtikarian patofysiologia on samanlainen kaikissa ikäryhmissä. 12 viikkoa kestäneessä, 2–11-vuotiailla lapsilla [yhteensä 509 lasta, joista 260 sai bilastiinia 10 mg:n annoksella (58 vähintään 2- ja alle 6-vuotiasta, 105 vähintään 6- ja alle 9-vuotiasta ja 97 vähintään 9- ja alle 12-vuotiasta) ja 249 sai lumelääkettä (58 vähintään 2- ja alle 6-vuotiasta, 95 vähintään 6- ja alle 9-vuotiasta ja 96 vähintään 9- ja alle 12-vuotiasta)] tehdyssä kontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa, jossa käytettiin lapsille suositeltua annostusta 10 mg kerran päivässä, bilastiinin (n = 260) turvallisuusprofiili oli samanlainen kuin lumelääkkeellä (n = 249): haittavaikutuksia havaittiin 5,8 %:lla bilastiinia 10 mg:n annoksella saaneista potilaista ja 8,0 %:lla lumelääkettä saaneista potilaista. Sekä bilastiinia 10 mg:n annoksella saaneiden ryhmässä että lumelääkeryhmässä uneliaisuuden ja sedaation pistemäärät pediatriassa unta kartoittavassa kyselyssä pienuivat hieman tämän tutkimuksen aikana ilman tilastollisesti merkitsevää eroa hoitoryhmien välillä. Näillä bilastiinia 10 mg:n annoksella kerran päivässä saaneilla 2–11-vuotiailla lapsilla ei havaittu merkitseviä eroja QTc-ajassa verrattuna lumelääkettä saaneisiin. Erityisesti allergista rinokonjunktiviittia tai kroonista urtikariaa sairastaville lapsille tarkoitetuissa elämänlaatua kartoittavissa kyselyissä pistemäärät yleisesti suurensivat 12 viikon aikana ilman tilastollisesti merkitsevää eroa bilastiini- ja lumelääkeryhmien välillä. Yhteensä 509 lasta osallistui tutkimukseen: 479 tutkittavaa, jotka sairastivat allergista rinokonjunktiviittia, ja 30 tutkittavaa, joilla oli todettu krooninen urtikaria. 260 lasta sai bilastiinia: 252 (96,9 %) allergisen rinokonjunktiviitin hoitoon ja 8 (3,1 %) kroonisen urtikarian hoitoon. Vastaavasti 249 lasta sai lumelääkettä: 227 (91,2 %) allergisen rinokonjunktiviitin hoitoon ja 22 (8,8 %) kroonisen urtikarian hoitoon.

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset bilastiinin käytöstä kaikkien alle 2-vuotiaiden pediatrien potilasryhmien hoidossa (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatrien potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

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

Tutkimukset *in vitro* ja *in vivo* ovat osoittaneet, että bilastiini on P-glykoproteiinin (ks. kohta 4.5 Yhteisvaikutukset ketokonatsolin, erytromysiinin ja diltiatseemin kanssa) ja OATP-kuljettajaproteiinien substraatti (ks. kohta 4.5 Yhteisvaikutukset greippimehun kanssa). Bilastiini ei vaikuta olevan muiden kuljettajaproteiinien (esim. BCRP:n tai munuaisissa esiintyvien kuljettajaproteiinien OCT2, OAT1 ja OAT3) substraatti. Bilastiinin ei odoteta *in vitro* -tutkimusten perusteella estävän seuraavia kuljettajaproteiineja systeemissä verenkierrossa: P-glykoproteiini, MRP2, BCRP, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, OATP2B1, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, ja NTCP, koska estovaikutuksen P-glykoproteiiniin sekä OATP2B1- ja OCT1-kuljettajaproteiineihin havaittiin olevan vain vähäinen, jolloin arvioitu $IC_{50} \geq 300 \mu M$, joka on huomattavasti suurempi kuin laskennallinen kliininen plasman C_{max} -arvo eivätkä nämä yhteisvaikutukset siksi ole kliinisesti merkityksellisiä. Näiden tulosten perusteella bilastiinin estovaikutusta suoliston limakalvolla esiintyviin kuljettajaproteiineihin, esim. P-glykoproteiiniin, ei voida sulkea pois.

Terapeuttisina annoksina käytettynä 84–90 % bilastiinista sitoutuu plasman proteiineihin.

Biotransformaatio

Bilastiini ei indusoinut eikä estänyt *in vitro* -tutkimuksissa CYP450-isoentsyymejä.

Eliminaatio

Terveille aikuisille vapaaehtoisille koehenkilöille tehdyssä massatsetutkimuksessa ^{14}C -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 sairastaville potilaille tehdyssä tutkimuksessa keskimääräinen (keskihajonta) $AUC_{0-\infty}$ oli 737,4 (\pm 260,8) ngxh/ml mitattuna potilaista, joilla ei ollut munuaisten vajaatoimintaa (glomerulussuodatus: $> 80 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), 967,4 (\pm 140,2) ngxh/ml mitattuna potilaista, joilla oli lievä munuaisten vajaatoiminta (glomerulussuodatus: $50\text{--}80 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), 1384,2 (\pm 263,23) ngxh/ml mitattuna potilaista, joilla oli keskivaikea munuaisten vajaatoiminta (glomerulussuodatus: $30 - < 50 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), ja 1708,5 (\pm 699,0) ngxh/ml mitattuna potilaista, joilla oli vaikea munuaisten vajaatoiminta (glomerulussuodatus: $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). Bilastiinin keskimääräinen (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. Bilastiini erittyi virtsaan käytännöllisesti katsoen täydellisesti 48–72 tunnin kuluttua kaikkien potilaiden elimistöstä. 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, erittymisen sapsen mukana odotetaan osallistuvan vain vähän bilastiinin eliminaatioon. Maksan toiminnan muutoksilla ei odoteta olevan kliinisesti merkityksellistä vaikutusta bilastiinin farmakokinetiikkaan.

Läkkäät:

Yli 65-vuotiaista potilaista on vain vähän farmakokineettistä tietoa saatavilla. Bilastiinin farmakokinetiikassa ei ole havaittu tilastollisesti merkitseviä eroja yli 65-vuotiailla potilailla verrattuna 18–35-vuotiaisiin aikuisiin.

Pediatriiset potilaat:

Tästä valmisteesta ei ole saatavilla farmakokineettisiä tietoja nuorilla (12–17-vuotiailla), sillä katsottiin, että aikuisista saadut tiedot oli mahdollista ekstrapoloida. Lapsia koskevia farmakokineettisiä tietoja saatiin vaiheen II farmakokineettisestä tutkimuksesta, johon osallistui 31 4–11-vuotiaasta allergista rinokonjunktiviittia tai kroonista urtikariaa sairastavaa lasta, joille annettiin bilastiinia 10 mg suussa hajoavana tablettina kerran päivässä. Plasmassa todettujen pitoisuuksien farmakokineettinen analyysi osoitti, että bilastiinin pediatrien annos 10 mg kerran päivässä saa aikaan yhtä suuren systeemisen altistuksen (AUC-arvon keskiarvo oli 1 014 ng·h/ml 6–11-vuotiailla lapsilla) kuin 20 mg:n annos aikuisilla ja nuorilla. Nämä tulokset olivat lääkkeen turvallisuusprofiilin mukaisesti pääasiassa alle turvallisen kynnsarvon, joka perustuu tietoihin aikuisille annetusta annoksesta 80 mg kerran päivässä. Nämä tulokset vahvistivat, että bilastiinin 10 mg:n annos suun kautta kerran päivässä sopii 6–11-vuotiaalle vähintään 20 kg painaville pediatriisille potilaille terapeuttiseksi annokseksi.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

Reproduktiotutkimuksissa 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 lääkeainepitoisuusmäärittäyksessä havaittiin, ettei bilastiini kumuloidu keskushermostoon.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Selluloosa, mikrokiteinen
Natriumtärkkelysglykolaatti (tyyppi A) (peräisin perunasta)

Piidioksidi, kolloidinen, vedetön
Magnesiumstearaatti

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

5 vuotta

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Lääkevalmiste on pakattu läpipainopakkaukseen, joka koostuu kahdesta osasta: laminaattiosasta, joka koostuu polyamidista (laminaatin ulkopuoli), alumiinista ja PVC-muovista (laminaatin sisäpuoli) sekä alumiinifolio-osasta. Alumiinifolio on kuumasaumattu kuumasaumauslakalla (PVC-PVAC-kopolymeeri ja butyyliimetakrylaattiharts) kiinni laminaattiin, joka on ensin painettu muotoon ja tabletit täytetty pakkaukseen.

Yksi läpipainoliуска sisältää 10 tablettia. Läpipainopakkaukset on pakattu kartonkirasioihin.

Pakkauskoot 10, 20, 30, 40 tai 50 tablettia. 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(T)

27335

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 28.12.2010
Myyntiluvan uudistamisen päivämäärä: 25.5.2016

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

21.2.2025

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Revitelle 20 mg tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje tablett innehåller 20 mg bilastin.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1

3. LÄKEMEDELFORM

Tablett.

Ovala bikonvexa vita tabletter med brytskåra (längd 10 mm, bredd 5 mm).

Brytskåran är inte till för att dela tablett i lika stora doser utan enbart för att underlätta nedsväljning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

För symtomatisk behandling av allergisk rinokonjunktivit (säsongsbetonad och perenn) och urtikaria. Revitelle är avsett för vuxna och ungdomar från 12 års ålder.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Vuxna och ungdomar från 12 års ålder

20 mg bilastin (1 tablett) en gång dagligen för att mildra symtomen av allergisk rinokonjunktivit (SAR och PAR) och urtikaria.

Tabletten skall tas en timme före eller två timmar efter intag av föda 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

Inga dosjusteringar krävs hos äldre (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 vuxna patienter med nedsatt leverfunktion. Eftersom bilastin inte metaboliseras och 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 tablett och bilastin 2,5 mg/ml oral lösning är lämpliga läkemedelsformer för administrering till denna patientgrupp.
- 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.

Effekt och säkerhet för bilastin hos barn med nedsatt njur- eller leverfunktion har inte fastställts.

Administreringssätt

Oral användning.

Tabletten ska sväljas med vatten. Det rekommenderas att hela dagsdosen tas på en gång.

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 12 år har inte fastställts och det finns lite klinisk erfarenhet från barn från 2 till 5 år och därför ska bilastin inte användas i dessa åldersgrupper.

Hos patienter med måttligt eller kraftigt nedsatt njurfunktion kan samtidig administrering av bilastin och inhibitorer av P-glykoprotein 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.

Fall av QT-förlängning vid elektrokardiogram har rapporterats hos patienter som använder bilastin (se avsnitt 4.8, 4.9 och 5.1). Läkemedel som orsakar QT/QTc-förlängning misstänks öka risken för Torsade de pointes.

Försiktighet bör därför iaktas vid administrering av bilastin till patienter som löper ökad risk att drabbas av QT/QTc-förlängning. Detta inkluderar patienter med anamnes på hjärtarytmi, patienter med hypokalemi, hypomagnesemi, hypokalcemi, patienter med känd förlängning av QT-tiden eller signifikant bradykardi, patienter med samtidig användning av andra läkemedel som förknippas med QT/QTc-förlängning.

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

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 försämrar påtagligt den orala biotillgängligheten av bilastin med 30%.

Interaktion med grapefruktjuice: Samtidigt intag av bilastin 20 mg och grapefruktjuice minskade biotillgängligheten med 30%. Denna effekt kan också vara relevant för andra fruktjuicer. Graden av minskad biotillgänglighet kan variera mellan olika tillverkare 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 bilastin 20 mg en gång dagligen och diltiazem 60 mg en gång dagligen ökade C_{max} 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 en gång dagligen bilastin var liknande den som observerades efter intag av alkohol och placebo.

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

Pediatrisk population

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna. Eftersom det inte finns någon klinisk erfarenhet av interaktionen mellan bilastin och andra läkemedel, mat eller 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 visar inga direkta eller indirekta skadliga effekter med avseende på reproduktionstoxicitet, födelse eller postnatal utveckling (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% mot 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 bilastin 20 mg. 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 uppträdde 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 = 1697), listas nedan.

Biverkningsfrekvenserna klassificeras 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=1697	Alla doser av bilastin n=2525	Placebo n=1362
Frekvens	Biverkning			
Infektioner och infestationer				
Mindre vanliga	Oral herpes	2 (0,12 %)	2 (0,08 %)	0 (0,0 %)
Metabolism och nutrition				
Mindre vanliga	Ökad aptit	10 (0,59 %)	11 (0,44 %)	7 (0,51 %)
Psykiska störningar				
Mindre vanliga	Oro	6 (0,35 %)	8 (0,32 %)	0 (0,0 %)
	Sömnsvårigheter	2 (0,12 %)	4 (0,16 %)	0 (0,0 %)
Centrala och perifera nervsystemet				
Vanliga	Somnolens	52 (3,06 %)	82 (3,25 %)	39 (2,86 %)

Klassificering av organsystem Frekvens Biverkning		Bilastin 20 mg n=1697	Alla doser av bilastin n=2525	Placebo n=1362
	Huvudvärk	68 (4,01 %)	90 (3,56 %)	46 (3,38 %)
Mindre vanliga	Yrsel	14 (0,83 %)	23 (0,91 %)	8 (0,59 %)
Öron och balansorgan				
Mindre vanliga	Tinnitus	2 (0,12 %)	2 (0,08 %)	0 (0,0 %)
	Vertigo	3 (0,18 %)	3 (0,12 %)	0 (0,0 %)
Hjärtat				
Mindre vanliga	Högergrenblock	4 (0,24 %)	5 (0,20 %)	3 (0,22 %)
	Sinusarytmi	5 (0,30 %)	5 (0,20 %)	1 (0,07 %)
	Elektrokardiogram QT- förlängning*	9 (0,53 %)	10 (0,40 %)	5 (0,37 %)
	Andra EKG-avvikelser	7 (0,41 %)	11 (0,44 %)	2 (0,15 %)
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum				
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 %)
Magtarmkanalen				
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 %)
Hud och subkutan vävnad				
Mindre vanliga	Pruritus	2 (0,12 %)	4 (0,16 %)	2 (0,15 %)
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället				
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 %)
	Pyrexia	2 (0,12 %)	3 (0,12 %)	1 (0,07 %)
	Asteni	3 (0,18 %)	4 (0,16 %)	5 (0,37 %)
Undersökningar				
	Ökat gamma-glutamyltransferas	7 (0,41 %)	8 (0,32 %)	2 (0,15 %)

Klassificering av organsystem		Bilastin	Alla doser av bilastin	Placebo
Frekvens	Biverkning	20 mg n=1697	n=2525	n=1362
Mindre vanliga	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 %)

* QT-förlängning vid elektrokardiogram har också rapporterats efter marknadsintroduktion.

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 bilastin 20 mg eller med placebo. Den rapporterade förekomsten 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 för den pediatrika populationen

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 bilastin 10 mg för behandling av allergisk rinokonjunktivit eller kronisk idiopatisk urtikaria i en 12-veckors kontrollerad klinisk studie var jämförbar hos patienter som fick placebo (68 % 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 ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$)

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

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		
Infektioner och infestationer			
Vanliga	Rinit	3 (1,0 %)	3 (1,2 %)
Centrala och perifera nervsystemet			
Vanliga	Huvudvärk	6 (2,1 %)	3 (1,2 %)
Mindre vanliga	Yrsel	1 (0,3 %)	0 (0,0 %)
	Medvetandeförlust	1 (0,3 %)	0 (0,0 %)
Ögon			
Vanliga	Allergisk konjunktivit	4 (1,4 %)	5 (2,0 %)
Mindre vanliga	Ögonirritation	1 (0,3 %)	0 (0,0 %)
Magtarmkanalen			
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 %)
Hud och subkutan vävnad			
Mindre vanliga	Eksem	1 (0,3 %)	0 (0,0 %)
	Urtikaria	2 (0,7 %)	2 (0,8 %)
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället			
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 bilastin 10 mg eller med placebo. Den rapporterade förekomsten 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 (se detaljer nedan).

Webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 Fimea

4.9 Överdoser

Information om akut överdos är baserad på erfarenhet av kliniska studier utförda under utvecklingen och uppföljningen efter godkännande för försäljning. Administration 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 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 QTc-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 bilastins flerdoseffekt (100 mg x4 dagar) på ventrikulär repolarisering med en ”grundlig QT/QTc cross-over-studie” på 30 friska vuxna frivilliga visade ingen signifikant QTc-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 histaminantagonist med selektiv perifer H₁-receptorantagonistaffinitet och har ingen affinitet för muskarina receptorer.

Bilastin inhiberade histamininducerade hudreaktioner under 24 timmar efter singeldoser.

Klinisk effekt och säkerhet

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 bilastin 20 mg 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. Patienterna förbättrade sina sömnförhållanden och livskvaliteten.

Ingen klinisk relevant förlängning av QTc-intervall 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-inhibitorer som ketokonazol, (24 individer) och erytromycin (24 individer). Utöver detta har en grundlig QT-studie utförts på 30 frivilliga individer.

I kontrollerade studier med den rekommenderade dosen 20 mg en gång dagligen var säkerhetsprofilen av bilastin i centrala nervsystemet jämförbar med placebo och incidensen av somnolens inte statistiskt skild 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 på 146 äldre patienter uppvisade inga skillnader i säkerhetsprofilen jämfört med den vuxna populationen.

Pediatrisk population

Ungdomar (mellan 12 och 17 år) deltog i den kliniska utvecklingen. 128 ungdomar fick bilastin under de kliniska studierna (81 i dubbelblinda studier av allergisk rinokonjunktivit). Ytterligare 116 patienter randomiserades till jämförelsesubstans eller placebo. Inga skillnader i säkerheten och effekten upptäcktes 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 bilastin 10 mg (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 bilastin 10 mg 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 bilastin 10 mg 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 QTc-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 placebo-grupperna. Totalt 509 barn deltog i studien: 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

Absorption

Bilastin absorberas snabbt efter oral administration och når maximala plasmakoncentrationer efter cirka 1,3 timmar. Ingen ackumulation har noterats. Medelvärde 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 substrat för transportören BCRP eller de renala transportörerna OCT2, OAT1 och OAT3. Baserat på *in vitro* studier förväntas bilastin inte hämma följande transportörer i den systemiska cirkulationen: P-gp, MRP2, BCRP, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, OATP2B1, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2 och NTCP, eftersom bara en svag inhibering noterades för P-gp, OATP2B1 och OCT1, med ett uppskattat IC₅₀ på ≥ 300 μ M, mycket högre än det beräknade kliniska C_{max} i plasma. Därför kommer dessa interaktioner inte att vara kliniskt relevanta. Baserad på dessa resultat kan det inte utslutas att bilastin hämmar transportörer i tarmslemhinnan, t.ex. P-gp.

I terapeutiska doser är bilastin till 84-90% bundet till plasmaproteiner.

Biotransformation

Bilastin varken inducerade eller inhiberade aktiviteten av CYP450-isozymer i studier *in vitro*.

Eliminering

I en massbalansstudie utförd på friska vuxna frivilliga återfanns efter administrering av en singeldos 20 mg ¹⁴C-bilastin nästan 95% av den givna dosen i urin (28,3%) och i faeces (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 ökade genomsnittligt (SD) $AUC_{0-\infty}$ från 737,4 ($\pm 260,8$) ngxh/ml hos individer utan nedsatt funktion (GFR: >80 ml/min/1,73 m²) till: 967,4 ($\pm 140,2$) ngxh/ml hos individer med endast något nedsatt funktion (GFR: 50-80 ml/min/1,73 m²), 1384,2 ($\pm 263,23$) ngxh/ml hos individer med måttligt nedsatt funktion (GFR: 30 - <50 ml/min/1,73 m²), och 1708,5 ($\pm 699,0$) ngxh/ml hos individer med kraftigt nedsatt funktion (GFR: <30 ml/min/1,73 m²). Genomsnittlig (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 via urinen av bilastin var i huvudsak avslutad efter 48-72 timmar hos samtliga individer. Dessa farmakokinetiska förändringar förväntas inte ha någon kliniskt relevant påverkan 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 studien 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 påverkan på bilastins farmakokinetik.

Äldre

Endast begränsade farmakokinetiska data finns tillgängliga från individer äldre än 65 år. Inga statistiskt signifikanta skillnader har observerats med avseende på bilastins farmakokinetik hos äldre patienter över 65 år jämfört med vuxna mellan 18 och 35 år.

Pediatrik population

Ingen farmakokinetisk data finns tillgänglig hos ungdomar (mellan 12 och 17 år), då extrapolering från data hos 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*hr/ml för barn från 6 till 11 år) som en dos på 20 mg hos vuxna och ungdomar. Dessa resultat var i huvudsak under säkerhetströskelvärdet som baseras på data om doser på 80 mg en gång dagligen hos vuxna enligt läkemedlets säkerhetsprofil. Dessa resultat bekräftade att bilastin 10 mg 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

Icke-kliniska data på bilastin avslöjar inte några speciella risker för människor baserat på gängse studier avseende säkerhetsfarmakologi, upprepad dostoicitet, gentoicitet och karcinogenicitet.

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 modern toxiska doser. Exponeringsnivåerna vid NOEL överskrider tillräckligt (>30 -faldig) exponeringen hos människor vid rekommenderad terapeutisk dos.

I en studie 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 honliga och hanliga reproduktionsorgan när det gavs oralt upp till 1000 mg/kg/dag. Parning, fertilitet och dräktighet påverkades inte.

Det framgår i en distributionsstudie hos råtta med bestämning av läkemedelskoncentrationer med autodiografi att bilastin inte ackumuleras i centrala nervsystemet.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Mikrokristallin cellulosa
Natriumstärkelseglykolat typ A (från potatis)
Vattenfri kolloidal silica
Magnesiumstearat

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

5 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Produkten är paketerad i en blisterförpackning som består av två delar:
Laminat som består av orienterad polyamid (utsidan av laminatet), aluminium och PVC (insidan av laminatet).

Aluminiumfolie

Aluminiumfolien är termoförseglad med en värmelack (PVC-PVAC-kopolymer och hartser av butylmetakrylat) på laminatet efter gjutning och fyllning med tableter.

Varje blisterförpackning innehåller 10 tableter. Blisterförpackningarna är paketerade i ytterkartonger.

Förpackningsstorlekar: 10, 20, 30, 40 och 50 tableter. 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

27335

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 28.12.2010

Datum för den senaste förnyelsen: 25.5.2016

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

21.2.2025