

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Revitelle 2,5 mg/ml oraaliliuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi millilitra oraaliliuosta sisältää 2,5 mg bilastiinia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan: metyyli parahydroksibentsoaatti (E218) 1,0 mg/ml, propyyli parahydroksibentsoaatti (E216) 0,2 mg/ml ja etanoli 0,11 mg/ml.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Oraaliliuos.

Kirkas, väritön, hieman viskoosi sakaton vesiliuos, jonka pH on 3–4.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

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

Revitelle oraaliliuos on tarkoitettu 6–11-vuotiaille lapsille, jotka painavat vähintään 20 kg.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Pediatriset potilaat

- 6–11-vuotiaat lapset, jotka painavat vähintään 20 kg
10 mg bilastiinia (4 ml oraaliliuosta) kerran vuorokaudessa allergisen rinokonjunktiviitin (kausiluonteisen ja ympärivuotisen) ja urtikarian oireiden hoitoon.

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

- 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.

Aikuisille ja nuorille (yli 12-vuotiaille) käytetään 20 mg bilastiinia sisältäviä tabletteja.

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

Munuaisten vajaatoiminta:

Bilastiinin turvallisuutta ja tehoa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla lapsilla ei ole osoitettu. Aikuisten erityisryhmillä (munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat) tehdyt tutkimukset osoittavat, että bilastiinin annostusta ei tarvitse muuttaa aikuisilla (ks. kohta 5.2).

Maksan vajaatoiminta:

Bilastiinin turvallisuutta ja tehoa maksan vajaatoimintaa sairastavilla lapsilla ei ole osoitettu. Maksan vajaatoimintaa sairastavien aikuisten ja lasten hoidosta ei ole kliinistä kokemusta. Maksan vajaatoiminnan ei odoteta suurentavan systeemistä altistusta turvallisuusmarginaalia suuremmaksi aikuisilla, koska bilastiini ei metaboloitu vaan eliminoiduu muuttumattomana virtsaan ja ulosteisiin. Maksan vajaatoimintaa sairastavien aikuisten annostusta ei siksi tarvitse muuttaa (ks. kohta 5.2).

Antotapa

Suun kautta.

Oraaliliuospullossa on lapsiturvallinen korkki, joka avataan seuraavasti: paina muovista kierrekorkkia alaspäin ja käännä samanaikaisesti vastapäivään.

Oraaliliuksen mukana on annostelussa käytettävä mittakuppi, jossa on merkki 4 ml:n kohdalla (=10 mg bilastiinia/annos).

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 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.

Revitelle oraaliliuos sisältää metyyliiparahydroksibentsoaattia (E218) ja propyyliiparahydroksibentsoaattia (E216), jotka voivat aiheuttaa allergisia reaktioita (mahdollisesti viivästyneitä).

Tämä lääkevalmiste sisältää 0,44 mg alkoholia (etanolia) per annos (4 ml), mikä vastaa 11 mg / 100 ml (0,011 % w/v). Alkoholimäärä 4 ml:ssa tätä lääkevalmistetta vastaa alle 0,02 ml:aa olutta tai 0,005 ml:aa viiniä.

Tämän lääkevalmisteen sisältämä pieni määrä alkoholia ei aiheuta havaittavia vaikutuksia.

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol (23 mg) natriumia per 4 ml eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

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, 20 mg:n tabletin hyötyosuutta 30 % ja 2,5 mg/ml oraaliliuoksen hyötyosuutta 20 %.

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 ei ole tehty bilastiinia sisältävää oraaliliuosta saavilla lapsilla. 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 Revitelle-valmisteen 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 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

Pediatristen potilaiden turvallisuusprofiilin yhteenveto

Kliinisen kehitysvaiheen aikana haittavaikutusten esiintymistiheys, tyyppi ja vakavuus nuorilla (12–17-vuotiailla) olivat samat kuin aikuisilla. Tästä populaatiosta (nuoret) myyntiintulon jälkeisessä seurannassa kerätyt tiedot ovat vahvistaneet kliinisen tutkimuksen 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 saaneiden potilaiden vastaavaan prosentuaaliseen osuuteen (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 saaneella lapsella (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 Esiintymistiheys		Haittavaikutus	Bilastiini 10 mg (n = 291) [#]	Lumelääke (n = 249)
Infektiot				
Yleiset	Nuha		3 (1,0 %)	3 (1,2 %)
Hermosto				
Yleiset	Päänsärky		6 (2,1 %)	3 (1,2 %)
Melko harvinaiset	Huimaus		1 (0,3 %)	0 (0,0 %)
	Tajunnan menetys		1 (0,3 %)	0 (0,0 %)
Silmät				
Yleiset	Allerginen sidekalvotulehdus		4 (1,4 %)	5 (2,0 %)
Melko harvinaiset	Silmien 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 %)
	Huulien turvotus		1 (0,3 %)	0 (0,0 %)
Iho ja ihonalainen kudos				
Melko harvinaiset	Ihottuma		1 (0,3 %)	0 (0,0 %)
	Urtikaria		2 (0,7 %)	2 (0,8 %)
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat				
Melko harvinaiset	Väsytys		2 (0,7 %)	0 (0,0 %)

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

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus pediatriisilla potilailla

Päänsärkyä, vatsakipua, allergista sidekalvotulehdusta ja nuhaa havaittiin lapsilla, jotka saivat 10 mg:aa bilastiinia tai lumelääkettä. 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 %.

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 yleisimmin 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 saaneilla (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 Esiintymistiheys		Haittavaikutus	Bilastiini 20 mg N = 1697	Kaikki bilastiini- annokset N = 2525	Lumelääke N = 1362
Infektiot					
Melko harvinaiset	Huuliherpes		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					

Elinjärjestelmä Esiintymistiheys Haittavaikutus		Bilastiini 20 mg N = 1697	Kaikki bilastiini- annokset N = 2525	Lumelääke N = 1362
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 %)
Iho ja ihonalainen kudus				
Melko harvinaiset	Kutina	2 (0,12 %)	4 (0,16 %)	2 (0,15 %)
Yleisoireet 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 gammaglutamyyli- transferaasi- pitoisuus	7 (0,41 %)	8 (0,32 %)	2 (0,15 %)
	Kohonnut alaniiniaminot- transferaasi- pitoisuus	5 (0,30 %)	5 (0,20 %)	3 (0,22 %)
	Kohonnut aspartaattiami- nottransferaasi- pitoisuus	3 (0,18 %)	3 (0,12 %)	3 (0,22 %)
	Kohonnut veren kreatiniini- pitoisuus	2 (0,12 %)	2 (0,08 %)	0 (0,0 %)
	Kohonnut veren triglyseridi- pitoisuus	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. 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.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden 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

Tietoja yliannostuksesta lapsilla ei ole.

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 kammioepolarisaatioon tutkittiin ”kattavassa QT/QT_c-ristikkäistutkimuksessa”, johon osallistui 30 tervettä aikuista vapaaehtoista, eikä tutkimuksessa todettu merkittävää QT_c-ajan pidentymistä.

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

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

Kliininen teho

Bilastiinin tehoa on tutkittu aikuisilla ja nuorilla. 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 tuotteen kohdalla katsotaan asianmukaiseksi, koska allergisen rinokonjunktiviitin ja urtikarian patofysiologia on sama kaikissa ikäryhmissä.

Allergista rinokonjunktiviittia (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 annettulla 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.

Kliininen turvallisuus

12 viikon pituisessa kontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa, jossa 2–11-vuotiaille lapsille annettiin suositeltu pediatrien 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 pediatriasta unikäytystä 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 tarkoitettua elämänlaatumäärittelyssä 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.

Pediatriiset potilaat

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

5.2 Farmakokineetiikka

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 tai erytromysiinin kanssa” ja ”Yhteisvaikutukset diltiatseemin kanssa”) ja OATP-kuljettajaproteiinien substraatti (ks. kohta 4.5 ”Yhteisvaikutukset greippimehun kanssa”). 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 massasetutkimuksessa 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 farmakokineetiikka on lineaarinen tutkitulla annosvälillä (5–220 mg), ja yksilöiden väliset erot ovat pieniä.

Munuaisten vajaatoiminta

Bilastiinin vaikutuksia on tutkittu aikuisilla munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla tehdyssä tutkimuksessa keskimääräinen (\pm keskihajonta) $AUC_{0-\infty}$ oli 737,4 (\pm 260,8) ngxh/ml mitattuna potilaista, joilla ei ollut munuaisten vajaatoimintaa (glomerulussuodatus: > 80 ml/min/1,73 m²), 967,4 (\pm 140,2) ngxh/ml mitattuna potilaista, joilla oli lievä munuaisten vajaatoiminta (glomerulussuodatus: 50–80 ml/min/1,73 m²), 1384,2 (\pm 263,23) ngxh/ml mitattuna potilaista, joilla oli keskivaikea munuaisten vajaatoiminta (glomerulussuodatus: 30 – < 50 ml/min/1,73 m²), ja 1708,5 (\pm 699,0) ngxh/ml mitattuna potilaista, joilla oli vaikea munuaisten vajaatoiminta (glomerulussuodatus: < 30 ml/min/1,73 m²). 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 metaboloitu 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.

Pediatriset potilaat

Lapsia koskevat farmakokineettiset tiedot saatiin vaiheen II farmakokineettisestä tutkimuksesta, johon osallistui 31 iältään 4–11-vuotiaasta lasta, joilla oli allerginen rinokonjunktiviitti tai krooninen urtikaria. Tutkimuksessa lapset saivat 10 mg bilastiinia sisältävän suussa hajoavan tabletin kerran vuorokaudessa. Tämän lääkemuodon on osoitettu olevan bioekvivalentti bilastiinin 2,5 mg/ml:n oraaliliuoksen kanssa. 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*hr/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 terapeuttinen 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 tehdyssä 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

Beetadeksi (E459)

Hydroksietyyliselluloosa

Metyyliparahydroksibentsoaatti (E218)

Propyyli parahydroksibentsoaatti (E216)

Sukraloosi (E955)

Vadelma-aromi (pääkomponentit: etanoli, triasetiini, vesi, etyylibutyraatti, linalyylisetaatti)

Suolahappo, konsentroidu (37 %) tai laimennettu (10 %) (pH:n säätämiseksi)

Natriumhydroksidi (pH:n säätämiseksi)

Puhdistettu vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta

Avatun lääkevalmisteen kesto aika on 6 kuukautta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkaus koot)

Revitelle 2,5 mg/ml oraaliliuos on pakattu ruskeaan lasipulloon (tyypin III lasia), joka on suljettu alumiinisella kierrekorkilla, jossa on luvattoman käsittelyn paljastava sulkumekanismi ja LDPE-vuoraus, tai lapsiturvallisella polypropeenikorkilla, jossa on LDPE-vuoraus.

Pakkaus sisältää 15 ml:n tai 25 ml:n polypropeenisen mittakupin, jossa on annosmerkki 4 ml:n kohdalla. Yksi pullo sisältää 120 ml oraaliliuosta.

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

33695

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 1.9.2017
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 6.12.2022

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

16.12.2022

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Revitelle 2,5 mg/ml oral lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En milliliter oral lösning innehåller 2,5 mg bilastin.

Hjälpämnen med känd effekt: metylparahydroxibensoat (E218) 1,0 mg/ml, propylparahydroxibensoat (E216) 0,2 mg/ml och etanol 0,11 mg/ml.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Oral lösning.

Klar, färglös, svagt viskös vattenlösning med pH 3–4, utan fällning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

För symptomatisk behandling av allergisk rinokonjunktivit (säsongbetonad och perenn) och urtikaria.

Revitelle oral lösning är avsett för barn i åldern 6 till 11 år som väger minst 20 kg.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Pediatrisk population

- Barn från 6 till 11 år som väger minst 20 kg
10 mg bilastin (4 ml oral lösning) en gång dagligen för symptomatisk behandling av allergisk rinokonjunktivit (säsongbetonad och perenn) och urtikaria.

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

- 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.

För vuxna och ungdomar (över 12 år) används tabletter innehållande 20 mg bilastin.

Behandlingstid:

Vid allergisk rinokonjunktivit bör behandlingen begränsas till perioden av exponering för allergener. Vid säsonsrelaterad 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

Nedsatt njurfunktion:

Effekt och säkerhet för bilastin hos barn med nedsatt njurfunktion har inte fastställts. 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:

Effekt och säkerhet för bilastin hos barn med nedsatt leverfunktion har inte fastställts. Det finns ingen klinisk erfarenhet från behandling av vuxna och barn 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).

Administreringssätt

Oral användning.

Flaskan med oral lösning har ett barnsäkert lock som ska öppnas på följande sätt: tryck ned skruvlocket av plast och vrid det samtidigt moturs.

Med den orala lösningen följer en doseringskopp med markering vid 4 ml (=10 mg bilastin per dos).

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.

Revitelle oral lösning innehåller metylparahydroxibensoat (E218) och propylparahydroxibensoat (E216), som kan orsaka allergiska reaktioner (möjligen fördröjda).

Detta läkemedel innehåller 0,44 mg alkohol (etanol) per dos (4 ml) motsvarande 11 mg/100 ml (0,011 % w/v). Mängden i 4 ml av detta läkemedel motsvarar mindre än 0,02 ml öl eller 0,005 ml vin. Den låga mängden alkohol i detta läkemedel ger inga märkbara effekter.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per 4 ml, 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 minskar påtagligt den orala biotillgängligheten av bilastin. Biotillgängligheten av tabletten (20 mg) minskar med 30 % och biotillgängligheten av den orala lösningen (2,5 mg) minskar med 20 %.

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 inte utförts på barn som använder oral lösning innehållande bilastin. 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 Revitelle 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 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 % 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 magsmärter. 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 Frekvens Biverkning		Bilastin 10 mg (n = 291)#	Placebo (n = 249)
Infektioner och infestationer			
Vanliga	Rinit	3 (1,0 %)	3 (1,2 %)
Centrala och perifera nervsystemet			
Vanliga	Huvudvärk	6 (2,1 %)	3 (1,2 %)

Klassificering av organsystem Frekvens Biverkning		Bilastin 10 mg (n = 291)#	Placebo (n = 249)
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 10 mg bilastin 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.

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.

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 Frekvens Biverkning		Bilastin 20 mg N = 1 697	Alla doser av bilastin N = 2 525	Placebo N = 1 362
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 %)
	Sömnlöshet	2 (0,12 %)	4 (0,16 %)	0 (0,0 %)
Centrala och perifera nervsystemet				
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 %)
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 %)
	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 %)
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 %)

Klassificering av organsystem Frekvens Biverkning		Bilastin 20 mg N = 1 697	Alla doser av bilastin N = 2 525	Placebo N = 1 362
	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				
Mindre vanliga	Ökat gamma- glutamyltransferas	7 (0,41 %)	8 (0,32 %)	2 (0,15 %)
	Ökat alaninaminottransferas	5 (0,30 %)	5 (0,20 %)	3 (0,22 %)
	Ökat aspartataminottransferas	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. 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.

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

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Det finns inga data om överdosering hos barn.

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 bilastins flerdoseffekt (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.

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

Klinisk effekt

Effekt av bilastin har studerats hos 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 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.

Klinisk säkerhet

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 placebo-grupperna. 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.

Pediatrik population

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. 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 och erytromycin” och ”Interaktion med diltiazem”) och OATP (se avsnitt 4.5, ”Interaktion med grapefruktjuice”). 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

Effekterna av bilastin har studerats hos vuxna med nedsatt njurfunktion.

I en studie på individer med nedsatt njurfunktion var genomsnittligt (\pm SD) $\text{AUC}_{0-\infty}$ 737,4 (\pm 260,8) ngxh/ml hos individer utan nedsatt funktion (GFR: > 80 ml/min/1,73 m²), 967,4 (\pm 140,2) ngxh/ml hos individer med endast något nedsatt funktion (GFR: 50–80 ml/min/1,73 m²), 1 384,2 (\pm 263,23) ngxh/ml hos individer med måttligt nedsatt funktion (GFR: 30 – < 50 ml/min/1,73 m²), och 1 708,5 (\pm 699,0) ngxh/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.

Pediatrisk population

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. Denna läkemedelsform har visats vara bioekvivalent med den orala lösningen innehållande bilastin 2,5 mg/ml. 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 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 modern 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

Betadex (E459)

Hydroxietylcellulosa

Metylparahydroxibensoat (E218)

Propylparahydroxibensoat (E216)

Sukralos (E955)

Hallonarom (huvudkomponenter: etanol, triacetin, vatten, etylbutyrat, linalylacetat)

Saltsyra, koncentrerad (37 %) eller utspädd (10 %) (för justering av pH)

Natriumhydroxid (för justering av pH)

Renat vatten

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

Hållbarhet efter första öppnandet är 6 månader.

6.4 Särskilda förvarningsanvisningar

Förvaras vid högst 30 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Revitelle 2,5 mg/ml oral lösning är förpackad i en bärnstensfärgad glasflaska (av typ III glas) förseglad med en skruvkork av aluminium med en stängmekanism som avslöjar olovlig manipulering samt LDPE-beläggning eller en barnsäker polypropenkork med LDPE-beläggning.

Förpackningen innehåller en 15 ml eller 25 ml doseringskopp av polypropen med markering vid 4 ml. En flaska innehåller 120 ml oral lösning.

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

33695

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 1.9.2017
Datum för den senaste förnyelsen: 6.12.2022

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

16.12.2022