

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Bilaxten 20 mg tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje tablett innehåller 20 mg bilastin.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1

3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett.

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

Brytskåran är inte till för att dela tabletten 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. Bilaxten 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 en gång dagligen för att mildra symtomen av allergisk rinokonjunktivit (säsongsbetonad och perenn) 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 säsongsbetonad 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 2 till 11 år som väger minst 15 kg
Bilastin 10 mg munsönderfallande tabletter och bilastin 2,5 mg/ml oral lösning är lämpliga läkemedelsformer för administrering till denna patientgrupp.

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 2 år eller som väger mindre än 15 kg har inte fastställts och därför ska bilastin inte användas hos barn under 2 år eller som väger mindre än 15 kg.

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.

Hjälpämnen

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 Bilaxten 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 bilastin, efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och nyttan 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 Frekvens Biverkning		Bilastin 20 mg n=1697	Alla doser av bilastin n=2525	Placebo n=1362
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 %)
	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				

Klassificering av organsystem Frekvens Biverkning		Bilastin 20 mg n=1697	Alla doser av bilastin n=2525	Placebo n=1362
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				
Mindre vanliga	Ökat gamma-glutamyltransferas	7 (0,41 %)	8 (0,32 %)	2 (0,15 %)
	Ökat alaninaminotransferas	5 (0,30 %)	5 (0,20 %)	3 (0,22 %)
	Ökat aspartataminotransferas	3 (0,18 %)	3 (0,12 %)	3 (0,22 %)
	Ökat blodkreatinin	2 (0,12 %)	2 (0,08 %)	0 (0,0 %)
	Ökade triglycerider i blodet	2 (0,12 %)	2 (0,08 %)	3 (0,22 %)

Klassificering av organsystem		Bilastin 20 mg n=1697	Alla doser av bilastin n=2525	Placebo n=1362
Frekvens	Biverkning			
	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 328 barn (2–11 år) som fick bilastin (munsönderfallande tabletter) under de kliniska studierna (#260 exponerade barn i den kliniska säkerhetsstudien, 68 exponerade barn i de farmakokinetiska studierna) 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=328) [#]	Placebo (n=249)
Frekvens	Biverkning		
Infektioner och infestationer			
Mindre vanliga	Rinit	3 (0,9 %)	3 (1,2 %)
Centrala och perifera nervsystemet			

Vanliga	Huvudvärk	6 (1,8 %)	3 (1,2 %)
Mindre vanliga	Yrsel	1 (0,3 %)	0 (0,0 %)
	Medvetandeförlust	1 (0,3 %)	0 (0,0 %)
Ögon			
Vanliga	Allergisk konjunktivit	4 (1,2 %)	5 (2,0 %)
Mindre vanliga	Ögonirritation	1 (0,3 %)	0 (0,0 %)
Magtarmkanalen			
Vanliga	Magsmärtor/smärta i övre delen av magen	3 (0,9 %)	3 (1,2 %)
Mindre vanliga	Diarré	2 (0,6 %)	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 (0,6 %)	2 (0,8 %)
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället			
Mindre vanliga	Trötthet	3 (0,9 %)	0 (0,0 %)

#260 exponerade barn i den kliniska säkerhetsstudien, 68 exponerade barn i de farmakokinetiska studierna

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 1,8 % vs. 1,2 % för huvudvärk, 0,9 % vs. 1,2 % för magsmärtor, 1,2 % vs. 2,0 % för allergisk konjunktivit och 0,9 % 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).

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

www.lakemedelsverket.se

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 flerdoseffekten (100 mg x4 dagar) av bilastin 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 antihistamin 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 2 till 11 år som väger minst 15 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 placebogrupperna. 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 eller erytromycin" och "Interaktion med 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 $\geq 300 \mu\text{M}$, mycket högre än det beräknade kliniska C_{max} i plasma. Därför kommer dessa interaktioner inte att vara kliniskt relevanta. Baserat 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-isoenzymer 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-∞} från 737,4 (±260,8) ng x h/ml hos individer utan nedsatt funktion (GFR: >80 ml/min/1,73 m²) till: 967,4 (±140,2) ngxh/ml hos individer med endast något nedsatt funktion (GFR: 50-80 ml/min/1,73 m²), 1384,2 (±263,23) ng x h/ml hos individer med måttligt nedsatt funktion (GFR: 30 - <50 ml/min/1,73 m²), och 1708,5 (±699,0) ng x h/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.

Pediatrisk population

Ingen farmakokinetisk data finns tillgänglig hos ungdomar (mellan 12 och 17 år), då extrapolering från data hos vuxna ansågs lämplig för detta läkemedel.

Farmakokinetisk analys avseende barn utfördes på data från två studier på 66 barn från 2 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 systemisk exponering som låg inom samma område som exponeringen hos vuxna och ungdomar efter en dos på 20 mg. Intervallet för AUC-värden (95 % KI) varierade från 511,5 till 1 450 ng·x h/ml hos barn från 2 till 11 år. 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 2 till 11 år som väger minst 15 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 råtta 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 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 råtta 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 tabletter.

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

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

42287

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2010-10-15
Datum för den senaste förnyelsen: 2015-09-08

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2026-02-12