

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

BILAXTEN® 20 mg tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir tablette 20 mg bilastin içermektedir.

Yardımcı maddeler:

Sodyum nişasta glukolat 1 mg

Diğer yardımcı maddeler için bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Tablet

Oval bikonveks çentikli beyaz tablet.

Çentik çizgisi yalnızca yutmanın kolaylaştırılmasına yardımcı olmaya yöneliktir; eşit dozlara bölmek için değildir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Alerjik rinokonjonktivit (mevsimsel ve sürekli) ve ürtikerin semptomatik tedavisi.

BILAXTEN yetişkinlerde ve adolesanlarda (12 yaş ve üzeri) endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji, uygulama sıklığı ve süresi:

Yetişkinler ve adolesanlar (12 yaş ve üstü)

Alerjik rinokonjonktivit (MAR ve PAR) ve ürtiker semptomlarının hafifletilmesinde günde bir kez 20 mg (1 tablet).

Kronik ürtiker tedavisinde, günde 20 mg (1 tablet) ile yanıt alınamayan hastalarda Bilaxten dozu günde 80 mg'a (4 tablet) kadar artırılabilir.

12-18 yaş ve 65 yaş üstü hastalar için kısıtlı veri olduğundan doz artışı hekim tarafından yarar/risk değerlendirmesi göz önünde bulundurularak yapılmalıdır.

Tedavi süresi:

Alerjik rinitte tedavinin alerjenlere maruz kalınan dönemle sınırlı olması gerekmektedir. Mevsimsel alerjik rinitte tedavi semptomların ortadan kalkmasıyla kesilebilir ve yeniden ortaya çıkmaları halinde tekrar başlatılabilir. Yılboyu alerjik rinitte alerjenlere maruz kalınan dönemlerde hastalara devamlı tedavi önerilebilir. Ürtiker tedavisinin süresi şikayetlerin türüne, süresine ve seyrine bağlıdır.

Uygulama şekli:

Ağızdan alınır.

Tablet yiyecek veya meyve suyu alımından bir saat önce veya iki saat sonra oral yoldan alınmalıdır. Tablet su ile yutulmalıdır. Günlük dozun tek bir seferde alınması önerilmektedir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**Geriatrik popülasyon:**

Yaşlı hastalarda herhangi bir dozaj ayarlaması gerekmemektedir (bkz. 5.1 ve 5.2).

Pediyatrik popülasyon:

Vücut ağırlığı en az 20 kg olan 6 ila 11 yaş arası olan çocuklar;

Bilastin 10 mg ağızda dağılabilen tabletler ve bilastin 2.5 mg /ml oral solüsyon bu popülasyona uygulanması için uygundur.

Vücut ağırlığı 20 kg'ın altında olan ve 6 yaşın altındaki çocuklar;

Şu anda mevcut veriler bölüm 4.4, 4.8, 5.1 ve 5.2'de açıklanmaktadır ancak pozolojiye ilişkin herhangi bir öneride bulunulamaz. Bu nedenle bu yaş grubunda bilastin kullanılmamalıdır.

Böbrek ve karaciğer yetmezliği olan çocuklarda bilastinin güvenliliği ve etkililiği belirlenmemiştir.

Böbrek yetmezliği:

Böbrek yetmezliği izlenen yetişkin hastalarda herhangi bir dozaj ayarlaması gerekmemektedir (bkz. bölüm 5.2).

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer yetmezliği olan yetişkin hastalarla ilgili klinik deneyim bulunmamaktadır. Ancak bilastin metabolize edilmediğinden ve idrar ve feçesle değişmeden elimine edildiğinden, karaciğer yetmezliğinin yetişkin hastalarda sistemik maruziyetini güvenlik sınırı üzerine çıkarması beklenmemektedir. Bu nedenle, karaciğer yetmezliği olan yetişkin hastalarda dozaj ayarlamasına gerek yoktur (bkz. bölüm 5.2).

4.3. Kontrendikasyonlar

Etkin madde olan bilastine veya yardımcı maddelerin herhangi birine karşı aşırı duyarlılık.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri**Pediyatrik popülasyon:**

Bilastinin 2 yaşın altındaki çocuklarda etkililik ve güvenliliği belirlenmemiştir ve 2 ila 5 yaş arası çocuklarda çok az klinik deneyim bulunmaktadır; bu nedenle bilastin bu yaş gruplarında kullanılmamalıdır.

Orta şiddette veya şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda bilastinin örn: ketokonazol, eritromisin, siklosporin, ritonavir veya diltiazem gibi P-glikoprotein inhibitörleriyle birlikte uygulanması plazmadaki bilastin seviyesini yükseltebileceğinden bilastinle ilgili advers etki

riskini arttırabilir. Bu nedenle, orta şiddette veya şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda bilastin ve P-glikoprotein inhibitörlerinin birlikte uygulanmasından kaçınılmalıdır.

Bilastin kullanan hastalarda, elektrokardiyogramda (EKG) QT aralığının uzaması vakaları bildirilmiştir (bkz. 4.8, 4.9 ve 5.1). QT/QTc uzamasına neden olan ilaçların, Torsade de pointes riskini artırabileceği düşünülmektedir.

Bu nedenle, bilastin uygularken QT/QTc uzaması riski yüksek olan hastalara dikkat edilmelidir. Bu hastalar, kalp ritmi bozukluğu öyküsü olan hastalar; hipokalemi, hipomagnezemi, hipokalsemi gibi durumları olan hastalar; QT aralığının uzaması veya önemli bradikardi öyküsü bulunan hastalar; QT/QTc uzamasıyla ilişkilendirilen diğer ilaçları kullanan hastaları içermektedir.

Bu tıbbi ürün her 1 tabletinde 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum ihtiva eder; yani esasında "sodyum içermez".

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşim ve diğer etkileşim şekilleri

Etkileşim çalışmaları, sadece yetişkinlerde gerçekleştirilmiştir ve aşağıda özetlenmiştir.

Yiyeceklerle etkileşim: Yiyecekler bilastinin oral biyoyararlanımını %30 oranında olmak üzere anlamlı derecede azaltmaktadır.

Greyfurt suyu ile etkileşim: Bilastin 20 mg ile greyfurt suyunun birlikte alınması bilastinin biyoyararlanımını %30 oranında azaltmaktadır. Bu etki diğer meyve suları için de geçerli olabilir. Biyoyararlanımdaki azalmanın ölçüsü meyve suyu üreticileri ve meyve çeşidine bağlı olarak değişebilir. Bu etkileşimle ilgili mekanizma bilastinin substrat olduğu bir alım taşıyıcısı olan OATP1A2'nin inhibisyonudur (bkz. 5.2). Aynı şekilde, ritonavir veya rifampisin gibi OATP1A2 substratı veya inhibitörü olan tıbbi ürünlerin de bilastinin plazma konsantrasyonunu azaltma potansiyeli bulunmaktadır.

Ketokonazol veya eritromisinle etkileşim: Bilastin 20 mg (günde 1 kez) ile ketokonazol 400 mg (günde 1 kez) veya eritromisin 500 mg (günde 3 kere) eşzamanlı olarak alınması bilastinin AUC değerini 2 kat, C_{maks} değerini 2-3 kat artırmaktadır. Bilastin bir P-gp substratı olup metabolize edilmediği için bu değişiklikler intestinal akış taşıyıcılarıyla olan etkileşim ile açıklanabilir (bkz. 5.2). Bu değişikliklerin sırasıyla bilastin ve ketokonazol veya eritromisin olmak üzere, ilgili güvenlik profilini etkilemediği izlenmektedir. Aynı şekilde, siklosporin gibi OATP1A2 substratı veya inhibitörü olan diğer tıbbi ürünlerin de bilastinin plazma konsantrasyonunu artırma potansiyeli bulunmaktadır.

Diltiazem ile etkileşim: Bilastin 20 mg (günde 1 kez) ile diltiazem 60 mg (günde 1 kez)'in eşzamanlı olarak alınması bilastin C_{maks} değerini %50 oranında azaltmıştır. Bu etki intestinal akış taşıyıcılarıyla olan etkileşim ile açıklanabilir (bkz. 5.2) ve bu etkinin bilastinin güvenlik profilini etkilemediği izlenmektedir.

Alkol ile etkileşim: Alkol ile 20 mg bilastinin (günde 1 kez) eşzamanlı alımından sonra izlenen psikomotor performansın, alkol ve plasebo alımından sonra izlenenle benzer olduğu gözlenmiştir.

Lorazepam ile etkileşim: 8 gün süreyle bilastin 20 mg (günde 1 kez) ve lorazepam 3 mg (günde 1 kez)'in eşzamanlı olarak alınması lorazepamın MSS deprese edici etkilerini artırmamıştır.

Pediyatrik popülasyon

Etkileşim çalışmaları yalnızca yetişkinlerde yapılmıştır. Çocuklarda bilastinin diğer tıbbi ürünlerle, yiyeceklerle veya meyve suları ile etkileşimine ilişkin klinik deneyim bulunmadığından, çocuklara bilastin reçete edilirken yetişkinlerde yapılan etkileşim

alışmalarından elde edilen sonuçlar şu anda dikkate alınmalıdır. Çocuklarda etkileşimler nedeniyle AUC veya C_{maks} değerlerinde meydana gelen değişikliklerin bilastinin güvenlik profilini etkileyip etkilemediğini belirten klinik veri bulunmamaktadır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi B.

ocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (kontrasepsiyon)

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, üreme toksisitesi doğum ya da doğum sonrası gelişim ile ilgili olarak doğrudan ya da dolaylı zararlı etkiler olduğunu göstermemektedir (bkz. kısım 5.3).

Gebelik dönemi

Bilastinin hamile kadınlarda kullanımıyla ilgili klinik veri bulunmamaktadır veya sınırlı miktarda klinik veri bulunmaktadır.

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik / embriyonal / fetal gelişim / doğum ya da doğum sonrası gelişim ile ilgili olarak doğrudan ya da dolaylı zararlı etkiler olduğunu göstermemektedir. (bkz. bölüm 5.3). Önleme yönelik bir tedbir olarak, hamilelikte BILAXTEN kullanımından kaçınılması tercih edilmektedir.

Laktasyon dönemi

Bilastinin insanlarda anne sütüne geçip geçmediği araştırılmamıştır. Hayvanlardaki mevcut farmakokinetik veriler, bilastinin süte geçtiğini göstermiştir (bkz. bölüm 5.3). Emzirmenin sürdürülmesi/ kesilmesi veya BILAXTEN tedavisinin sürdürülmesi/kesilmesi konusunda; emzirmenin çocuğa, tedavinin ise anneye sağladığı fayda göz önüne alınarak karar verilmelidir.

Üreme yeteneği/Fertilite

Herhangi bir klinik veri bulunmamaktadır veya sınırlı miktarda klinik veri bulunmaktadır. Sıçanlarda yapılan bir çalışmada fertilite üzerinde herhangi bir olumsuz etki gösterilmemiştir (bkz. bölüm 5.3).

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Bilastinin araç kullanma üzerindeki etkilerinin ortaya konması amacıyla yapılan bir çalışmada 20 mg bilastin tedavisinin araç kullanma performansını etkilemediği ortaya konmuştur. Bununla birlikte, ilaca bireysel yanıt farklılık gösterebileceğinden, hastalara bilastine kendi yanıtlarını belirleyinceye kadar araç veya makine kullanmamaları tavsiye edilmelidir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Erişkin ve ergen hastalarda güvenlik profilinin zeti

Klinik çalışmalarda 20 mg bilastin tedavisi alan alerjik rinokonjonktivit veya kronik idiyopatik ürtiker hastalarında gelişen advers olay sayısının plasebo alan hastalardakiyle benzer olduğu izlenmiştir (%12,7 ve %12,8).

Klinik geliştirme sırasında gerçekleştirilen faz II ve III klinik araştırmalara, farklı dozlarda bilastin ile tedavi edilen 2525 yetişkin ve ergen hasta dahil edildi; bunların 1697'si, 20 mg bilastin aldı. Bu denemelerde 1362 hasta plasebo aldı. 20 mg bilastin alan hastalar tarafından en yaygın olarak bildirilen advers olaylar; baş ağrısı, somnolans, baş dönmesi ve bitkinlik olmuştur. Bu advers olaylar, plasebo alan hastalardakine benzer bir sıklıkta ortaya çıkmıştır.

Yetişkin ve ergen hastalardaki advers reaksiyonların tablo halindeki özeti

Bilastinle en az olası ilişkisi bulunan ve klinik geliştirme sırasında 20 mg bilastin alan hastaların %0.1'inden fazlasında bildirilen advers olaylar aşağıda tablo olarak verilmektedir:

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $\leq 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $\leq 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $\leq 1/1.000$); çok seyrek ($\leq 1/10.000$); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor)

Sıklığı bilinmeyen, seyrek ve çok seyrek olan reaksiyonlar tabloya dahil edilmemiştir.

Sistem Organ Sınıfı Sıklık Advers reaksiyon		Bilastin 20 mg N=1697	Tüm Bilastin Dozları N=2525	Plasebo N=1362
Enfeksiyon ve enfestasyonlar				
<i>Yaygın olmayan</i>	Oral herpes	2 (%0,12)	2 (%0,08)	0 (%0)
Metabolizma ve beslenme hastalıkları				
<i>Yaygın olmayan</i>	İştah artışı	10 (%0,59)	11 (%0,44)	7 (%0,51)
Psikiyatrik hastalıkları				
<i>Yaygın olmayan</i>	Anksiyete	6 (%0,35)	8 (%0,32)	0 (%0,0)
	Uykusuzluk	2 (%0,12)	4 (%0,16)	0 (%0,0)
Sinir sistemi hastalıkları				
<i>Yaygın</i>	Somnolans	52 (%3,06)	82 (%3,25)	39 (%2,86)
	Baş ağrısı	68 (%4,01)	90 (%3,56)	46 (%3,38)
<i>Yaygın olmayan</i>	Baş dönmesi	14 (%0,83)	23 (%0,91)	8 (%0,59)
Kulak ve iç kulak hastalıkları				
<i>Yaygın olmayan</i>	Tinnitus	2 (%0,12)	2 (%0,08)	0 (%0,0)
	Vertigo	3 (%0,18)	3 (%0,12)	0 (%0,0)
Kardiyak hastalıkları				
<i>Yaygın olmayan</i>	Sağ dal bloğu	4 (%0,24)	5 (%0,20)	3 (%0,22)
	Sinüs aritmisi	5 (%0,30)	5 (%0,20)	1 (%0,07)
	Elektrokardiyogram QT uzaması*	9 (%0,53)	10 (%0,40)	5 (%0,37)

	Diğer EKG anomalileri	7 (%0,41)	11 (%0,44)	2 (%0,15)
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları				
Yaygın olmayan	Dispne	2 (%0,12)	2 (%0,08)	0 (%0,0)
	Burunda rahatsızlık	2 (%0,12)	2 (%0,08)	0 (%0,0)
	Burun kuruluğu	3 (%0,18)	6 (%0,24)	4 (%0,29)
Gastrointestinal hastalıkları				
Yaygın olmayan	Üst abdomende ağrı	11 (%0,65)	14 (%0,55)	6 (%0,44)
	Karın ağrısı	5 (%0,30)	5 (%0,20)	4 (%0,29)
	Bulantı	7 (%0,41)	10 (%0,40)	14 (%1,03)
	Midede rahatsızlık	3 (%0,18)	4 (%0,16)	0 (%0,0)
	Diyare	4 (%0,24)	6 (%0,24)	3 (%0,22)
	Ağız kuruluğu	2 (%0,12)	6 (%0,24)	5 (%0,37)
	Dispepsi	2 (%0,12)	4 (%0,16)	4 (%0,29)
	Gastrit	4 (%0,24)	4 (%0,16)	0 (%0,0)
Deri ve deri altı doku hastalıkları				
Yaygın olmayan	Pruritus	2 (%0,12)	4 (%0,16)	2 (%0,15)
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları				
Yaygın olmayan	Bitkinlik	14 (%0,83)	19 (%0,75)	18 (%1,32)
	Susama	3 (%0,18)	4 (%0,16)	1 (%0,07)
	Önceden var olan rahatsızlığın ilerlemesi	2 (%0,12)	2 (%0,08)	1 (%0,07)
	Pireksi	2 (%0,12)	3 (%0,12)	1 (%0,07)
	Asteni	3 (%0,18)	4 (%0,16)	5 (%0,37)
Araştırmalar				
Yaygın olmayan	Gama glutamiltransferaz artışı	7 (%0,41)	8 (%0,32)	2 (%0,15)
	Alanin aminotransferaz artışı	5 (%0,30)	5 (%0,20)	3 (%0,22)
	Aspartat aminotransferaz artışı	3 (%0,18)	3 (%0,12)	3 (%0,22)
	Kan kreatinininde artış	2 (%0,12)	2 (%0,08)	0 (%0,0)
	Kan trigliseridlerinde artış	2 (%0,12)	2 (%0,08)	3 (%0,22)
	Kilo artışı	8 (%0,47)	12 (%0,48)	2 (%0,15)

*Pazarlama sonrası da elektrokardiyogramda QT aralığının uzaması bildirilmiştir.

Sıklığı bilinmiyor (mevcut verilerden hareketle tahmin edilemiyor):

Pazarlama sonrası dönemde çarpıntı, taşikardi, aşırı duyarlılık reaksiyonları (anafilaksi, anjiyoödem, dispne, döküntü, lokalize ödem/lokal şişlik ve eritem gibi) ve kusma gözlenmiştir.

Yetişkin ve ergen hastalarda seçilmiş advers reaksiyonların tanımı

Bilastin 20 mg veya plasebo ile tedavi edilen hastalarda uyku hali, baş ağrısı, baş dönmesi ve yorgunluk gözlemlenmiştir. Bildirilen sıklık uyku hali için %3,06 ve %2,86 idi; baş ağrısı için %4,01'e karşı %3,38; baş dönmesi için %0,83'e karşı %0,59 ve yorgunluk için %0,83'e karşılık %1,32'dir.

Pazarlama sonrası gözetim sırasında toplanan bilgiler, klinik geliştirme sırasında gözlemlenen güvenlik profilini doğrulamıştır.

Pediyatrik popülasyonda güvenlik profilinin özeti

Klinik geliştirme sırasında ergenlerdeki (12 ile 17 yaş arası) advers reaksiyonların sıklığı, türü ve şiddeti yetişkinlerde gözlenenlerle aynı olmuştur. Pazarlama sonrası gözetim sırasında bu popülasyondan (ergenler) toplanan bilgiler, klinik araştırma bulgularını doğrulamıştır.

12 haftalık kontrollü bir klinik çalışmada alerjik rinokonjonktivit veya kronik idiyopatik ürtiker için bilastin 10 mg tedavisinden sonra advers reaksiyonlar (AR'lar) bildiren çocukların (2-11 yaş) yüzdesi, plasebo alan hastalarla karşılaştırılabilir düzeydeydi (%68,5'e karşı %67,5) .

Klinik araştırmalar sırasında bilastin (ağızda dağılan tablet formülasyonu) alan 291 çocuk (2-11 yaş) tarafından en sık bildirilen ilgili AR'lar (klinik güvenlik çalışmasında maruz kalan 260 çocuk, farmakokinetik çalışmada maruz kalan 31 çocuk) baş ağrısı, alerjik konjonktivit, rinit ve karın ağrısı. Bu ilişkili yan etkiler, plasebo alan 249 hastada karşılaştırılabilir bir sıklıkta meydana geldi.

Pediyatrik popülasyondaki advers reaksiyonların tablo halinde özeti

En azından muhtemelen bilastin ile ilişkili olan ve klinik gelişim sırasında bilastin alan çocukların (2-11 yaş) %0,1'inden fazlasında rapor edilen AR'lar aşağıda tablo halinde verilmiştir.

Sıklıklar aşağıdaki gibi belirlenmiştir:

Çok yaygın ($\geq 1/10$)

Yaygın ($\geq 1/100$ ile $< 1/10$)

Yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ile $< 1/100$)

Seyrek ($\geq 1/10.000$ ile $< 1/1.000$)

Çok seyrek ($< 1/10.000$)

Bilinmiyor (mevcut verilerden hareketle tahmin edilemiyor)

Nadir, çok nadir ve sıklığı bilinmeyen reaksiyonlar tabloya dahil edilmemiştir.

Sistem Organ Sınıfı		Bilastine 10 mg (n = 291) [#]	Plasebo (n = 249)
Sıklık	Advers Reaksiyon		
Enfeksiyon ve enfestasyonlar			
Yaygın	Rinit	3 (% 1.0)	3 (% 1.2)
Sinir sistemi hastalıkları			

Yaygın	Baş ağrısı	6 (%2.1)	3 (%1.2)
Yaygın olmayan	Baş dönmesi	1 (%0.3)	0 (%0.0)
	Bilinç kaybı	1 (%0.3)	0 (%0.0)
<i>Göz hastalıkları</i>			
Yaygın	Alerjik göz nezlesi	4 (%1.4)	5 (%2.0)
Yaygın olmayan	Göz tahrişi	1 (%0.3)	0 (%0.0)
<i>Gastrointestinal hastalıkları</i>			
Yaygın	Karın ağrısı / Üst karın ağrısı	3 (%1.0)	3 (%1.2)
Yaygın olmayan	İshal	2 (%0.7)	0 (%0.0)
	Mide bulantısı	1 (%0.3)	0 (%0.0)
	Dudak şişmesi	1 (%0.3)	0 (%0.0)
<i>Deri ve deri altı doku hastalıkları</i>			
Yaygın olmayan	Egzema	1 (%0.3)	0 (%0.0)
	Ürtiker	2 (%0.7)	2 (%0.8)
<i>Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları</i>			
Yaygın olmayan	Yorgunluk	2 (%0.7)	0 (%0.0)

#Klinik güvenlik çalışmasında 260 çocuk maruz kaldı, farmakokinetik çalışmada 31 çocuk maruz kaldı.

Pediyatrik popülasyonda seçilmiş advers reaksiyonların tanımı

Bilastin 10 mg veya plasebo ile tedavi edilen çocuklarda baş ağrısı, karın ağrısı, alerjik konjonktivit ve rinit gözlenmiştir. Bildirilen sıklık baş ağrısı için %2,1'e karşın %1,2 idi; karın ağrısı için %1,0'a karşı %1,2; Alerjik konjonktivit için %1,4'e karşı %2,0 ve rinit için %1,0'a karşı %1,2.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TUFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Akut doz aşımıyla ilgili bilgiler bilastinin geliştirilmesi sırasında yapılan klinik araştırmalardaki deneyimle sınırlıdır. 26 sağlıklı gönüllüye terapötik dozun 10 ila 11 katı olan dozlarda (220 mg (tek doz); veya 7 gün süreyle 200 mg/gün) bilastin uygulanmasından sonra izlenen tedaviye bağlı advers olay sıklığı plaseboyla izlenen oranın iki katı olmuştur. En sık bildirilen advers reaksiyonlar baş dönmesi, baş ağrısı ve bulantıdır. Herhangi bir ciddi advers olay veya OTc intervalinde anlamlı uzama bildirilmemiştir. Pazarlama sonrası gözetimde toplanan bilgiler, klinik çalışmalarda bildirilen bilgilerle tutarlıdır.

Tekrarlanan bilastin dozunun (100 mg x4 gün) ventriküler repolarizasyon üzerindeki etkisiyle ilgili olarak 30 sağlıklı gönüllünün yer aldığı “ayrıntılı QT/QTc çapraz geçiş çalışması” ile yapılan kritik değerlendirmede anlamlı QTc uzaması gösterilmemiştir.

Çocuklarda doz aşımına ilişkin veri mevcut değildir.

Doz aşımı durumunda semptomatik ve destekleyici tedavi yapılması önerilmektedir.

Bilastinin bilinen bir antidotu bulunmamaktadır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Sistemik kullanıma yönelik antihistaminler, sistemik kullanıma yönelik diğer antihistaminler.

ATC kodu: R06AX29

Etki mekanizması

Bilastin sedatif olmayan, seçici periferik H₁ reseptörü antagonisti afinitesine sahip olup muskarinik reseptör afinitesi sergilemeyen, uzun süreli etki gösteren bir histamin antagonistidir.

Bilastin, tek doz uygulamasını takiben histamine bağlı kabarcık ve alevlenme şeklindeki deri reaksiyonlarını 24 saat süreyle inhibe etmiştir.

Klinik etkililik ve güvenlilik

Alerjik rinokonjonktivit (mevsimsel ve sürekli) izlenen yetişkin ve adolesan hastalarla yapılan klinik çalışmalarda 14-28 gün süreyle günde bir kez uygulanan bilastin 20 mg hapşırma, burun akıntısı, nazal kaşıntı, nazal konjesyon, oküler kaşıntı, gözlerde sulanma ve oküler kızamık gibi semptomların hafifletilmesinde etkili olmuştur. Bilastin semptomları 24 saat boyunca etkili şekilde kontrol altında tutmuştur.

Kronik idiyopatik ürtiker hastalarıyla yapılan iki klinik çalışmada 28 gün süreyle günde bir kez uygulanan Bilastin 20 mg kaşıntı yoğunluğunun hafifletilmesinde, kabarcık sayısı ve büyüklüğünün yanı sıra ürtikerin hastalarda yol açtığı rahatsızlığın azaltılmasında etkili olmuştur. Hastaların uyuma koşulları ve yaşam kalitelerinde iyileşme sağlanmıştır.

Bilastinle ilgili klinik çalışmalarda, 9 gönüllüde 7 gün süreyle günde 200 mg (klinik dozun 10 katı) dozunda veya ketokonazol (24 hasta) ve eritromisin (24 hasta) gibi P-gp inhibitörleriyle birlikte uygulanması halinde dahi QTc intervalinde klinik anlamlılığa sahip uzama veya diğer

herhangi bir kardiyovasküler etki gözlenmemiştir. Ayrıca 30 hastanın yer aldığı ayrıntılı bir QT çalışması yapılmıştır.

Önerilen doz olan 20 mg ile yapılan kontrollü klinik çalışmalarda bilastinin MSS güvenlik profilinin plaseboya benzer olduğu ve somnolans insidansının plaseboya kıyasla istatistiksel fark göstermediği izlenmiştir. Klinik çalışmalarda günde bir kez 40 mg'a kadar olan dozlardaki bilastin psikomotor performansı etkilememiş ve standart sürüş testinde araç kullanma performansı üzerinde etkili olmamıştır.

Faz II ve III çalışmalara dahil edilen yaşlı hastalar (≥ 65 yaş), genç hastalarla karşılaştırıldığında etkililik veya güvenlik açısından herhangi bir fark göstermemiştir. Ruhsatlandırma sonrası 146 yaşlı hastada yapılan bir çalışmada yetişkin popülasyona göre güvenlik profilinde herhangi bir farklılık gösterilmemiştir.

Pediyatrik popülasyon

Klinik gelişime adolesanlar (12 yaş ile 17 yaş) dahil edilmiştir. Klinik çalışmalar sırasında 128 adolesana (alerjik rinokonjonktivit alanında gerçekleştirilen çift kör çalışmalarda 81) bilastin verilmiştir.- İlave 116 adolesan gönüllü, aktif karşılaştırma ürünü veya plasebo gruplarına randomize edilmiştir. Etkililik ve güvenlik açısından erişkinler ve adolesanlar arasında herhangi bir fark görülmemiştir.

Kılavuza göre, en az 20 kg vücut ağırlığına sahip 6 ila 11 yaş arasındaki çocuklarda 10 mg bilastine sistemik maruziyetin erişkinlerde 20 mg bilastine maruziyete eşdeğer olduğunun gösterilmiş olması ile erişkinlerde ve adolesanlarda kanıtlanan etkililik çocuklar için de uygulanabilir (bkz. bölüm 5.2). Erişkin ve adolesan verilerinden yapılacak uyarılma, alerjik rinokonjonktivit ve ürtikerin patofizyolojisinin tüm yaş gruplarında aynı olması nedeniyle bu ürün için uygun kabul edilmektedir.

Yaşları 2-11 arasında olan çocuklarda gerçekleştirilen 12 haftalık kontrollü klinik çalışmada (toplam 509 çocuk; 58'i 2 ila < 6 yaşında, 105'i 6 ila < 9 yaşında ve 97'si 9 ila < 12 yaşında bilastin 10 mg ile tedavi edilmiş 260 çocuk ve 58'i 2 ila < 6 yaşında, 95'i 6 ila < 9 yaşında ve 96'sı 9 ila < 12 yaşında plasebo ile tedavi edilmiş 249 çocuk), günde bir kere uygulanan 10 mg'lık önerilen pediatrik dozda, bilastin 10 mg ve plasebo verilen hastaların sırasıyla %5.8 ve %8.0'inde advers ilaç reaksiyonlarının olması ile bilastinin güvenlik profili ($n = 260$) plaseboya ($n = 249$) benzer olmuştur. Bu çalışma sırasında hem bilastin 10 mg hem de plasebo, tedavi grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar olmadan Pediatrik Uyku Anketinde somnolans ve sedasyon skorlarında hafif bir düşüş göstermiştir. Yaşları 2 ila 11 arasındaki bu çocuklarda plaseboya göre günlük 10 mg bilastinden sonra QTC'de herhangi bir anlamlı fark gözlenmemiştir. Alerjik rinokonjonktivit veya kronik ürtikerli çocuklara özel Yaşam Kalitesi anketlerinde, bilastin ve plasebo kolları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadan 12 hafta boyunca skorlarda genel bir artış olduğu gösterilmiştir. Toplam 509 çocuktan oluşan popülasyon alerjik rinokonjonktivitli 479 gönüllü ve kronik ürtiker tanısı konulmuş 30 gönüllüyü içermiştir. 252'si (%96.9) alerjik rinokonjonktivit ve 8'i (%3.1) kronik ürtiker tedavisi için olmak üzere 260 çocuğa bilastin verilmiştir. Benzer şekilde 227'si (%91.2) alerjik rinokonjonktivit ve 22'si (%8.8) kronik ürtiker tedavisi için olmak üzere 249 çocuğa plasebo verilmiştir.

Avrupa İlaç Kurumu, 2 yaşın altındaki pediatrik popülasyonun tüm alt kümelerinde bilastin ile yürütülen çalışmaların sonuçlarını sunma zorunluluğundan feragat etmiştir (pediyatrik kullanım hakkında bilgi için bkz. bölüm 4.2).

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

Bilastin oral uygulamayı takiben hızla emilime uğramakta ve maksimum plazma konsantrasyonuna kadar geçen süre yaklaşık 1.3 saat olmaktadır. Birikim gözlenmemiştir. Bilastinin ortalama oral biyoyaralanım değeri %61'dir.

Dağılım:

İn vitro ve in vivo çalışmalar bilastinin bir Pgp (bkz. 4.5 ketokonazol, eritromisin ve diltiazem ile etkileşim) ve OATP (bkz. 4.5 greyfurt suyu ile etkileşim) substratı olduğunu göstermiştir. Bilastinin BCRP veya renal OCT2, OAT1 ve OAT3 taşıyıcıları gibi bir taşıyıcı substratı olduğu gözlenmemiştir. İn vitro çalışmalar temelinde, bilastinin sistemik dolaşımında bulunan aşağıdaki taşıyıcıları inhibe etmesi beklenmemektedir: P-gp, MRP2, BCRP, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, OATP2B1, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2 ve NTCP; tahmini IC₅₀ hesaplanan klinik plazma C_{maks} değerinden çok yüksek olmak üzere $\geq 300 \mu\text{M}$ olup, P-gp, OATP2B1 ve OCT1 için yalnızca hafif inhibisyon saptandığından ötürü, bu etkileşimler klinik açıdan anlamlı olarak değerlendirilmemektedir. Bununla birlikte, bu sonuçlar temelinde P-gp gibi intestinal mukozada bulunan taşıyıcıların bilastin tarafından inhibisyonu bertaraf edilemez.

Terapötik dozlarda bilastin %84-90 oranında plazma proteinlerine bağlanmaktadır.

Biyotransformasyon:

Bilastin in vitro çalışmalarda CYP450 izoenzimlerini uyarmamış veya inhibe etmemiştir.

Eliminasyon:

Sağlıklı gönüllü yetişkinlerde yapılan bir kütle dengesi çalışmasında tek doz 20 mg ¹⁴C-bilastin uygulaması sonrasında, uygulanan dozun yaklaşık %95'i idrarda (%28,3) ve feçeste (%66,5) değişmemiş bilastin olarak geri kazanılmış, bu durum bilastinin insanlarda önemli ölçüde metabolize edilmediğini doğrulamıştır. Sağlıklı gönüllülerde hesaplanan ortalama eliminasyon yarı ömrü 14,5 saattir.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

Bilastin, çalışılan doz aralığında (5 ila 220 mg) doğrusal farmakokinetik sergilemiş, bireyler arası değişkenliğin düşük olduğu gözlenmiştir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek yetmezliği:

Böbrek yetmezliği izlenen gönüllülerde yapılan bir çalışmada, yetmezlik izlenmeyen (GFR: $>80 \text{ mL/dk/1,73 m}^2$) gönüllülerde 737,4 ($\pm 260,8$) ngxsa/mL olan ortalama (SD) AUC_{0- ∞} değeri hafif yetmezlik (GFR: $50-80 \text{ mL/dk/1,73 m}^2$) izlenen gönüllülerde 967,4 ($\pm 140,2$) ngxsa/mL'ye; orta şiddette yetmezlik (GFR: $30 - <50 \text{ mL/dk/1,73 m}^2$) izlenen gönüllülerde 1384,2 ($\pm 263,23$) ngxsa/mL'ye; şiddetli yetmezlik (GFR: $< 30 \text{ mL/dk/1,73 m}^2$) izlenen gönüllülerde 1708,5 ($\pm 699,0$) ngxsa/mL'ye yükselmiştir. Bilastinin ortalama (SD) yarı ömrü yetmezlik izlenmeyen gönüllülerde 9.3 saat ($\pm 2,8$), hafif yetmezlik izlenen gönüllülerde 15,1 saat ($\pm 7,7$), orta şiddette yetmezlik izlenen gönüllülerde 10.5 saat ($\pm 2,3$), şiddetli yetmezlik

izlenen gönüllülerde 18.4 saat ($\pm 11,4$) olmuştur. Bilastinin idrarla atılımı tüm gönüllülerde 48-72 saat sonrasında büyük ölçüde tamamlanmıştır. Böbrek yetmezliği izlenen hastalardaki plazma bilastin seviyeleri bilastinle ilgili güvenlik aralığı içinde olduğundan dolayı, bu farmakokinetik değişikliklerin bilastin güvenliliği üzerinde klinik anlamlılığa sahip etki göstermesi beklenmemektedir.

Karaciğer yetmezliği

Karaciğer yetmezliği izlenen kişilerle ilgili farmakokinetik veri bulunmamaktadır. Bilastin insanlarda metabolize edilmemektedir. Böbrek yetmezliği çalışmasının sonuçları eliminasyona majör katkıda bulunan yolun renal eliminasyon olduğunu gösterdiğinden, bilastin eliminasyonunda biliyer atılımın yalnızca az bir miktarının rol alması beklenmektedir. Karaciğer fonksiyonlarındaki değişikliklerin bilastin farmakokinetiği üzerinde klinik anlamlılığa sahip etki göstermesi beklenmemektedir.

Yaş

65 yaş üzerindeki hastalarla ilgili sınırlı miktarda veri bulunmaktadır. Yaşlılar ve 18 ve 35 yaş arası yetişkinler arasında bilastin farmakokinetiği bakımından istatistiksel derecede anlamlı olan herhangi bir fark izlenmemiştir.

Pediyatrik popülasyon

Bu ürün için yetişkin verilerinden ekstrapolasyon yapılması uygun görüldüğünden adolesanlarda (12 ile 17 yaş) hiçbir farmakokinetik veri mevcut değildir. Çocuklardaki farmakokinetik veriler, alerjik rinokonjonktivit veya kronik ürtikeri olan ve günde bir kez bilastin 10 mg ağızda dağılan tablet ile uygulanan, yaşları 4 ile 11 arasında değişen 31 çocuğu kapsayan bir Faz II farmakokinetik çalışmasından elde edilmiştir. Plazma konsantrasyonu verilerinin farmakokinetik analizi, günde bir kez 10 mg bilastinin pediatrik dozunun, yetişkinlerde ve ergenlerde 20 mg'lık bir dozdan sonra görülene eşdeğer sistemik maruziyetle sonuçlandığını göstermiştir; bu, 6 ile 11 yaş arası çocuklar için ortalama AUC değeri 1014 ng x saat/mL'dir. Bu sonuçlar, ilaç güvenliği profiline uygun olarak yetişkinlerde günde bir kez 80 mg dozdan elde edilen verilere dayalı olarak güvenlik eşliğinin büyük ölçüde altındaydı.

Bu sonuçlar, vücut ağırlığı en az 20 kg olan 6 ile 11 yaş aralığındaki pediatrik popülasyon için günde bir kez oral yolla alınan 10 mg bilastinin uygun terapötik doz olarak seçildiğini doğruladı.

5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri

Güvenlilik farmakolojisi, tekrarlanan doz toksisitesi, genotoksisite ve karsinojenik potansiyel ile ilgili konvansiyonel çalışmalar temelinde, klinik dışı bilastin çalışmalarında insanlarda herhangi özel bir tehlike olduğu gösterilmemiştir.

Üreme toksisitesi çalışmalarında bilastinin fetüs üzerindeki etkileri (sıçanlarda implantasyon öncesi ve sonrası kayıp, tavşanlarda kranial kemiklerin, sternumun ve ekstremitelerin kusurlu kemikleşmesi) yalnızca maternal toksik dozlarda ortaya çıkmıştır. NOAEL'lerdeki maruziyet seviyeleri önerilen terapötik dozdaki insan maruziyetini yeterince aşmaktadır (>30 kat).

Bir emzirme çalışmasında, tek bir oral doz (20 mg/kg) uygulanan emziren sıçanların sütünde bilastin tespit edilmiştir. Sütteki bilastin konsantrasyonları anne plazmasındakilerin yaklaşık yarısı kadardı. Bu sonuçların insanlarla ilgisi bilinmiyor.

Sıçanlardaki fertilite çalışmalarında, 1000 mg/kg/gün'e kadar oral olarak uygulanan bilastin dişi veya erkek üreme organlarında herhangi bir etkiye yol açmamıştır. Çiftleşme, fertilite ve gebelik indeksleri etkilenmemiştir.

Sıçanlarda yapılan ve ilaç konsantrasyonlarının otoradyografiyle belirlendiği dağılım çalışmasında görüldüğü gibi, bilastin MSS'de birikim yapmamaktadır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Mikrokristalin selüloz

Sodyum nişasta glikolat

Kolloidal silikon dioksit anhidr

Magnezyum stearat

6.2. Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3. Raf ömrü

36 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel uyarılar

25 °C altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Poliamid, alüminyum ve PVC'den oluşan folyo ve alüminyum folyo.

Her blister 10 tablet içermektedir. Blisterler karton kutular içinde ambalajlanmaktadır.

10, 20, 30, 40 veya 50 tabletlik ambalajlar bulunmaktadır. Tüm ambalaj şekilleri pazarlanmayabilir.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Tüm kullanılmayan ürün ve atık maddeler "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği" ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Menarini İlaç Sanayi ve Ticaret A.Ş.

Maslak Mah. Sümer Sok. No: 4

Maslak Office Building Kat: 7-8

34485 Maslak, Sarıyer/İSTANBUL

Tel.: 0 212 467 11 11

Faks.: 0 212 467 12 12

8. RUHSAT NUMARASI

18.05.2015 - 2015/388

9. İLK RUHSAT TARİHİ/ RUHSATIN YENİLENMESİ

İlk ruhsat tarihi: 18.05.2015

Ruhat yenilenmesi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ