

1. LEGEMIDLETS NAVN

Zilas 20 mg tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver tablett inneholder 20 mg bilastin.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett.

Oval bikonveks hvit tablett med delestrek (lengde 10 mm, bredde 5 mm).

Delestreken er kun for å lette deling slik at det blir enklere å svelge tablettene, og ikke for å dele den i like doser.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Symptomatisk behandling av allergisk rhinokonjunktivitt (sesongrelatert og helårs) og urtikaria. Zilas er indisert til voksne og ungdommer (12 år og eldre).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Voksne og ungdom (12 år og eldre)

20 mg bilastin (1 tablett) en gang daglig for å lindre symptomene til allergisk rhinokonjunktivitt (sesongrelatert og helårs) og urtikaria.

Tabletten skal tas en time før eller to timer etter inntak av mat eller fruktjuice (se pkt 4.5).

Varighet av behandlingen:

Ved allergisk rhinokonjunktivitt bør behandlingen begrenses til perioden med eksponering for allergener. Ved sesongrelatert allergisk rhinitt kan behandlingen avsluttes etter at symptomene har forsvunnet og startes igjen når de kommer tilbake. Ved helårs allergisk rhinitt kan kontinuerlig behandling i periodene med eksponering for allergenet foreslås for pasientene. Ved urtikaria avhenger behandlingsvarigheten av type, varighet og utviklingen av plagene.

Spesielle populasjoner

Eldre

Ingen dosejusteringer er nødvendig for eldre pasienter (se pkt. 5.1 og 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Studier utført med voksne i spesielle risikogrupper (pasienter med nedsatt nyrefunksjon) viser at ingen dosejusteringer er nødvendig for voksne (se pkt. 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Det finnes ingen klinisk erfaring hos voksne pasienter med nedsatt leverfunksjon. Siden bilastin ikke metaboliseres og utskilles uendret i urin og feces, er det ikke forventet at nedsatt leverfunksjon vil øke systemisk eksponering utover sikkerhetsgrensen hos voksne pasienter. Ingen dosejustering er derfor nødvendig for voksne pasienter med nedsatt leverfunksjon (se pkt. 5.2).

Pediatrisk populasjon

- Barn mellom 6 og 11 år med en kroppsvekt på over 20 kg
For denne pasientgruppen er det hensiktsmessig å gi bilastin 10 mg smeltetabletter og bilastin 2,5 mg/ml mikstur, oppløsning.
- Barn under 6 år eller med en kroppsvekt under 20 kg
Data som er tilgjengelig per i dag er beskrevet i punktene 4.4, 4.8, 5.1 og 5.2, men det er ikke mulig å gi noen anbefalinger om dosering. Bilastin bør derfor ikke brukes i denne aldersgruppen.

Sikkerhet og effekt av bilastin hos barn med nedsatt nyre- og leverfunksjon er ikke fastsatt.

Administrasjonsmåte

Peroral bruk.

Tabletten skal svelges med vann. Det er anbefalt å ta den daglige dosen som en engangsdose.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av bilastin hos barn under 2 år har ikke blitt fastslått og det foreligger liten klinisk erfaring for bruk hos barn mellom 2 og 5 år. Bilastin bør derfor ikke brukes i disse aldersgruppene.

Hos pasienter med moderat eller sterkt nedsatt nyrefunksjon kan samtidig administrasjon av bilastin med P-glykoproteinhemmere, som f.eks. ketokonazol, erytromycin, ciklosporin, ritonavir eller diltiazem, øke plasmanivåene av bilastin og derfor øke risikoen for uønskede bivirkninger av bilastin. Derfor bør samtidig administrasjon av bilastin og P-glykoproteinhemmere unngås hos pasienter med moderat eller sterkt nedsatt nyrefunksjon.

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver filmdrasjerte tablett, og er så godt som "natriumfritt".

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Interaksjonsstudier har kun blitt utført hos voksne og oppsummeres nedenfor.

Interaksjon med mat: Mat reduserer den orale biotilgjengeligheten av bilastin signifikant med 30 %.

Interaksjon med grapefruktjuice: Samtidig inntak av bilastin 20 mg og grapefruktjuice reduserte biotilgjengeligheten med 30 %. Denne effekten kan også være relevant for andre fruktjuicer. Graden av reduksjonen i biotilgjengelighet kan variere mellom produsenter og frukttyper. Mekanismen for denne interaksjonen er hemming av OATP1A2, en opptakstransportør som bilastin er et substrat for (se pkt. 5.2). Legemidler som er substrater eller hemmere av OATP1A, som ritonavir eller rifampicin, kan likeså ha potensiale for å redusere plasmakonsentrasjonene av bilastin.

Interaksjon med ketokonazol eller erytromycin: Samtidig bruk av bilastin 20 mg 1 gang daglig og ketokonazol 400 mg 1 gang daglig eller erytromycin 500 mg 3 ganger daglig øker bilastin AUC 2 ganger og C_{max} 2-3 ganger. Disse endringene kan forklares med interaksjonen med intestinale efflukstransportører, siden bilastin er substrat for P-gp og ikke metaboliseres (se pkt. 5.2). Disse endringene ser ikke ut til å påvirke sikkerhetsprofilen til henholdsvis bilastin og ketokonazol eller erytromycin. Andre legemidler som er substrater eller hemmere av P-gp, som ciklosporin, kan likeså ha potensiale for å øke plasmakonsentrasjonene av bilastin.

Interaksjon med diltiazem: Samtidig bruk av bilastin 20 mg 1 gang daglig og diltiazem 60 mg 1 gang daglig økte C_{max} til bilastin med 50 %. Denne effekten kan forklares med interaksjon med intestinale efflukstransportører (se pkt. 5.2), og ser ikke ut til å påvirke sikkerhetsprofilen til bilastin.

Interaksjon med alkohol: Den psykomotoriske yteevnen etter samtidig inntak av alkohol og 20 mg bilastin 1 gang daglig var lik den som ble observert etter inntak av alkohol og placebo.

Interaksjon med lorazepam: Samtidig bruk av 20 mg bilastin 1 gang daglig og 3 mg lorazepam 1 gang daglig i 8 dager forsterket ikke den beroligende effekten av lorazepam.

Pediatrisk populasjon

Interaksjonsstudier har kun blitt utført hos voksne. Ettersom man ikke har noen kliniske erfaringer med interaksjonen mellom bilastin og legemidler, mat eller fruktjuice hos barn bør man per i dag ta i betraktning resultatene fra interaksjonsstudier utført hos voksne når man skriver ut bilastin til barn. Det foreligger ingen kliniske data for barn som kan indikere hvorvidt endringene i AUC eller C_{max} som følger av interaksjonene påvirker sikkerhetsprofilen for bilastin.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet: Det er ingen eller begrenset mengde data på bruk av bilastin hos gravide kvinner.

Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter med hensyn til reproduksjonstoksisitet, fødsel eller postnatal utvikling (se pkt. 5.3). Som en forsiktighetsregel er det å foretrekke å unngå bruk av Zilas under graviditet.

Amming: Utskillelsen av bilastin i melk har ikke blitt studert hos mennesker. Tilgjengelige farmakokinetiske data fra dyr har vist utskillelse av bilastin i melk (se pkt. 5.3). En beslutning om å fortsette/avslutte amming eller avslutte/avstå fra Zilas behandling må ta i betraktning fordelene med amming for barnet og fordelene med bilastinbehandling for moren.

Fertilitet: Det er ingen eller begrenset mengde kliniske data. En studie hos rotter indikerte ingen negativ effekt på fertilitet (se pkt. 5.3)

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

En studie som ble utført på voksne for å evaluere effekten av bilastin på evnen til å kjøre bil viste at behandling med 20 mg ikke påvirket kjøringen. Ettersom den enkelte pasients respons til legemidlet kan variere bør pasientene rådes til ikke å kjøre bil eller bruke maskiner inntil de har fastslått sin egen respons til bilastin.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen hos voksne og ungdommer

Insidensen av bivirkninger hos voksne og ungdommer som lider av rhinokonjunktivitt eller kronisk idiopatisk urtikaria behandlet med 20 mg bilastin i kliniske studier var sammenlignbar med insidensen hos pasientene som fikk placebo (12,7 % mot 12,8 %).

Fase II- og Fase III-kliniske studier utført i forbindelse med den kliniske utviklingen av legemidlet omfattet 2525 voksne og ungdommer som ble behandlet med ulike doser bilastin. Av disse fikk 1697 pasienter 20 mg bilastin. 1362 pasienter fikk placebo. De vanligst rapporterte bivirkningene hos pasienter som fikk 20 mg bilastin for indikasjonene allergisk rhinokonjunktivitt eller kronisk idiopatisk urtikaria var hodepine, søvnighet, svimmelhet og tretthet. Disse bivirkningene forekom med en sammenlignbar frekvens hos pasienter som fikk placebo.

Bivirkningstabell for voksne og ungdommer

Bivirkninger som kan anses å ha en mulig sammenheng med behandlingen og ble rapportert hos flere enn 0,1 % av pasientene som fikk 20 mg bilastin i løpet av den kliniske utviklingen (N = 1697), oppgis i tabellen nedenfor.

Frekvensene er definert på følgende måte:

Svært vanlige ($\geq 1/10$)

Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)

Mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$)

Sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$)

Svært sjeldne ($< 1/10\ 000$)

Ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)

Sjeldne, svært sjeldne og bivirkninger med frekvens som ikke er kjent er ikke tatt med i tabellen.

Organklasser Frekvens Bivirkning		Bilastin 20 mg N=1697	Alle bilastin- doser N=2525	Placebo N=1362
Infeksiøse og parasittære sykdommer				
Mindre vanlige	Oral herpes	2 (0,12 %)	2 (0,08 %)	0 (0,0 %)
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer				
Mindre vanlige	Økt appetitt	10 (0,59 %)	11 (0,44 %)	7 (0,51 %)
Psykiatriske lidelser				
Mindre vanlige	Angst	6 (0,35 %)	8 (0,32 %)	0 (0,0 %)
	Insomni	2 (0,12 %)	4 (0,16 %)	0 (0,0 %)
Nevrologiske sykdommer				
Vanlige	Søvnighet	52 (3,06 %)	82 (3,25 %)	39 (2,86 %)
	Hodepine	68 (4,01 %)	90 (3,56 %)	46 (3,38 %)
Mindre vanlige	Svimmelhet	14 (0,83 %)	23 (0,91 %)	8 (0,59 %)
Sykdommer i øre og labyrint				
Mindre vanlige	Tinnitus	2 (0,12 %)	2 (0,08 %)	0 (0,0 %)
	Vertigo	3 (0,18 %)	3 (0,12 %)	0 (0,0 %)
Hjertesykdommer				
Mindre vanlige	Høyre grenblokk	4 (0,24 %)	5 (0,20 %)	3 (0,22 %)
	Sinusarytmi	5 (0,30 %)	5 (0,20 %)	1 (0,07 %)
	Elektrokardiogram QT-forlengelse	9 (0,53 %)	10 (0,40 %)	5 (0,37 %)

Organklassesystem Frekvens Bivirkning		Bilastin 20 mg N=1697	Alle bilastin- doser N=2525	Placebo N=1362
	Andre EKG-avvik	7 (0,41 %)	11 (0,44 %)	2 (0,15 %)
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum				
Mindre vanlige	Dyspné	2 (0,12 %)	2 (0,08 %)	0 (0,0 %)
	Nasalt ubehag	2 (0,12 %)	2 (0,08 %)	0 (0,0 %)
	Nasal tørrhet	3 (0,18 %)	6 (0,24 %)	4 (0,29 %)
Gastrointestinale sykdommer				
Mindre vanlige	Smerter i øvre abdomen	11 (0,65 %)	14 (0,55 %)	6 (0,44 %)
	Abdominalsmerter	5 (0,30 %)	5 (0,20 %)	4 (0,29 %)
	Kvalme	7 (0,41 %)	10 (0,40 %)	14 (1,03 %)
	Mageubehag	3 (0,18 %)	4 (0,16 %)	0 (0,0 %)
	Diaré	4 (0,24 %)	6 (0,24 %)	3 (0,22 %)
	Munntørrhet	2 (0,12 %)	6 (0,24 %)	5 (0,37 %)
	Dyspepsi	2 (0,12 %)	4 (0,16 %)	4 (0,29 %)
	Gastritt	4 (0,24 %)	4 (0,16 %)	0 (0,0 %)
Hud- og underhudssykdommer				
Mindre vanlige	Pruritus	2 (0,12 %)	4 (0,16 %)	2 (0,15 %)
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet				
Mindre vanlige	Tretthet	14 (0,83 %)	19 (0,75 %)	18 (1,32 %)
	Tørste	3 (0,18 %)	4 (0,16 %)	1 (0,07 %)
	Forbedret underliggende tilstand	2 (0,12 %)	2 (0,08 %)	1 (0,07 %)
	Pyreksi	2 (0,12 %)	3 (0,12 %)	1 (0,07 %)
	Asteni	3 (0,18 %)	4 (0,16 %)	5 (0,37 %)
Undersøkelser				
Mindre vanlige	Økt gammaglutamyltransferase	7 (0,41 %)	8 (0,32 %)	2 (0,15 %)
	Økt alaninaminotransferase (ALAT)	5 (0,30 %)	5 (0,20 %)	3 (0,22 %)
	Økt aspartataminotransferase (ASAT)	3 (0,18 %)	3 (0,12 %)	3 (0,22 %)
	Økt kreatin i blod	2 (0,12 %)	2 (0,08 %)	0 (0,0 %)
	Økte triglyserider i blod	2 (0,12 %)	2 (0,08 %)	3 (0,22 %)
	Vektøkning	8 (0,47 %)	12 (0,48 %)	2 (0,15 %)

Hyppighet ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data): Det er blitt observert hjertebank, takykardi, overfølsomhetsreaksjoner (f.eks. anafylaksi, angioødem, dyspné, utslett, lokalisert ødem/lokale hevelser og erytem) og oppkast i perioden etter markedsføring.

Beskrivelse av bivirkninger (et utvalg) hos voksne og ungdommer

Søvnighet, hodepine, svimmelhet og fatigue ble observert enten i pasienter som fikk behandling med bilastin 20 mg eller med placebo. Hyppigheten som ble rapportert var 3,06 % mot 2,86 % for søvnighet; 4,01 % mot 3,38 % for hodepine; 0,83 % mot 0,59 % for svimmelhet og 0,83 % mot 1,32 % for fatigue.

Informasjonen samlet i forbindelse med overvåkning etter markedsføringstillatelsen har bekreftet sikkerhetsprofilen som ble observert under legemiddelets kliniske utvikling.

Oppsummering av sikkerhetsprofilen hos pediatrik populasjon

I løpet av den kliniske utviklingen var bivirkningenes hyppighet, type og alvorsgrad den samme for ungdom (12 til 17 år) som for voksne. Informasjonen samlet om denne populasjonen (ungdommer) i forbindelse med overvåkning etter markedsføringstillatelsen har bekreftet funnene fra den kliniske studiene.

Prosenten barn (2-11 år) som rapporterte bivirkninger etter behandling med bilastin 10 mg for allergisk rhinokonjunktivitt eller kronisk idiopatisk urtikaria i en 12 uker lang kontrollert klinisk studie var sammenliknbar med prosentandelen pasienter som fikk placebo (68,5 % mot 67,5 %).

De hyppigste rapporterte relaterte bivirkningene blant 291 barn (2-11 år) som fikk bilastin 10 mg (smeltetablettformulering) under kliniske studier (#260 barn eksponert i den kliniske sikkerhetsstudien, 31 barn eksponert i den farmakokinetiske studien) var hodepine, allergisk konjunktivitt, rhinitt og abdominalsmerter. Disse bivirkningene forekom med sammenliknbar frekvens hos 249 pasienter som fikk placebo.

Bivirkningstabell for pediatrik populasjon

Bivirkninger som kan anses å ha en mulig sammenheng med behandlingen og ble rapportert hos flere enn 0,1 % av barna (2-11 år) som fikk bilastin i løpet av den kliniske utviklingen, oppgis i tabellen nedenfor.

Frekvensene er definert på følgende måte:

Svært vanlige ($\geq 1/10$)

Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)

Mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$)

Sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$)

Svært sjeldne ($< 1/10\ 000$)

Ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data)

Sjeldne, svært sjeldne og bivirkninger med frekvens som ikke er kjent er ikke tatt med i tabellen.

Organklassesystem Frekvens Bivirkning		Bilastin 10 mg (n=291) [#]	Placebo (n=249)
Infeksiøse og parasittære sykdommer			
Vanlige	Rhinitt	3 (1,0 %)	3 (1,2 %)
Nevrologiske sykdommer			
Vanlige	Hodepine	6 (2,1 %)	3 (1,2 %)
Mindre vanlige	Svimmelhet	1 (0,3 %)	0 (0,0 %)
	Besvimelse	1 (0,3 %)	0 (0,0 %)
Øyesykdommer			
Vanlige	Allergisk konjunktivitt	4 (1,4 %)	5 (2,0 %)

Mindre vanlige	Øyeirritasjon	1 (0,3 %)	0 (0,0 %)
Gastrointestinale sykdommer			
Vanlige	Abdominalsmerter / Smerte i øvre abdomen	3 (1,0 %)	3 (1,2 %)
Mindre vanlige	Diaré	2 (0,7 %)	0 (0,0 %)
	Kvalme	1 (0,3 %)	0 (0,0 %)
	Hovne lepper	1 (0,3 %)	0 (0,0 %)
Hud- og underhudssykdommer			
Mindre vanlige	Eksem	1 (0,3 %)	0 (0,0 %)
	Urtikaria	2 (0,7 %)	2 (0,8 %)
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet			
Mindre vanlige	Fatigue	2 (0,7 %)	0 (0,0 %)

#260 barn ble eksponert i den kliniske sikkerhetsstudien. I den farmakokinetiske studien ble 31 barn eksponert.

Beskrivelse av et utvalg bivirkninger i den pediatriiske populasjonen

Hodepine, abdominalsmerter, allergisk konjunktivitt og rhinitt ble observert enten i barn som fikk behandling med bilastin 10 mg eller med placebo. Den rapporterte frekvensen var 2,1 % mot 1,2 % for hodepine; 1,0 % mot 1,2 % for abdominalsmerter; 1,4 % mot 2,0 % for allergisk konjunktivitt og 1,0 % mot 1,2 % for rhinitt.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Informasjon angående akutt overdosering med bilastin er hentet fra erfaring fra kliniske studier gjennomført i forbindelse med utprøvingen av bilastin samt fra legemiddelets overvåkning etter markedsføringstillatelsen. Kliniske studier ble gjennomført der 26 voksne, friske forsøkspersoner fikk administrert bilastindoser som var 10-11 ganger høyere enn den terapeutiske dosen (220 mg som engangsdose, eller 200 mg/dag i 7 dager). I de kliniske studiene fant man så at frekvensen med behandlingsrelaterte bivirkninger var dobbelt så høy som i gruppen som hadde fått placebo. De vanligste bivirkningene var svimmelhet, hodepine og kvalme. Ingen alvorlige bivirkninger og ingen signifikante forlengelser i QTc-tid ble rapportert. Informasjonen samlet i forbindelse med overvåkning etter markedsføringstillatelsen er i samsvar med sikkerhetsprofilen som ble observert under de kliniske studiene.

Kritisk evaluering av effekten av gjentatt dosering med bilastin (100 mg × 4 dager) på ventrikulær repolarisering i en ”grundig krysset QT/QTc-studie” med 30 friske, voksne forsøkspersoner viste ingen signifikant QTc-forlengelse.

Det foreligger ingen data på overdose hos barn.

I tilfeller av overdosering anbefales symptomatisk og støttende behandling.

Det finnes ingen spesifikk antidot for bilastin.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antihistaminer til systemisk bruk, andre antihistaminer til systemisk bruk, ATC-kode: R06A X29

Virkningsmekanisme

Bilastin er en ikke sederende, langtidsvirkende histaminantagonist med selektiv perifer H₁-reseptorantagonistaffinitet og ingen affinitet for muskarine reseptorer.

Bilastin hemmer histamininduserte hudreaksjoner med papler og rødme i 24 timer etter en enkeltdose.

Klinisk effekt og sikkerhet

I kliniske studier med voksne og ungdom med allergisk rhinokonjunktivitt (sesongrelatert og helårs), lindret 20 mg bilastin gitt en gang daglig i 14-28 dager, effektivt symptomer som nysing, nasal utflod, nasal kløe, nesetetthet, okulær kløe, tåreflod og røde øyne. Bilastin kontrollerte symptomene effektivt i 24 timer.

I to kliniske studier med pasienter med kronisk idiopatisk urtikaria, lindret 20 mg bilastin gitt en gang daglig i 28 dager effektiv intensiteten på kløen og antall og størrelsen på paplene, i tillegg til pasientenes ubehag grunnet urtikaria. Pasientene fikk forbedret søvn og livskvalitet.

Ingen klinisk signifikant forlengelse av QTc-tiden eller andre kardiovaskulære effekter er observert i kliniske studier med bilastin, selv ved doser på 200 mg daglig (10 ganger den daglige dosen) i 7 dager hos 9 forsøkspersoner, eller når den ble gitt samtidig med P-gp-hemmere, slik som ketokonazol (24 forsøkspersoner) og erytromycin (24 forsøkspersoner). I tillegg har det blitt utført en grundig QT-studie med 30 forsøkspersoner.

I en kontrollert klinisk studie med den anbefalte daglige dosen 20 mg en gang daglig, var CNS-sikkerhetsprofilen for bilastin liknende placebo og insidensen av søvnighet ikke signifikant forskjellig fra placebo. Bilastin ved doser opp til 40 mg daglig påvirket ikke psykomotorisk ytelse i kliniske studier og påvirket ikke evnen til å kjøre bil i en standardtest.

Det ble ikke vist noen forskjeller i effekt eller sikkerhet for eldre pasienter (≥ 65 år) inkludert i fase II- og III-studier i forhold til yngre pasienter. En studie som ble gjennomført på 146 eldre pasienter etter at markedsføringstillatelsen ble gitt viste ingen forskjeller i sikkerhetsprofilen sammenliknet med den voksne populasjonen.

Pediatrisk populasjon

Ungdommer (12 til 17 år) var inkludert i legemiddelets kliniske utvikling. 128 ungdommer fikk bilastin i forbindelse med de kliniske studiene (81 i dobbelblind studier for allergisk rhinokonjunktivitt). Ytterligere 116 ungdommer ble tildelt aktive komparatorer eller placebo gjennom en randomisert tildelingsprosess. Det ble ikke funnet noen forskjeller i effekt eller sikkerhet mellom voksne og ungdom.

I henhold til retningslinjene kan den påviste effekten i voksne og ungdom ekstrapoleres til barn ettersom man har vist at den systemiske eksponeringen til 10 mg bilastin for barn mellom 6 og 11 år med en kroppsvekt på minst 20 kg tilsvarer at voksne eksponeres for 20 mg bilastin (se punkt 5.2). Ekstrapoleringen fra data på voksne og ungdom anses å være hensiktsmessig for dette legemidlet ettersom patofysiologien for allergisk rhinokonjunktivitt og urtikaria er lik for alle aldersgrupper.

En 12 uker lang kontrollert klinisk studie ble utført med barn mellom 2 og 11 år som inkluderte totalt 509 barn, hvorav 260 ble behandlet med bilastin 10 mg: 58 med alder 2 til < 6 år, 105 med alder 6 til < 9 år og 97 med alder 9 til < 12 år og 249 som fikk behandling med placebo: 58 med alder 2 til < 6 år, 95 med alder 6 til < 9 år og 96 med alder 9 til < 12 år. Barna ble gitt anbefalt pediatrisk dose på 10 mg én gang per dag. Sikkerhetsprofilen til bilastin (n=260) var tilsvarende den til placebo (n=249), med bivirkninger observert i 5,8 % og 8,0 % av pasientene som tok henholdsvis bilastin 10 mg og placebo. Både bilastin 10 mg og placebo viste en lett økning i søvnighet og sederingssskår på pediatrisk spørreskjema om søvn (Paediatric Sleep Questionnaire) under denne studien, uten noen statistisk forskjell mellom behandlingsgruppene. I disse barna med alder mellom 2 og 11 år ble det ikke observert noen signifikant forskjell i QTc etter 10 mg bilastin daglig sammenliknet med placebo. Spørreskjema om livskvalitet utarbeidet for barn med allergisk rhinokonjunktivitt eller kronisk urtikaria viste en generell økning i skårene over 12 uker uten noen statistisk signifikant

forskjell mellom armene til henholdsvis bilastin og placebo. Den samlede populasjonen på 509 barn omfattet: 479 subjekter med allergisk rhinokonjunktivitt og 30 subjekter som hadde fått diagnosen kronisk urtikaria. 260 barn fikk bilastin, 252 (96,9 %) for allergisk rhinokonjunktivitt og 8 (3,1 %) for kronisk urtikaria. Til sammenlikning fikk 249 barn placebo, 227 (91,2 %) for allergisk rhinokonjunktivitt og 22 (8,8%) for kronisk urtikaria.

Det europeiske legemiddelkontoret (EMA) har frafalt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med bilastin i alle undergrupper av den pediatrike populasjonen på under 2 år (se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatrik bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Bilastin absorberes raskt etter peroral administrasjon med tid til maksimal plasmakonsentrasjon ca. 1,3 timer. Ingen akkumulering ble observert. Gjennomsnittsverdi for bilastins perorale biotilgjengelighet er 61 %.

Distribusjon

In vitro- og *in vivo*-studier har vist at bilastin er et substrat for P-gp (se pkt. 4.5 "Interaksjon med ketokonazol, erytromycin og diltiazem") og OATP (se pkt. 4.5 "Interaksjon med grapefruktjuice"). Bilastin synes ikke å være et substrat for transportøren BCRP eller de renale transportørene OCT2, OAT1 og OAT3. Utifra *in vitro*-studier er det ikke forventet at bilastin vil hemme følgende transportører i den systemiske sirkulasjonen: P-gp, MRP2, BCRP, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, OATP2B1, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2 og NTCP fordi bare svak hemming ble funnet for P-gp, OATP2B1 og OCT1, med en anslått $IC_{50} \geq 300$ mikromol, som er mye høyere enn beregnet klinisk plasma C_{max} og derfor vil ikke disse interaksjonene være klinisk relevante. Basert på disse resultatene kan det likevel ikke utelukkes at bilastin hemmer transportører i intestinal mukosa, f.eks. P-gp.

Ved terapeutiske doser er bilastin bundet 84-90 % til plasmaproteiner.

Biotransformasjon

Bilastin induserte eller hemmet ikke CYP450-isoenzymaktiviteten i *in vitro*-studier.

Eliminasjon

I en massebalanse studie med friske, voksne forsøkspersoner hvor det ble gitt en enkeltdose med 20 mg ^{14}C -bilastin, ble nesten 95 % av den administrerte dosen gjenfunnet i urinen (28,3 %) og feces (66,5 %) som uforandret bilastin, hvilket bekrefter at bilastin ikke blir signifikant metabolisert i mennesker. Gjennomsnittlig eliminasjonshalveringstid beregnet hos friske forsøkspersoner var 14,5 timer.

Linearitet

Bilastin viser lineær farmakokinetikk i det undersøkte doseområdet (5 til 220 mg), med lav interindividuell variasjon.

Nedsatt nyrefunksjon

I en studie med personer med nedsatt nyrefunksjon økte gjennomsnittlig (SD) $AUC_{0-\infty}$ fra 737,4 ($\pm 260,8$) ng $\times$ timer/ml hos personer uten nedsatt nyrefunksjon (GFR: > 80 ml/min/1,73 m²) til: 967,4 ($\pm 140,2$) ng $\times$ timer/ml hos personer med lett nedsatt nyrefunksjon (GFR: 50-80 ml/min/1,73 m²), 1384,2 ($\pm 263,23$) ng $\times$ timer/ml hos personer med moderat nedsatt nyrefunksjon (GFR: 30 - < 50 ml/min/1,73 m²) og 1708,5 ($\pm 699,0$) ng $\times$ timer/ml hos personer med sterkt nedsatt nyrefunksjon (GFR: < 30 ml/min/1,73 m²). Gjennomsnittlig (SD) halveringstid for bilastin var 9,3 timer ($\pm 2,8$) hos personer uten nedsatt nyrefunksjon, 15,1 timer ($\pm 7,7$) hos personer med lett nedsatt nyrefunksjon, 10,5 timer ($\pm 2,3$) hos personer med moderat nedsatt nyrefunksjon og 18,4 timer ($\pm 11,4$) hos personer med sterkt nedsatt nyrefunksjon. Utskillelsen av bilastin i urin var hovedsakelig fullført etter 48-72 timer hos alle personene. Disse farmakokinetiske endringene er ikke forventet å ha en klinisk relevant innflytelse på sikkerheten til bilastin, siden plasmanivået til bilastin hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon fremdeles er innenfor sikkerhetsområdet til bilastin.

Nedsatt leverfunksjon

Det finnes ingen farmakokinetiske data hos personer med nedsatt leverfunksjon. Bilastin metaboliseres ikke hos mennesker. Siden resultatene fra studien hos personer med nedsatt nyrefunksjon indikerer at renal eliminering står for hovedbidraget av elimineringen, er ekskresjon fra gallen kun forventet å være marginalt involvert i elimineringen av bilastin. Endringer i leverfunksjonen er ikke forventet å ha klinisk relevant påvirkning på farmakokinetikken til bilastin.

Eldre

Kun begrenset mengde farmakokinetisk data er tilgjengelig for personer som er eldre enn 65 år. Ingen signifikant forskjell har blitt observert med hensyn til farmakokinetikken til bilastin blant eldre over 65 år sammenlignet med den voksne befolkningen mellom 18 og 35 år.

Pediatrisk populasjon

Det foreligger ingen farmakokinetiske data om ungdom (12 til 17 år). Dette er fordi ekstrapolering fra dataene for voksne ble vurdert som hensiktsmessig for dette legemiddelet. Farmakokinetisk data fra barn ble oppnådd i en Fase 2 farmakokinetisk studie som inkluderte 31 barn med alder mellom 4 og 11 år med allergisk rhinokonjunktivitt eller kronisk urtikaria. Disse fikk en dose bilastin 10 mg smeltetablett én gang per dag. Farmakokinetisk analyse av plasmakonsentrasjonsdata viste at den pediatrike dosen bilastin 10 mg en gang per dag resulterer i systemisk eksponering som tilsvarer den man ser etter en dose på 20 mg i voksne og ungdom, som er gjennomsnittlig AUC verdi $1014 \text{ ng} \times \text{timer/ml}$ for barn med alder 6 til 11 år. Disse resultatene var stort sett under sikkerhetsterskelen basert på data fra dosen 80 mg en gang per dag for voksne i henhold til legemidlets sikkerhetsprofil. Disse resultatene bekreftet valget av bilastin 10 mg peroralt én gang per dag som hensiktsmessig behandlingsdose for den pediatrike populasjonen i aldersintervallet 6 til 11 år med en kroppsvekt på minst 20 kg.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data for bilastin indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet eller karsinogenitet.

I reproduksjonstoksicitetsstudier ble det kun observert effekt av bilastin på fosteret (pre- og postimplantasjonstap hos rotter og ufullstendig forbenning i kranieben, brystben og lemmer hos kaniner) ved doser som er toksiske for morydyret. Eksponeringsnivåene ved NOEL er tilstrekkelig over (> 30 ganger) human eksponeringen ved bruk av anbefalt terapeutisk dose.

I en laktasjonsstudie ble bilastin påvist i melken til diegivende rotter som fikk administrert en peroral enkelt dose (20 mg/kg). Konsentrasjonene av bilastin i melk var omtrent halvparten av konsentrasjonene målt i morydyrets plasma. Disse resultatene er av ukjent relevans for mennesker.

I en fertilitetsstudie hos rotter med peroral administrasjon av bilastin opp til 1000 mg/kg/dag, induserte ikke bilastin noen effekt på kvinnelige eller mannlige kjønnsorganer. Parings-, fertilitets- og graviditetsindekser ble ikke påvirket.

Som sett i en distribusjonsstudie hos rotter med bestemmelse av legemiddelkonsentrasjoner med autoradiografi, akkumuleres ikke bilastin i CNS.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Cellulose, mikrokrySTALLinsk
Natriumstivelse, glykolattype A (fra potet)
Silika, kolloidal vannfri

Magnesiumstearat

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

5 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Legemidlet er pakket i en blisterpakning som består av to deler:

laminat, bestående av orientert polyamid (ytterside av laminat), aluminium og PVC (innside av laminat)

Aluminiumsfolie

Aluminiumsfolien er termoforseglet med en varmemeforseglingslakk (PVC-PVAC kopolymer og resiner av butylmetakrylat) til laminatet etter støping og påfylling av tablettene.

Hver blisterpakning inneholder 10 tabletter. Blisterpakningen pakkes i esker av kartong.

Pakningsstørrelser på 10, 20, 30, 40 eller 50 tabletter. Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Menarini International Operations Luxembourg S.A.

1, Avenue de la Gare

L-1611 Luxemburg

Luxemburg

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

09-6621

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 13.04.2011

Dato for siste fornyelse: 08.09.2015

10. OPPDATERINGSDATO

13.04.2021