



Kiadhatóság: Kizárólag orvosi rendelvényhez kötött gyógyszerek (V). Forg. engedély száma: OGYIT-21640/06, OGYI-T-21640/08. Bővebb információért olvassa el a gyógyszerek teljes alkalmazási előírását! A hatályos “alkalmazási előírások” teljes szövegét megtalálja az Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet (www.ogyei.gov.hu/gyogyszeradatbazis/) honlapján. Elérési útvonal: www.ogyei.gov.hu; ADATBÁZISOK, NYILVÁNTARTÁSOK; Gyógyszer-adatbázis; Gyógyszer neve, a „KERESÉS INDÍTÁSA”, a találatok oldalán  ikonra kattintás, majd az  ikonra kattintás. Ártámogatásban nem részesülnek. Az aktuális árak tekintetében kérjük, ellenőrizze a www.neak.gov.hu honlapon található információkat. Elérési útvonal: www.neak.gov.hu > szakmának; gyógyszer/gyse/gyógyfürdő > egészségügyi szakembereknek > publikus gyógyszertörzs > végleges törzs > Publikus gyógyszertörzs – lakossági tájékoztató. A dokumentum lezárásának időpontja:2019.08.22. Érvényesség dátuma: 2021.08.22.

A bilasztin P-glikoprotein gátlókkal történő együttadása kerülendő mérsékelt vagy súlyos vesekárosodásban szenvedő betegek esetében



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**

Innovációval az életminőség javításáért.

Berlin-Chemie/A. Menarini Kft.
2040 Budaörs, Neumann J. U. 1.
Tel.: 23/501-301

1. A GYÓGYSZER NEVE

Lendin 10 mg szájbán diszpergálódó tableta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

10 mg bilasztin szájbán diszpergálódó tablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Szájbán diszpergálódó tableta.

Kerek, mindkét oldalán enyhén domború 8 mm átmérőjű fehér tableta.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Allergiás (szezonális és perenniális) rhinoconjunctivitis és urticaria tüneti kezelése.

A Lendin 10 mg szájbán diszpergálódó tableta 6 és 11 év közötti, legalább 20 kg testsúlyú gyermekek számára javallott.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

Gyermekek

- Gyermekek 6-11 éves kor között, legalább 20 kg testsúly esetén

Naponta egyszer 10 mg bilasztin (1 db szájbán diszpergálódó tableta) allergiás (szezonális és perenniális) rhinoconjunctivitis és csalánkiütés tüneteinek enyhítésére.

A szájbán diszpergálódó tablettát étkezés vagy gyümölcsle fogyasztása előtt egy órával vagy két órával azt követően kell bevenni (lásd 4.5 pont).

- 6 éves és 20 kg alatti gyermekek

A jelenleg hozzáférhető adatokat a 4.4, 4.8 és az 5.1 és 5.2 pont ismerteti, azonban adagolási javaslat még nem készülhetett. Ezért a bilasztin ebben a korcsoportban nem alkalmazható.

Felnőttek és serdülők (12 év felett) számára a 20 mg-os bilasztin tableta alkalmazása a megfelelő.

A kezelés időtartama:

Allergiás rhinoconjunctivitis esetében a kezelésnek az allergén expozíció időtartamára kell korlátozódnia. Szezonális allergiás rhinitisnél a tünetek megszűnésekor a kezelést abba lehet hagyni, majd ismételt jelentkezésükkor újra lehet kezdeni. Perenniális allergiás rhinitis esetén folyamatos kezelés ajánlott a betegnek abban az időszakban, amíg ki van téve az allergén expozíciónak. Urticaria esetén a kezelés időtartama a panaszok típusától, időtartamától és lefolyásától függ.

Speciális betegcsoportok

Vesekárosodás

A bilasztin biztonságosságát és hatásosságát vesekárosodott gyermekek esetében még nem igazolták. Felnőttek speciális kockázati csoportjában (károsodott vesefunkciójú betegeken) végzett vizsgálatok szerint felnőtteknél nincs szükség a bilasztin dózisének módosítására (lásd 5.2 pont).

Májkárosodás

A bilasztin biztonságosságát és hatásosságát májkárosodásban szenvedő gyermekek esetében még nem igazolták. Nincsenek klinikai tapasztalatok a készítmény májkárosodásban szenvedő felnőtt és gyermekgyógyászati betegeknél történő alkalmazására. Azonban mivel a bilasztin nem metabolizálódik, és változatlan formában a vizelettel és a széklettel ürül, nem várható, hogy a májkárosodás a biztonságos szint fölé növelné a szisztémás expozíciót felnőtt betegeknél. Ezért nincs szükség az adagolás módosítására károsodott májfunkciójú felnőtt betegeknél (lásd 5.2 pont).

Az alkalmazás módja

Szájon át alkalmazandó.

A szájbán diszpergálódó tabletták szájba helyezés után gyorsan szétesnek a nyálban, így könnyen lenyelhető.

Alternatív módon, a szájbán diszpergálódó tablettát bevétel előtt vízben lehet diszpergálni. Grapefruitlé vagy bármely más gyümölcslé használata nem ajánlott a diszpergálás céljára (lásd 4.5 pont).

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Gyermekek és serdülők

A bilasztin biztonságosságát és hatékonyságát 2 éven aluli gyermekeknél még nem állapították meg, és kevés klinikai tapasztalat áll rendelkezésre 2 és 5 év közötti gyermekeken, ezért a bilasztin ebben a korcsoportban nem alkalmazható.

Mérsékelt vagy súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél a bilasztinnak P-glikoprotein gátlókkal, így pl. ketokonazollal, eritromicinnel, ciklosporinnal, ritonavirrel vagy diltiazemmel való együttadásakor megemelkedhet a bilasztin plazmaszintje, és ezért fokozódhat a bilasztin okozta mellékhatások kialakulásának kockázata. Ezért kerülendő a bilasztin P-glikoprotein gátlókkal történő együttadása mérsékelt vagy súlyos vesekárosodásban szenvedő betegek esetében.

4.5 Gyógyszerköölcsönhatások és egyéb interakciók

Interakciós vizsgálatokat csak felnőtteknél végeztek, és ezeket az alábbiakban foglaljuk össze.

Kölcsönhatás élelmiszerekkel: A táplálékbevitel jelentős mértékben, 30 %-kal csökkenti a 20 mg bilasztin tabletták és 20 %-kal a 10 mg szájbán diszpergálódó bilasztin tabletták orális biohasznosulását.

Grapefruitlével való kölcsönhatás: 20 mg bilasztin és grapefruitlé egyidejű bevétele 30 %-kal csökkentette a bilasztin orális biohasznosulását. Ezt a hatást más gyümölcslevek is kiválthatják. A biohasznosulás csökkenése változó mértékű lehet, a gyümölcstől és a termék gyártójától függően. Az interakció mechanizmusa egy felvevő transzporter, az OATP1A2 gátlásán alapul, amelynek a bilasztin egy szubsztrátja (lásd 5.2 pont). Azok a gyógyszerek, amelyek az OATP1A2 szubsztrátjai vagy gátlói, mint például a ritonavir vagy a rifampicin, szintén rendelkeznek a bilasztin plazma koncentrációját csökkentő potenciállal.

Ketokonazollal vagy eritromicinnel való kölcsönhatás: Napi 1x20 mg bilasztin és 1x400 mg ketokonazol vagy 3x500 mg eritromicin egyidejű bevételekor a bilasztin AUC-je 2-szeresére, a C_{max} pedig 2-3-szorosára emelkedett. Ezek a változások az intesztinális efflux transzporterekkel való kölcsönhatással magyarázhatóak, mivel a bilasztin a P-gp szubsztrátja, és nem metabolizálódik (lásd 5.2 pont). Ezek a változások valószínűleg nem befolyásolják sem a bilasztin, sem a ketokonazol vagy

eritromicin biztonságossági profilját. Egyéb gyógyszerek, melyek a P-gp szubsztrátjai vagy inhibitorai, mint például a ciklosporin, szintén képesek növelni a bilasztin plazmakoncentrációját.

Diltiazemmal való kölcsönhatás: Napi 1x20 mg bilasztin és 1x60 mg diltiazem egyidejű bevitelkor a bilasztin C_{max} értéke 50%-kal emelkedett. Ez a változás az intesztinális efflux transzporterekkel (lásd 5.2 pont) való kölcsönhatással magyarázható, és valószínűleg nem befolyásolja a bilasztin biztonságossági profilját.

Alkohollal való kölcsönhatás: A psychomotoros teljesítmény alkohol és napi 1x20 mg bilasztin egyidejű bevitelét követően hasonló volt, mint alkohol és placebo együttládása esetén.

Lorazepammal való kölcsönhatás: 8 napos, napi 1x20 mg bilasztinnal és 1x3 mg lorazepammal történő egyidejű kezelés nem fokozta a lorazepam központi idegrendszeri depressziót okozó hatásait.

Gyermekek és serdülők

Nem végeztek interakciós vizsgálatokat gyermekeknél bilasztin szájban diszpergálódó tablettával. Mivel nincs klinikai tapasztalat gyermekeknél a bilasztinnak más gyógyszerekkel, élelmiszerekkel vagy gyümölcslevekkel való kölcsönhatásaira vonatkozóan, ezért jelenleg a felnőtteknél végzett interakciós tanulmányok eredményeire kell támaszkodni a bilasztin gyermekeknél történő felírásakor. Nincsenek klinikai adatok gyermekeken annak megállapítására, hogy az AUC vagy a C_{max} kölcsönhatások miatt bekövetkező változásai befolyásolják-e a bilasztin biztonságossági profilját.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

Nincsenek adatok, ill. csak korlátozott klinikai tapasztalat áll rendelkezésre bilasztin alkalmazására vonatkozóan terhes nők esetén. Az állatkísérletes vizsgálatok során nem mutattak ki közvetlen vagy közvetett reprodukív toxicitást, a szülésre vagy a postnatális fejlődésre kifejtett kedvezőtlen hatásokat (lásd az 5.3 pont). Elővigyázatosságból azonban kerülendő a Lendin alkalmazása terhesség idején.

Szoptatás

Emberen nem vizsgálták a bilasztin anyatejbe történő kiválasztódását. A rendelkezésre álló állatkísérletes farmakokinetikai adatok szerint a bilasztin kiválasztódik a tejbe (lásd 5.3 pont). Dönteni kell arról, hogy folytassák vagy felfüggeszék a szoptatást, illetve hogy a Lendin kezelést megszakítsák vagy ne kezdjék el, figyelembe véve, hogy az adott helyzetben melyik fontosabb: a gyermek számára a szoptatás, vagy az anya számára a bilasztin szedése.

Termékenység

Nincsenek adatok, illetve csak korlátozott klinikai tapasztalat áll rendelkezésre. A patkányokon végzett vizsgálatok nem mutattak ki semmilyen negatív hatást a termékenységre vonatkozóan (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Felnőtteken a bilasztin gépjárművezetéshez szükséges képességekre gyakorolt hatását elemző vizsgálatok alapján 20 mg bilasztinnal történő kezelés nem befolyásolja a gépjárművezetéshez szükséges képességeket. Azonban, mivel a gyógyszerre adott egyéni válasz különböző lehet, a betegeket figyelmeztetni kell, hogy ne vezessenek vagy ne kezeljenek gépeket, amíg meg nem győződnek arról, hogyan reagál saját szervezetük a bilasztinra.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása gyermekeknél és serdülőknél

A klinikai fejlesztés során a serdülőknél (12-17 év közöttiek) tapasztalt mellékhatások gyakorisága, típusa és súlyossága azonos volt a felnőtteknél megfigyelttel. A forgalomba hozatal után ebben a

betegcsoportban (serdülőknél) összegyűjtött információk megerősítették a klinikai vizsgálat eredményeit.

Azoknak az allergiás rhinoconjunctivitis vagy krónikus idiopathiás urticaria miatt 10 mg bilasztinnal kezelt, 12-hetes, kontrollos klinikai vizsgálatban résztvevő (2-11 év közötti) gyermekeknek az aránya, akik mellékhatást jelentettek, hasonló volt a placebót kapó betegekéhez (68,5% vs. 67,5%).

A bilasztinnal (szájban diszpergálódó tablettával) végzett klinikai vizsgálatok során a leggyakrabban, 291[#] (2-11 év közötti) gyermek által jelentett mellékhatások a fejfájás, allergiás conjunctivitis, rhinitis és abdominális fájdalom voltak ([#]ebből 260 gyermeket a klinikai biztonságossági vizsgálatokban, 31 gyermeket a farmakokinetikai vizsgálatokban kezeltek). Ezek a kezeléssel összefüggésbe hozható nemkívánatos események hasonló gyakorisággal fordultak elő a 249 placebót kapó betegnél is.

A gyermekeknél tapasztalt mellékhatások táblázatos összefoglalása

Az alábbi táblázat a bilasztin kezeléssel legalább potenciálisan összefüggésbe hozható és a klinikai fejlesztés során bilasztin kezelést kapó (2-11 év közötti) gyermekek több, mint 0,1% -ánál jelentett mellékhatásokat tartalmazza.

A gyakorisági kategóriák az alábbiak:

Nagyon gyakori ($\geq 1/10$)

Gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$)

Nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$)

Ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$)

Nagyon ritka ($< 1/10\ 000$),

Nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

A táblázat nem tartalmazza a ritka, nagyon ritka és ismeretlen gyakorisággal előforduló mellékhatásokat.

<i>MedDRA szerinti szervrendszer</i>		Bilasztin 10 mg (n=291)[#]	Placebo (n=249)
Gyakoriság	Mellékhatás		
Fertőző betegségek és parazita-fertőzések			
Gyakori	Rhinitis	3 (1,0 %)	3 (1,2 %)
Idegrendszeri betegségek és tünetek			
Gyakori	Fejfájás	6 (2,1 %)	3 (1,2 %)
Nem gyakori	Szédülés	1 (0,3 %)	0 (0,0 %)
	Eszméletvesztés	1 (0,3 %)	0 (0,0 %)
Szembetegségek és szemészeti tünetek			
Gyakori	Allergiás conjunctivitis	4 (1,4 %)	5 (2,0 %)
Nem gyakori	Szem irritáció	1 (0,3 %)	0 (0,0 %)
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek			
Gyakori	Abdominális fájdalom / Felső abdominális fájdalom	3 (1,0 %)	3 (1,2 %)
Nem gyakori	Diarhoea	2 (0,7 %)	0 (0,0 %)
	Nausea	1 (0,3 %)	0 (0,0 %)
	Ajakduzzanat	1 (0,3 %)	0 (0,0 %)
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei			
Nem gyakori	Eczema	1 (0,3 %)	0 (0,0 %)
	Urticaria	2 (0,7 %)	2 (0,8 %)
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók			
Nem gyakori	Fáradtság érzet	2 (0,7 %)	0 (0,0 %)

[#]260 gyermek vett részt a klinikai biztonságossági vizsgálatban, 31 gyermek a farmakokinetikai vizsgálatban.

Egyes kiválasztott mellékhatások leírása gyermekeknél

Fejfájást, abdominális fájdalmat, allergiás conjunctivitist és rhinitist egyaránt észleltek a 10 mg bilasztinnal és a placebóval kezelt gyermekeknél. A gyakoriság a fejfájásra vonatkozóan: 2,1% vs. 1,2%; a hasi fájdalomra: 1,0% vs. 1,2%; az allergiás conjunctivitisre 1,4% vs. 2,0%; a rhinitisre 1,0% vs. 1,2% volt.

A biztonságossági profil összefoglalása felnőtteken és serdülőknél

A klinikai vizsgálatok során a 20 mg bilasztinnal kezelt allergiás rhinoconjunctivitisben vagy krónikus idiopátiás urticariában szenvedő betegeknek a mellékhatások előfordulási gyakorisága hasonló volt, mint a placebóval kezelt betegeknek (12,7%, illetve 12,8%).

A klinikai fejlesztés során végzett II. és III. fázisú klinikai vizsgálatokban 2525 beteget kezeltek a bilasztin különböző adagjaival, akik közül 1697 beteg kapott 20 mg bilasztint. Ezekben a vizsgálatokban 1362 beteg kapott placebo kezelést. A 20 mg bilasztinnal kezelt allergiás rhinoconjunctivitisben vagy krónikus idiopátiás urticariában szenvedő betegeken észlelt leggyakoribb mellékhatások a következők voltak: fejfájás, álmoság, szédülés és fáradtságérzet. Ezek a mellékhatások hasonló gyakorisággal fordultak elő a placebót szedő betegeknek is.

A felnőtteknél és serdülőknél tapasztalt mellékhatások táblázatos összefoglalója

Az alábbi táblázat azokat a bilasztin kezeléssel legalább potenciálisan összefüggésbe hozható mellékhatásokat tartalmazza, amelyeket a klinikai fejlesztés során a 20 mg bilasztinnal kezelt betegek (n=1697) több mint 0,1%-ánál jelentettek.

A gyakorisági kategóriák az alábbiak:

Nagyon gyakori ($\geq 1/10$)

Gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$)

Nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$)

Ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$)

Nagyon ritka ($< 1/10\ 000$),

Nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

A táblázat nem tartalmazza a ritka, nagyon ritka és ismeretlen gyakorisággal előforduló mellékhatásokat.

<i>MedDRA szerinti szervrendszer</i>		Bilasztin 20 mg N=1697	Minden bilasztinnal kezelt csoport N=2525	Placebo N=1362
Gyakoriság	Mellékhatás			
Fertőző betegségek és parazitafertőzések				
Nem gyakori	Orális herpesz fertőzés	2 (0,12%)	2 (0,08%)	0 (0,0%)
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek				
Nem gyakori	Fokozott étvágy	10 (0,59%)	11 (0,44%)	7 (0,51%)
Pszichiátriai kórképek				
Nem gyakori	Anxietas	6 (0,35%)	8 (0,32%)	0 (0,0%)
	Insomnia	2 (0,12%)	4 (0,16%)	0 (0,0%)
Idegrendszeri betegségek és tünetek				
Gyakori	Álmoság	52 (3,06%)	82 (3,25%)	39 (2,86%)
	Fejfájás	68 (4,01%)	90 (3,56%)	46 (3,38%)
Nem gyakori	Szédülés	14 (0,83%)	23 (0,91%)	8 (0,59%)
A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei				
Nem gyakori	Tinnitus	2 (0,12%)	2 (0,08%)	0 (0,0%)

<i>MedDRA szerinti szervrendszer</i> Gyakoriság Mellékhatás		Bilasztin 20 mg N=1697	Minden bilasztinnal kezelt csoport N=2525	Placebo N=1362
	Vertigo	3 (0,18%)	3 (0,12%)	0 (0,0%)
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek				
Nem gyakori	Jobb Tawara-szárblokk	4 (0,24%)	5 (0,20%)	3 (0,22%)
	Sinus arrhythmia	5 (0,30%)	5 (0,20%)	1 (0,07%)
	QT megnyúlás az EKG-n	9 (0,53%)	10 (0,40%)	5 (0,37%)
	Egyéb EKG eltérések	7 (0,41%)	11 (0,44%)	2 (0,15%)
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinális betegségek és tünetek				
Nem gyakori	Dyspnoe	2 (0,12%)	2 (0,08%)	0 (0,0%)
	Orr környéki discomfort érzés	2 (0,12%)	2 (0,08%)	0 (0,0%)
	Orrnyálkahártya szárazsága	3 (0,18%)	6 (0,24%)	4 (0,29%)
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek				
Nem gyakori	Gyomortáji fájdalom	11 (0,65%)	14 (0,55%)	6 (0,44%)
	Hasi fájdalom	5 (0,30%)	5 (0,20%)	4 (0,29%)
	Hányinger, émelygés	7 (0,41%)	10 (0,40%)	14 (1,03%)
	Hasi diszkomfort érzés	3 (0,18%)	4 (0,16%)	0 (0,0%)
	Hasmenés	4 (0,24%)	6 (0,24%)	3 (0,22%)
	Szájszárazság	2 (0,12%)	6 (0,24%)	5 (0,37%)
	Dyspepsia	2 (0,12%)	4 (0,16%)	4 (0,29%)
	Gastritis	4 (0,24%)	4 (0,16%)	0 (0,0%)
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei				
Nem gyakori	Pruritus	2 (0,12%)	4 (0,16%)	2 (0,15%)
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók				
Nem gyakori	Fáradtság érzet	14 (0,83%)	19 (0,75%)	18 (1,32%)
	Szomjúság	3 (0,18%)	4 (0,16%)	1 (0,07%)
	A korábbi állapot romlása	2 (0,12%)	2 (0,08%)	1 (0,07%)
	Láz	2 (0,12%)	3 (0,12%)	1 (0,07%)
	Asthenia	3 (0,18%)	4 (0,16%)	5 (0,37%)
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei				
Nem gyakori	Gamma-glutamiltranszferáz (Gamma-GT) szint emelkedés	7 (0,41%)	8 (0,32%)	2 (0,15%)
	Alanin aminotranszferáz (ALT/GPT) szint emelkedés	5 (0,30%)	5 (0,20%)	3 (0,22%)
	Aszpartát aminotranszferáz (AST/GOT) szint emelkedés	3 (0,18%)	3 (0,12%)	3 (0,22%)
	Szérum kreatinin szint emelkedés	2 (0,12%)	2 (0,08%)	0 (0,0%)

<i>MedDRA szerinti szervrendszer</i>		Bilasztin 20 mg N=1697	Minden bilasztinnal kezelt csoport N=2525	Placebo N=1362
Gyakoriság	Mellékhatás			
	Szérum trigliceridek szintjének emelkedése	2 (0,12%)	2 (0,08%)	3 (0,22%)
	Testsúlynövekedés	8 (0,47%)	12 (0,48%)	2 (0,15%)

Gyakorisága nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg): **Palpitatio, tachycardia** túlérzékenységi reakciók (mint az anaphylaxis, angioödéma, dyspnoe, bőrkiütés, lokalizált ödéma/helyi duzzanat és erythema) és hányás eseteit észlelték a gyógyszer forgalomba kerülését követő időszakban.

Egyes kiválasztott mellékhatások leírása felnőtteknél és serdülőknél

Aluszékonyságot (álmoszást), fejfájást, szédülést és fáradtságérzetet egyaránt észlelték a 20 mg bilasztinnal és a placebóval kezelt betegeknél. A gyakoriság az aluszékonyságra vonatkozóan: 3,06% vs. 2,86%; a fejfájásra: 4,01% vs. 3,38%; a szédülésre: 0,83% vs. 0,59%; a fáradtság érzetre: 0,83% vs. 1,32% volt.

A poszt-marketing mellékhatás megfigyelés során összegyűjtött információk megerősítették a klinikai fejlesztés során megfigyelt biztonságossági profilt.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.

Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

Nincsenek túladagolásra vonatkozó adatok gyermekeknél.

A bilasztin akut túladagolására vonatkozó információk a gyógyszerfejlesztés során felnőtteken végzett klinikai vizsgálatok tapasztalataiból és a poszt-marketing mellékhatás megfigyelésből származnak.

A klinikai vizsgálatokban 26 egészséges felnőtt önkéntesnél a bilasztin terápiás dózisának 10-11-szeresét (220 mg egyszeri dózisban, illetve 7 napig 200 mg/nap dózisban) alkalmazva a kezelést igénylő mellékhatások gyakorisága kétszer nagyobb volt, mint placebo esetén. A leggyakoribb mellékhatások a szédülés, fejfájás és hányinger, émelygés voltak. Nem jelentettek sem súlyos mellékhatást, sem a QTc intervallum szignifikáns megnyúlását.

A poszt-marketing mellékhatás megfigyelésből származó információk összhangban vannak a klinikai vizsgálatok során jelentettekkel.

A bilasztin ismételt adagjainak (4 napon át 100 mg) a ventriculáris repolarizációra kifejtett hatását egy 30 felnőtt egészséges önkéntesen végzett "mélyreható QT/QTc keresztezett elrendezésű klinikai vizsgálat" elemzésének elbírálásakor nem volt kimutatható a QTc intervallum szignifikáns megnyúlása.

Túladagolás esetén tüneti és támogató kezelés javasolt.

A bilasztinnak nincs specifikus antidotuma.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Szisztémás antihisztaminok; Egyéb szisztémás antihisztaminok,
ATC kód: R06AX29

Hatásmechanizmus

A bilasztin egy nem-szedatív, tartós hatású hisztamin antagonist, amely szelektív perifériás H₁ receptor antagonist affinitással rendelkezik, és nem mutat affinitást a muszkarin receptorok iránt. A bilasztin egyszeri dózisa 24 órán át gátolták a hisztamin által kiváltott "wheal and flare" bőrreakciót.

Klinikai hatásosság

A bilasztin hatékonyságát vizsgálták felnőtteken és serdülőknél. A szakmai irányelvek szerint, a bilasztin felnőtteknél és serdülőknél igazolt hatékonyságát extrapolálni lehet gyermekekre is, bizonyítva, hogy a 6-11 év közötti, legalább 20 kilogramm testsúlyú gyermekek szisztémás 10 mg bilasztin expozíciója ekvivalens felnőttek 20 mg bilasztin expozíciójával (lásd 5.2 pont). A felnőtteken és serdülőknél nyert adatok extrapolációja megfelelőnek tekinthető erre a termékre, mivel az allergiás rhinokonjunktivitis és az urticaria pathophysiológiája azonos valamennyi korcsoportban.

A szezonális és perenniális allergiás rhinokonjunktivitisben szenvedő felnőtteknél és serdülőkorúaknál végzett klinikai vizsgálatok során a 14-28 napon át naponta egyszer adagolt 20 mg bilasztin hatékonynak bizonyult az alábbi tünetek enyhítésében: tüsszögés, orrfolyás, nyálkahártya irritáció, orrdugulás, szemviszketés, könnyezés és a szem vörössége. A bilasztin 24 órán át kedvezően befolyásolta a tüneteket.

Két klinikai vizsgálatban, amelyet krónikus idiopátiás urticariában szenvedő betegek körében végeztek, a 28 napon át 20 mg dózisban adott bilasztin hatékonynak csökkentette a viszketés intenzitását és a bőrkiütések számát és méretét, valamint a betegek urticariának tulajdonítható rossz közérzetét. A betegek jobban tudtak aludni, és életminőségük is javult.

A bilasztinnal végzett klinikai vizsgálatokban nem észleltek sem klinikaikag szignifikáns QTc intervallum megnyúlást, sem egyéb cardiovasculáris hatást; még 9 betegnek 7 napig napi 200 mg-ot (a terápiás dózis 10-szeresét) alkalmazva sem, vagy akkor sem, ha egyidejűleg adták P-gp inhibitorokkal, pl. ketoconazzal (24 személynek) és eritromicinnel (24 személynek). 30 egészséges önkéntes bevonásával mélyreható QT vizsgálatot is végeztek.

A kontrollos klinikai vizsgálatokban a javasolt napi egyszeri 20 mg adag mellett a bilasztin központi idegrendszeri biztonságossági profilja a placebohoz hasonló volt, és az álmoság előfordulása statisztikailag nem mutatott eltérést a placebótól. A bilasztin naponta egyszer, maximálisan 40 mg adagban alkalmazva a klinikai vizsgálatok során nem befolyásolta a pszichomotoros teljesítményt, és egy standard gépjárművezetési teszten vizsgálva nem befolyásolta a gépjárművezetési képességet. A II. és III. fázisú klinikai vizsgálatokba bevont időskorú betegeknél (≥ 65 éves) nem volt kimutatható eltérés a hatásosság és biztonságosság tekintetében a fiatalabb betegekhez viszonyítva.

Klinikai biztonságosság

Egy 12-hetes, 2-11 év közötti gyermekeken végzett kontrollos klinikai vizsgálatban (összesen 509 gyermek bevonásával, 260 fő 10 mg bilasztinnal kezelt: ebből 58 fő 2 és <6 év közötti, 105 fő 6 és <9 év közötti, és 97 fő 9 < 12 év közötti, és 249 placebóval kezelt: ebből 58 fő 2 és <6 év közötti, 95 fő 6 és <9 év közötti és 96 fő 9 és <12 év közötti), az ajánlott gyermekgyógyászati adag 10 mg naponta egyszer történő alkalmazása mellett, a bilasztin biztonságossági profilja (n = 260) hasonló volt a placebóval (n = 249) kezelt csoportéhoz: gyógyszer-mellékhatást a 10 mg bilasztinnal kezelt betegek 5,8%-ánál és a placebót kapók 8,0%-ánál jelentettek. Mind a 10 mg bilasztin, mind a placebo csoportban az aluszékonyság és szédáltság pontszámok kismértékű csökkenést mutattak a Gyermekgyógyászati Alvás Kérdőív (Paediatric Sleep Questionnaire) alapján a vizsgálat ideje alatt, a két csoport között azonban nem volt statisztikailag szignifikáns különbség. A 2-11 év közötti gyermekeknél nem volt szignifikáns különbség a QTc tekintetében a napi 10 mg bilasztint kapó csoportban a placebohoz viszonyítva. A kifejezetten allergiás rhinokonjunktivitisben vagy krónikus urticariában szenvedő gyermekek számára kifejlesztett Életminőség Kérdőív (Quality of Life) általános pontszám növekedést mutatott 12 héten át: nem volt statisztikailag szignifikáns különbség a bilasztin és a placebo-kar között. A vizsgált 509 gyermek közül 479 szenvedett allergiás rhinokonjunktivitisben, és 30 vizsgálati alanyt diagnosztizáltak krónikus urticariát. 260 gyermek kapott bilasztint, ebből 252 fő (96,9%) allergiás rhinokonjunktivitisre és 8 fő (3,1%) krónikus urticariára. 249 gyermek kapott placebót, ebből 227 (91,2%) allergiás rhinokonjunktivitisre és 22 (8,8%) krónikus urticariára.

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség eltekint a bilasztinnal a 2 éves kor alatti gyermekpopuláció minden alcsoportján végzett vizsgálatok eredményeinek benyújtási kötelezettségétől (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

A bilasztin orális alkalmazást követően gyorsan felszívódik, és kb. 1,3 óra múlva éri el a maximális plazma koncentrációt. Akkumuláció nem volt megfigyelhető. A bilasztin orális biohasznosulásának átlagos értéke 61%.

Eloszlás

In vitro és *in vivo* vizsgálatok kimutatták, hogy a bilasztin a P-gp szubsztrátja (lásd 4.5 pont: "kölcsonhatások ketokonazollal vagy eritromicinnel", és "kölcsonhatások diltiazemmel"), valamint az OATP szubsztrátja (lásd 4.5 pont: "kölcsonhatások grapefruitlével"). Terápiás adagok esetén a bilasztin 84-90%-ban kötődik a plazma proteinekhez.

Biotranszformáció

A bilasztin *in vitro* vizsgálatokban nem indukálta, és nem gátolta a CYP450 izoenzimek aktivitását.

Elimináció

Egészséges felnőtt önkénteseknél végzett tömeg egyensúly ("mass balance") vizsgálatban 20 mg ¹⁴C-jelzett bilasztin egyszeri adagolását követően, a bevitt dózis csaknem 95%-a változatlan formában ürült a vizelettel (28,3%) és a széklettel (66,5%), megerősítve, hogy a bilasztin emberben nem metabolizálódik jelentős mértékben. Az egészséges önkéntesek esetén a számított átlagos eliminációs felezési idő 14,5 óra volt.

Linearitás

A bilasztin lineáris farmakokinetikát mutat a vizsgált dózishatárokon belül (5-220 mg), alacsony egyéni szórással.

Károsodott vesefunkció

A bilasztin hatásait vesekárosodásban szenvedő betegeknél csak felnőtteken vizsgálták.

Egy károsodott vesefunkciójú betegek körében végzett klinikai vizsgálatban az átlagos (SD) AUC_{0-∞} az egészséges veseműködésű (GFR: > 80 ml/perc/1,73 m²) betegek 737,4 (±260,8) ng x ó/ml értékéhez viszonyítva az enyhén károsodott veseműködésű (GFR: 50-80 ml/perc/1,73 m²) betegeknél 967,4 (±140,2) ng x ó/ml-re, a mérsékelten károsodott veseműködésűeknél (GFR: 30 - <50 ml/perc/1,73 m²) 1384,2 (±263,23) ng x ó/ml-re, és a súlyosan károsodottaknál (GFR: < 30 ml/perc/1,73 m²) 1708,5 (±699,0) ng x ó/ml-re emelkedett. A bilasztin átlagos (SD) felezési ideje 9,3 ó (± 2,8) volt az egészséges veseműködésű betegeknél, 15,1 ó (± 7,7) az enyhén károsodott veseműködésűeknél, 10,5 h (± 2,3) a mérsékelten károsodottaknál, és 18,4 h (± 11,4) a súlyosan károsodottaknál.

A vizelettel történő kiválasztódás 48 -72 órát követően lényegében teljes volt valamennyi betegnél. Ezek a farmakokinetikai változások várhatóan nincsenek klinikailag releváns hatással a bilasztin biztonságossági profiljára, mivel a bilasztin plazma-szintjei a vesekárosodásban szenvedő betegeknél is a biztonságos bilasztin szinteken belül maradnak.

Károsodott májfunkció

Nem állnak rendelkezésre farmakokinetikai adatok májkárosodásban szenvedő betegeknél. A bilasztin nem metabolizálódik embernél. Mivel a vesekárosodásban szenvedő betegeken végzett vizsgálatok eredményei azt bizonyítják, hogy a renális eliminációnak döntő szerepe van a bilasztin kiválasztásában, a bilasztin eliminációjában az epével történő kiválasztás várhatóan csak csekély jelentőségű. A májfunkcióban bekövetkező változásoknak feltehetően nincs klinikailag releváns hatása a bilasztin farmakokinetikájára.

Gyermekek és serdülők

A gyermekekre vonatkozó farmakokinetikai adatok egy Fázis II. farmakokinetikai vizsgálatból származnak, amelybe 31 fő 4-11 év közötti, allergiás rhinoconjunctivitisben vagy krónikus

urticariában szenvedő gyermeket vontak be, akik naponta egyszer 10 mg bilasztint kaptak, szájban diszpergálódó tableta formájában. A plazmakoncentrációs adatok farmakokinetikai modellezése azt mutatta, hogy a gyermekgyógyászati adag, a naponta egyszeri 10 mg bilasztin azonos mértékű szisztémás expozíciót eredményez, mint a 20 mg-os dózis felnőtteknél és serdülőknél, mivel az átlagos AUC érték 1014 ng * h / ml volt 6 és 11 év közötti gyermekeknél. Ezek az eredmények nagymértékben a biztonságossági határ alatt vannak, amely felnőtteknél a napi egyszeri 80 mg-os dózis alkalmazásával nyert adatokon alapul, a gyógyszer biztonságossági profiljával összhangban. Ezek az eredmények megerősítették, hogy a naponta egyszer per os alkalmazott 10 mg bilasztin megfelelő terápiás dózis választás volt a 6 és 11 év közötti, legalább 20 kg-os testsúlyú gyermekpopuláció számára.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A bilasztinnal végzett hagyományos – farmakológiai biztonságossági, ismételt dózistoxicitási, genotoxicitási, karcinogenitási – vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény nem jelent különleges veszélyt az emberre.

Reprodukciós toxicitási vizsgálatokban a bilasztin magzati hatásai (pre- és post-implantációs veszteség patkányokban, valamint a craniális csontok, a sternbrák és a végtagok tökéletlen csontosodása nyulakban) csak az anyára nézve toxikus dózisok alkalmazásakor voltak megfigyelhetőek.

A NOAEL (No Observable Adverse Effect Level, vagyis az a terhelési küszöb, melynél káros hatás még nem figyelhető meg) expozíciós szintek jóval (> 30 -szor) magasabbak a javasolt humán terápiás adag bevételekor kialakuló expozíciónál.

Egy laktációs vizsgálatban a bilasztint kimutatták szoptató patkányok tejéből, egyetlen orális dózis (20 mg / kg) beadását követően. A bilasztin koncentráció a tejben körülbelül fele volt az anyai plazmában mért értékeknek. Nem ismert ezeknek az eredményeknek a relevanciája emberre.

Patkányoknál végzett fertilitási vizsgálatokban az orálisan adagolt bilasztin még napi 1000 mg/kg dózisban sem volt hatással a hím és a nőstény ivarszervekre. Nem befolyásolta a párzási, a termékenységi és a vemhességi indexeket.

Mint a patkányoknál végzett, a gyógyszer koncentrációját autoradiográfiával meghatározó eloszlási vizsgálatból látható, a bilasztin nem akkumulálódik a központi idegrendszerben.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Mannit, kroszkarmellóz-nátrium, nátrium-sztearil-fumarát, szukralóz (E955), vörös szőlő **aroma** (fő összetevői: akáciamézga, etil-butirát, triacetin, metil-antranilát, etanol, d-limonén, linalool).

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

5 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Lendin 10 mg szájjban diszpergálódó tabletták OPA/Al/PVC//Al buborécsomagolásban.

Egy buborécsomagolás 10 db szájjban diszpergálódó tablettát tartalmaz. A buborécsomagolások papírdobozba vannak csomagolva.

10 db, 20 db, 30 db vagy 50 db szájjban diszpergálódó tablettá dobozonként.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Bármilyen fel nem használt gyógyszerkészítmény, illetve hulladékanyag megsemmisítését a helyi előírások szerint kell végrehajtani.

Megjegyzés: ✖ (egy kereszt)

Osztályozás: **II. csoport**

Kizárólag orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (V).

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Menarini International Operations Luxembourg S.A.
1, Avenue de la Gare,
L-1611 Luxembourg
Luxembourg

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

OGYI-T-21640/04	10x	OPA/Al/PVC//Al buborécsomagolás
OGYI-T-21640/05	20x	OPA/Al/PVC//Al buborécsomagolás
OGYI-T-21640/06	30x	OPA/Al/PVC//Al buborécsomagolás
OGYI-T-21640/07	50x	OPA/Al/PVC//Al buborécsomagolás

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2017.07.26.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma:

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

2019. június 7.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Lendin 2,5 mg/ml belsőleges oldat

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Az oldat milliliterenként 2,5 mg bilasztint tartalmaz.

Ismert hatású segédanyagok: metil-parahidroxibenzoát (E218) (1,0 mg / ml), propil-parahidroxibenzoát (E216) (0,2 mg / ml).

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Belsőleges oldat.

Tiszta, színtelen, enyhén viszkózus, csapadék nélküli vizes oldat, pH-ja 3,0-4,0.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Allergiás (szezonális és perenniális) rhinoconjunctivitis és urticaria tüneti kezelése.

A Lendin 2,5 mg/ml belsőleges oldat 6 és 11 év közötti, legalább 20 kg testsúlyú gyermekek számára javallott.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

Gyermekek

- Gyermekek 6-11 éves kor között, legalább 20 kg testsúly esetén.

Naponta egyszer 10 mg bilasztin (4 ml belsőleges oldat) allergiás (szezonális és perenniális) rhinoconjunctivitis és csalánkiütés tüneteinek enyhítésére.

A belsőleges oldatot étkezés vagy gyümölcsle fogyasztása előtt egy órával vagy két órával azt követően kell bevenni (lásd 4.5 pont).

- 6 év és 20 kg alatti gyermekek

A jelenleg hozzáférhető adatokat a 4.4, 4.8, 5.1 és az 5.2 pont ismerteti, azonban adagolási javaslat még nem készülhetett. Ezért a bilasztin ebben a korcsoportban nem alkalmazható.

Felnőttek és serdülők (12 év feletiek) számára a 20 mg-os bilasztin tableta alkalmazása a megfelelő.

A kezelés időtartama:

Allergiás rhinoconjunctivitis esetében a kezelésnek az allergén expozíció időtartamára kell korlátozódnia. Szezonális allergiás rhinitisnél a tünetek megszűnésekor a kezelést abba lehet hagyni, majd ismételt jelentkezésükkor újra lehet kezdeni. Perenniális allergiás rhinitis esetén folyamatos kezelés ajánlott a betegnek abban az időszakban, amíg ki van téve az allergén expozíciónak. Urticaria esetén a kezelés időtartama a panaszok típusától, időtartamától és lefolyásától függ.

Speciális betegcsoportok

Vesekárosodás

A bilasztin biztonságosságát és hatásosságát vesekárosodott gyermekek esetében még nem igazolták. Felnőttek speciális kockázati csoportjában (károsodott vesefunkciójú betegeken) végzett vizsgálatok szerint felnőtteknél nincs szükség a bilasztin dózisének módosítására (lásd 5.2 pont).

Májkárosodás

A bilasztin biztonságosságát és hatásosságát májkárosodásban szenvedő gyermekek esetében még nem igazolták. Nincsenek klinikai tapasztalatok a készítmény májkárosodásban szenvedő felnőtt és gyermekgyógyászati betegeknél történő alkalmazására. Azonban mivel a bilasztin nem metabolizálódik, és változatlan formában a vizelettel és a széklettel ürül, nem várható, hogy a májkárosodás a biztonságos szint fölé növelné a szisztémás expozíciót felnőtt betegeknél. Ezért nincs szükség az adagolás módosítására károsodott májfunkciójú felnőtt betegeknél (lásd 5.2 pont).

Az alkalmazás módja

Szájon át alkalmazandó.

A belsőleges oldat üvege gyermekbiztos záras kupakkal van ellátva, és a következőképpen kell kinyitni: nyomja le a műanyag kupakot és egyidejűleg fordítsa el az óramutató járásával ellentétes irányba.

A belsőleges oldathoz 4 ml-es beosztású (= adagonként 10 mg bilasztin kimérésére szolgáló) mérőedény van mellékelve.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Gyermekek és serdülők

A bilasztin biztonságosságát és hatékonyságát 2 éven aluli gyermekeknél még nem állapították meg, és kevés klinikai tapasztalat áll rendelkezésre 2 és 5 év közötti gyermekeken, ezért a bilasztin ebben a korcsoportban nem alkalmazható.

Mérsékelt vagy súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél a bilasztinnak P-glikoprotein gátlókkal, így pl. ketokonazollal, eritromicinnel, ciklosporinnal, ritonavirrel vagy diltiazemmel való együttadásakor megemelkedhet a bilasztin plazmaszintje, és ezért fokozódhat a bilasztin okozta mellékhatások kialakulásának kockázata. Ezért kerülendő a bilasztin P-glikoprotein gátlókkal történő együttadása mérsékelt vagy súlyos vesekárosodásban szenvedő betegek esetében.

A Lendin 2,5 mg/ml belsőleges oldatmetil-parahidroxibenzoátot (E218) és propil-parahidroxibenzoátot (E216) tartalmaz, amelyek (esetleg késleltetett) allergiás reakciókat okozhatnak.

4.5 Gyógyszerkölcsonhatások és egyéb interakciók

Interakciós vizsgálatokat csak felnőtteknél végeztek, és ezeket az alábbiakban foglaljuk össze.

Kölcsonhatás élelmiszerekkel: A táplálékbevitel jelentős mértékben, 30 %-kal csökkenti a 20 mg-os bilasztin tablettát és 20 %-kal a Lendin 2,5 mg/ml belsőleges oldatorális biohasznosulását.

Grapefruitlével való kölcsonhatás: 20 mg bilasztin és grapefruitlé egyidejű bevétele 30 %-kal csökkentette a bilasztin orális biohasznosulását. Ezt a hatást más gyümölcslevek is kiválthatják. A biohasznosulás csökkenése változó mértékű lehet, a gyümölcstől és a termék gyártójától függően. Az interakció mechanizmusa egy felvevő transzporter, az OATP1A2 gátlásán alapul, amelynek a bilasztin egy szubsztrátja (lásd 5.2 pont). Azok a gyógyszerek, amelyek az OATP1A2 szubsztrátjai vagy gátlói, mint például a ritonavir vagy a rifampicin, szintén rendelkeznek a bilasztin plazma koncentrációját csökkentő potenciállal.

Ketokonazollal vagy eritromicinnel való kölcsonhatás: Napi 1x20 mg bilasztin és 1x400 mg ketokonazol vagy 3x500 mg eritromicin egyidejű bevételekor a bilasztin AUC-je 2-szeresére, a C_{max} pedig 2-3-szorosára emelkedett. Ezek a változások az intesztinális efflux transzporterekkel való

kölcsönhatással magyarázhatóak, mivel a bilasztin a P-gp szubsztrátja, és nem metabolizálódik (lásd 5.2 pont). Ezek a változások valószínűleg nem befolyásolják sem a bilasztin, sem a ketokonazol vagy eritromicin biztonságossági profilját. Egyéb gyógyszerek, melyek a P-gp szubsztrátjai vagy inhibitorai, mint például a ciklosporin, szintén képesek növelni a bilasztin plazmakoncentrációját.

Diltiazemmal való kölcsönhatás: Napi 1x20 mg bilasztin és 1x60 mg diltiazem egyidejű bevitelkor a bilasztin C_{max} értéke 50%-kal emelkedett. Ez a változás az intesztinális efflux transzporterekkel (lásd 5.2 pont) való kölcsönhatással magyarázható, és valószínűleg nem befolyásolja a bilasztin biztonságossági profilját.

Alkohollal való kölcsönhatás: A psychomotoros teljesítmény alkohol és napi 1x20 mg bilasztin egyidejű bevitelét követően hasonló volt, mint alkohol és placebo együttléte esetén.

Lorazepammal való kölcsönhatás: 8 napos, napi 1x20 mg bilasztinnal és 1x3 mg lorazepammal történő egyidejű kezelés nem fokozta a lorazepam központi idegrendszeri depressziót okozó hatásait.

Gyermekek és serdülők

Nem végeztek interakciós vizsgálatokat gyermekeknél bilasztin belsőleges oldattal. Mivel nincs klinikai tapasztalat gyermekeknél a bilasztinnal más gyógyszerekkel, élelmiszerekkel vagy gyümölcslevekkel való kölcsönhatásaira vonatkozóan, ezért jelenleg a felnőtteknél végzett interakciós tanulmányok eredményeire kell támaszkodni a bilasztin gyermekeknek történő felírásakor.

Nincsenek klinikai adatok gyermekeknél annak megállapítására, hogy az AUC vagy a C_{max} kölcsönhatások miatt bekövetkező változásai befolyásolják-e a bilasztin biztonságossági profilját.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

Nincsenek adatok, ill. csak korlátozott klinikai tapasztalat áll rendelkezésre bilasztin alkalmazására vonatkozóan terhes nők esetén. Az állatkísérletes vizsgálatok során nem mutattak ki közvetlen vagy közvetett reprodukív toxicitást, a szülésre vagy a postnatális fejlődésre kifejtett kedvezőtlen hatásokat (lásd az 5.3 pont). Elővigyázatosságból azonban kerülendő a Lendin alkalmazása terhesség idején.

Szoptatás

Humán vonatkozásban nem vizsgálták a bilasztin anyatejbe történő kiválasztódását. A rendelkezésre álló állatkísérletes farmakokinetikai adatok szerint a bilasztin kiválasztódik az anyatejbe (lásd 5.3 pont). Eldöntendő, hogy a szoptató anyák folytassák vagy felfüggeszék a szoptatást, illetve hogy a Lendin kezelést megszakítsák vagy ne kezdjék el, figyelembe véve, hogy az adott helyzetben melyik fontosabb: a gyermek számára a szoptatás, vagy az anya számára a bilasztin szedése.

Termékenység

Nincsenek adatok, illetve csak korlátozott klinikai tapasztalat áll rendelkezésre.

A patkányokon végzett vizsgálatok nem mutattak ki semmilyen negatív hatást a termékenységre vonatkozóan (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Felnőtteken a bilasztin gépjárművezetéshez szükséges képességekre gyakorolt hatását elemző vizsgálatok alapján 20 mg bilasztinnal történő kezelés nem befolyásolja a gépjárművezetéshez szükséges képességeket. Azonban, mivel a gyógyszerre adott egyéni válasz különböző lehet, a betegeket figyelmeztetni kell, hogy ne vezessenek vagy ne kezeljenek gépeket, amíg meg nem győződnek arról, hogyan reagál szervezetük a bilasztinra.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása gyermekeknél és serdülőknél

A klinikai fejlesztés során a serdülőknél (12 -17 év közöttieken) tapasztalt mellékhatások

gyakorisága, típusa és súlyossága azonos volt a felnőtteknél megfigyelttel. A forgalomba hozatal után ebben a betegcsoportban (serdülőknél) összegyűjtött információk megerősítették a klinikai vizsgálat eredményeit.

Azoknak az allergiás rhinoconjunctivitis vagy krónikus idiopathiás urticaria miatt 10 mg bilasztinnal kezelt, 12-hetes, kontrollos klinikai vizsgálatban résztvevő (2 - 11 év közötti) gyermekeknek az aránya, akik mellékhatást jelentettek, hasonló volt a placebót kapó betegekéhez (68,5% vs. 67,5%).

A 10 mg-os bilasztinnal (szájban diszpergálódó tablettával) végzett klinikai vizsgálatok során a leggyakrabban, 291[#] (2-11 év közötti) gyermek által jelentett mellékhatások a fejfájás, allergiás conjunctivitis, rhinitis és abdominális fájdalom voltak ([#]ebből 260 gyermeket a klinikai biztonságossági vizsgálatokban, 31 gyermeket a farmakokinetikai vizsgálatokban kezeltek). Ezek a kezeléssel összefüggésbe hozható nemkívánatos események hasonló gyakorisággal fordultak elő a 249 placebót kapó betegnél is.

A gyermekeknél tapasztalt mellékhatások táblázatos összefoglalása

Az alábbi táblázat a bilasztin kezeléssel legalább potenciálisan összefüggésbe hozható és a klinikai fejlesztés során bilasztin kezelést kapó (2-11 év közötti) gyermekek több, mint 0,1% -ánál jelentett mellékhatásokat tartalmazza.

A gyakorisági kategóriák az alábbiak:

Nagyon gyakori ($\geq 1/10$)

Gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$)

Nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$)

Nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

A táblázat nem tartalmazza a ritka, nagyon ritka és ismeretlen gyakorisággal előforduló mellékhatásokat.

<i>MedDRA szerinti szervrendszer</i>		Bilasztin 10 mg (n=291)[#]	Placebo (n=249)
Gyakoriság	Mellékhatás		
Fertőző betegségek és parazita fertőzések			
Gyakori	Rhinitis	3 (1,0 %)	3 (1,2 %)
Idegrendszeri betegségek és tünetek			
Gyakori	Fejfájás	6 (2,1 %)	3 (1,2 %)
Nem gyakori	Szédülés	1 (0,3 %)	0 (0,0 %)
	Eszméletvesztés	1 (0,3 %)	0 (0,0 %)
Szembetegségek és szemészeti tünetek			
Gyakori	Allergiás conjunctivitis	4 (1,4 %)	5 (2,0 %)
Nem gyakori	Szem irritáció	1 (0,3 %)	0 (0,0 %)
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek			
Gyakori	Abdominális fájdalom / Felső abdominális fájdalom	3 (1,0 %)	3 (1,2 %)
Nem gyakori	Diarhoea	2 (0,7 %)	0 (0,0 %)
	Nausea	1 (0,3 %)	0 (0,0 %)
	Ajakduzzanat	1 (0,3 %)	0 (0,0 %)
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei			
Nem gyakori	Eczema	1 (0,3 %)	0 (0,0 %)
	Urticaria	2 (0,7 %)	2 (0,8 %)
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók			
Nem gyakori	Fáradtság érzet	2 (0,7 %)	0 (0,0 %)

[#]260 gyermek vett részt a klinikai biztonságossági vizsgálatban, 31 gyermek a farmakokinetikai vizsgálatban.

Egyes kiválasztott mellékhatások leírása gyermekeknél

Fejfájást, abdominális fájdalmat, allergiás conjunctivitist és rhinitist egyaránt észleltek a 10 mg bilasztinnal és a placebóval kezelt gyermekeknél. A gyakoriság a fejfájásra vonatkozóan: 2,1% vs. 1,2%; a hasi fájdalomra: 1,0% vs. 1,2%; az allergiás conjunctivitisre 1,4% vs. 2,0%; a rhinitisre 1,0% vs. 1,2% volt.

A biztonságossági profil összefoglalása felnőtteken és serdülőkön

A klinikai vizsgálatok során a 20 mg bilasztinnal kezelt allergiás rhinoconjunctivitisben vagy krónikus idiopátiás urticariában szenvedő betegeknek a mellékhatások előfordulási gyakorisága hasonló volt, mint a placebóval kezelt betegeknek (12,7%, illetve 12,8%).

A klinikai fejlesztés során végzett II. és III. fázisú klinikai vizsgálatokban 2525 beteget kezeltek a bilasztin különböző adagjaival, akik közül 1697 beteg kapott 20 mg bilasztint. Ezekben a vizsgálatokban 1362 beteg kapott placebo kezelést. A 20 mg bilasztinnal kezelt allergiás rhinoconjunctivitisben vagy krónikus idiopátiás urticariában szenvedő betegeken észlelt leggyakoribb mellékhatások a következők voltak: fejfájás, álmoság, szédülés és fáradtságérzet. Ezek a mellékhatások hasonló gyakorisággal fordultak elő a placebót szedő betegeknek is.

A felnőtteknél és serdülőknél tapasztalt mellékhatások táblázatos összefoglalója

Az alábbi táblázat azokat a bilasztin kezeléssel legalább potenciálisan összefüggésbe hozható mellékhatásokat tartalmazza, amelyeket a klinikai fejlesztés során a 20 mg bilasztinnal kezelt betegek (n=1697) több mint 0,1%-ánál jelentettek.

A gyakorisági kategóriák az alábbiak:

Nagyon gyakori ($\geq 1/10$)

Gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$)

Nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$)

Ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$)

Nagyon ritka ($< 1/10\ 000$),

Nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

A táblázat nem tartalmazza a ritka, nagyon ritka és ismeretlen gyakorisággal előforduló mellékhatásokat.

<i>MedDRA szerinti szervrendszer</i>		Bilasztin 20 mg N=1697	Minden bilasztinnal kezelt csoport N=2525	Placebo N=1362
Gyakoriság	Mellékhatás			
Fertőző betegségek és parazitafertőzések				
Nem gyakori	Orális herpesz fertőzés	2 (0,12%)	2 (0,08%)	0 (0,0%)
Anyagszere- és táplálkozási betegségek és tünetek				
Nem gyakori	Fokozott étvágy	10 (0,59%)	11 (0,44%)	7 (0,51%)
Pszichiátriai kórképek				
Nem gyakori	Anxietas	6 (0,35%)	8 (0,32%)	0 (0,0%)
	Insomnia	2 (0,12%)	4 (0,16%)	0 (0,0%)
Idegrendszeri betegségek és tünetek				
Gyakori	Álmoság	52 (3,06%)	82 (3,25%)	39 (2,86%)
	Fejfájás	68 (4,01%)	90 (3,56%)	46 (3,38%)
Nem gyakori	Szédülés	14 (0,83%)	23 (0,91%)	8 (0,59%)
A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei				
Nem gyakori	Tinnitus	2 (0,12%)	2 (0,08%)	0 (0,0%)
	Vertigo	3 (0,18%)	3 (0,12%)	0 (0,0%)
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek				
Nem gyakori	Jobb Tawara-szárbblokk	4 (0,24%)	5 (0,20%)	3 (0,22%)
	Sinus arrhythmia	5 (0,30%)	5 (0,20%)	1 (0,07%)

<i>MedDRA szerinti szervrendszer</i> Gyakoriság Mellékhatás		Bilasztin 20 mg N=1697	Minden bilasztinnal kezelt csoport N=2525	Placebo N=1362
	QT megnyúlás az EKG-n	9 (0,53%)	10 (0,40%)	5 (0,37%)
	Egyéb EKG eltérések	7 (0,41%)	11 (0,44%)	2 (0,15%)
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinális betegségek és tünetek				
Nem gyakori	Dyspnoe	2 (0,12%)	2 (0,08%)	0 (0,0%)
	Orr környéki discomfort érzés	2 (0,12%)	2 (0,08%)	0 (0,0%)
	Orrnyálkahártya szárazsága	3 (0,18%)	6 (0,24%)	4 (0,29%)
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek				
Nem gyakori	Gyomortáji fájdalom	11 (0,65%)	14 (0,55%)	6 (0,44%)
	Hasi fájdalom	5 (0,30%)	5 (0,20%)	4 (0,29%)
	Hányinger, émelygés	7 (0,41%)	10 (0,40%)	14 (1,03%)
	Hasi diszkomfort érzés	3 (0,18%)	4 (0,16%)	0 (0,0%)
	Hasmenés	4 (0,24%)	6 (0,24%)	3 (0,22%)
	Szájszárazság	2 (0,12%)	6 (0,24%)	5 (0,37%)
	Dyspepsia	2 (0,12%)	4 (0,16%)	4 (0,29%)
	Gastritis	4 (0,24%)	4 (0,16%)	0 (0,0%)
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei				
Nem gyakori	Pruritus	2 (0,12%)	4 (0,16%)	2 (0,15%)
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók				
Nem gyakori	Fáradtság érzet	14 (0,83%)	19 (0,75%)	18 (1,32%)
	Szomjúság	3 (0,18%)	4 (0,16%)	1 (0,07%)
	A korábbi állapot romlása	2 (0,12%)	2 (0,08%)	1 (0,07%)
	Láz	2 (0,12%)	3 (0,12%)	1 (0,07%)
	Asthenia	3 (0,18%)	4 (0,16%)	5 (0,37%)
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei				
Nem gyakori	Gamma-glutamiltranszferáz (Gamma-GT) szint emelkedés	7 (0,41%)	8 (0,32%)	2 (0,15%)
	Alanin aminotranszferáz (ALAT/GPT) szint emelkedés	5 (0,30%)	5 (0,20%)	3 (0,22%)
	Aszpartát aminotranszferáz (ASAT/GOT) szint emelkedés	3 (0,18%)	3 (0,12%)	3 (0,22%)
	Szérum kreatinin szintemelkedés	2 (0,12%)	2 (0,08%)	0 (0,0%)
	Szérum trigliceridek szintjének emelkedése	2 (0,12%)	2 (0,08%)	3 (0,22%)
	Testsúlynövekedés	8 (0,47%)	12 (0,48%)	2 (0,15%)

Gyakorisága nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg): **Palpitatio, tachycardia**, túlérzékenységi reakciók (mint az anaphylaxis, angioödéma, dyspnoe, bőrkiütés, lokalizált ödéma/helyi duzzanat és erythema) és hányás eseteit észlelték a gyógyszer forgalomba kerülését követő időszakban.

Egyes kiválasztott mellékhatások leírása felnőtteknél és serdülőknél

Aluszékonyságot (álmosságot), fejfájást, szédülést és fáradtságérzetet egyaránt észleltek a 20 mg bilasztinnal és a placebóval kezelt betegeknek. A gyakoriság az aluszékonyságra vonatkozóan: 3,06% vs. 2,86%; a fejfájásra: 4,01% vs. 3,38%; a szédülésre: 0,83% vs. 0,59%; a fáradtság érzete: 0,83% vs. 1,32% volt.

A poszt-marketing mellékhatás megfigyelés során összegyűjtött információk megerősítették a klinikai fejlesztés során megfigyelt biztonságossági profilt.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.

Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

Nincsenek túlادagolásra vonatkozó adatok gyermekeknél.

A bilasztin akut túlادagolására vonatkozó információk a gyógyszerfejlesztés során felnőtteken végzett klinikai vizsgálatok tapasztalataiból és a poszt-marketing mellékhatás megfigyelésből származnak.

A klinikai vizsgálatokban 26 egészséges felnőtt önkéntesnél a bilasztin terápiás dózisának 10-11-szeresét (220 mg egyszeri dózisban, illetve 7 napig 200 mg/nap dózisban) alkalmazva a kezelést igénylő mellékhatások gyakorisága kétszer nagyobb volt, mint placebo esetén. A leggyakoribb mellékhatások a szédülés, fejfájás és hányinger, émelygés voltak. Nem jelentettek sem súlyos mellékhatást, sem a QTc intervallum szignifikáns megnyúlását.

A poszt-marketing mellékhatás megfigyelésből származó információk összhangban vannak a klinikai vizsgálatok során jelentettekkel.

A bilasztin ismételt adagjainak (4 napon át 100 mg) a ventriculáris repolarizációra kifejtett hatását egy 30 felnőtt egészséges önkéntesen végzett "mélyreható QT/QTc keresztezett elrendezésű klinikai vizsgálat" elemzésének elbírálásakor nem volt kimutatható a QTc intervallum szignifikáns megnyúlása.

Túlادagolás esetén tüneti és támogató kezelés javasolt.

A bilasztinnak nincs specifikus antidotuma.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Szisztémás antihisztaminok; Egyéb szisztémás antihisztaminok, ATC kód: R06AX29

Hatásmechanizmus

A bilasztin egy nem-szedatív, tartós hatású hisztamin antagonist, amely szelektív perifériás H₁ receptor antagonist affinitással rendelkezik, és nem mutat affinitást a muszkarin receptorok iránt. A bilasztin egyszeri dózisa 24 órán át gátolták a hisztamin által kiváltott "wheal and flare" bőrreakciót.

Klinikai hatásosság

A bilasztin hatékonyságát vizsgálták felnőtteken és serdülőkön. A szakmai irányelvek szerint, a bilasztin felnőtteknél és serdülőknél igazolt hatékonyságát extrapolálni lehet gyermekekre is, bizonyítva, hogy a 6-11 év közötti, legalább 20 kg testsúlyú gyermekek szisztémás 10 mg bilasztin expozíciója ekvivalens felnőttek 20 mg bilasztin expozíciójával (lásd 5.2 pont). A felnőtteken és serdülőkön nyert adatok extrapolációja megfelelőnek tekinthető erre a termékre, mivel az allergiás rhinoconjunctivitis és az urticaria pathophysiológiája azonos valamennyi korcsoportban.

A szezonális és perenniális allergiás rhinoconjunctivitisben szenvedő felnőtteknél és serdülőkorúaknál végzett klinikai vizsgálatok során a 14-28 napon át naponta egyszer adagolt 20 mg bilasztin

hatékonyan bizonyult az alábbi tünetek enyhítésében: tüszögés, orrfolyás, nyálkahártya irritáció, orrdugulás, szemviszketés, könnyezés és a szem vörössége. A bilasztin 24 órán át kedvezően befolyásolta a tüneteket.

Két klinikai vizsgálatban, amelyet krónikus idiopátiás urticariában szenvedő betegek körében végeztek, a 28 napon át 20 mg dózisban adott bilasztin hatékonyan csökkentette a viszketés intenzitását és a bőrkiütések számát és méretét, valamint a betegek urticariának tulajdonítható rossz közérzetét. A betegek jobban tudtak aludni, és életminőségük is javult.

A bilasztinnal végzett klinikai vizsgálatokban nem észleltek sem klinikaikag szignifikáns QTc intervallum megnyúlást, sem egyéb cardiovascularis hatást; még 9 betegnek 7 napig napi 200 mg-ot (a terápiás dózis 10-szeresét) alkalmazva sem, vagy akkor sem, ha egyidejűleg adták P-gp inhibitorokkal, pl. ketoconazzal (24 személynek) és eritromicinnel (24 személynek). 30 egészséges önkéntes bevonásával mélyreható QT vizsgálatot is végeztek.

A kontrollos klinikai vizsgálatokban a javasolt napi egyszeri 20 mg adag mellett a bilasztin központi idegrendszeri biztonságossági profilja a placebohoz hasonló volt, és az álmoság előfordulása statisztikailag nem mutatott eltérést a placebótól. A bilasztin naponta egyszer, maximálisan 40 mg adagban alkalmazva a klinikai vizsgálatok során nem befolyásolta a pszichomotoros teljesítményt, és egy standard gépjárművezetési teszten vizsgálva nem befolyásolta a gépjárművezetési képességet. A II. és III. fázisú klinikai vizsgálatokba bevont időskorú betegeknél (≥ 65 éves) nem volt kimutatható eltérés a hatásosság és biztonságosság tekintetében a fiatalabb betegekhez viszonyítva.

Klinikai biztonságosság

Egy 12-hetes, 2-11 év közötti gyermekeken végzett kontrollos klinikai vizsgálatban (összesen 509 gyermek bevonásával, 260 fő 10 mg bilasztinnal kezelt: ebből 58 fő 2 és <6 év közötti, 105 fő 6 és <9 év közötti, és 97 fő 9 < 12 év közötti, és 249 placebóval kezelt: ebből 58 fő 2 és <6 év közötti, 95 fő 6 és <9 év közötti és 96 fő 9 és <12 év közötti), az ajánlott gyermekgyógyászati adag 10 mg naponta egyszer történő alkalmazása mellett, a bilasztin biztonságossági profilja ($n = 260$) hasonló volt a placebóval ($n = 249$) kezelt csoportéhoz: gyógyszer-mellékhatást a 10 mg bilasztinnal kezelt betegek 5,8%-ánál és a placebót kapók 8,0%-ánál jelentettek. Mind a 10 mg bilasztin, mind a placebo csoportban az aluszékonyság és szedáltság pontszámok kismértékű csökkenést mutattak a Gyermekgyógyászati Alvás Kérdőív (Paediatric Sleep Questionnaire) alapján a vizsgálat ideje alatt, a két csoport között azonban nem volt statisztikailag szignifikáns különbség. A 2-11 év közötti gyermekeknél nem volt szignifikáns különbség a QTc tekintetében a napi 10 mg bilasztint kapó csoportban a placebohoz viszonyítva. A kifejezetten allergiás rhinoconjunctivitisben vagy krónikus urticariában szenvedő gyermekek számára kifejlesztett Életminőség Kérdőív (Quality of Life) általános pontszám növekedést mutatott 12 héten át: nem volt statisztikailag szignifikáns különbség a bilasztin és a placebo-kar között. A vizsgált 509 gyermek közül 479 szenvedett allergiás rhinoconjunctivitisben, és 30 vizsgálati alanyt diagnosztizáltak krónikus urticariát. 260 gyermek kapott bilasztint, ebből 252 fő (96,9%) allergiás rhinoconjunctivitisre és 8 fő (3,1%) krónikus urticariára. 249 gyermek kapott placebót, ebből 227 (91,2%) allergiás rhinoconjunctivitisre és 22 (8,8%) krónikus urticariára.

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség eltekint a bilasztinnal a 2 éves kor alatti gyermekpopuláció minden alcsoportján végzett vizsgálatok eredményeinek benyújtási kötelezettségétől (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

A bilasztin orális alkalmazást követően gyorsan felszívódik, és kb. 1,3 óra múlva éri el a maximális plazma koncentrációt. Akkumuláció nem volt megfigyelhető. A bilasztin orális biohasznosulásának átlagos értéke 61%.

Eloszlás

In vitro és *in vivo* vizsgálatok kimutatták, hogy a bilasztin a P-gp szubsztrátja (lásd a 4.5 pontot: "kölcsonhatások ketokonazollal vagy eritromicinnel", és "kölcsonhatások diltiazemmel"), valamint az OATP szubsztrátja (lásd 4.5 pont: "kölcsonhatások grapefruitlével"). Terápiás adagok esetén a bilasztin 84-90%-ban kötődik a plazma proteinekhez.

Biotranszformáció

A bilasztin *in vitro* vizsgálatokban nem indukálta, és nem gátolta a CYP450 izoenzimek aktivitását.

Elimináció

Egészséges felnőtt önkénteseknél végzett tömeg egyensúly ("mass balance") vizsgálatban 20 mg ¹⁴C-jelzett bilasztin egyszeri adagolását követően, a bevitt dózis csaknem 95%-a változatlan formában ürült a vizelettel (28,3%) és a széklettel (66,5%), megerősítve, hogy a bilasztin emberben nem metabolizálódik jelentős mértékben. Az egészséges önkéntesek esetén a számított átlagos eliminációs felezési idő 14,5 óra volt.

Linearitás

A bilasztin lineáris farmakokinetikát mutat a vizsgált dózishatárokon belül (5-220 mg), alacsony egyéni szórással.

Károsodott vesefunkció

A bilasztin hatásait vesekárosodásban szenvedő betegeknél csak felnőtteken vizsgálták.

Egy károsodott vesefunkciójú betegek körében végzett klinikai vizsgálatban az átlagos (SD) AUC_{0-∞} az egészséges veseműködésű (GFR: > 80 ml/perc/1,73 m²) betegek 737,4 (±260,8) ng x ó/ml értékéhez viszonyítva az enyhén károsodott veseműködésű (GFR: 50-80 ml/perc/1,73 m²) betegeknél 967,4 (±140,2) ng x ó/ml-re, a mérsékelten károsodott veseműködésűeknél (GFR: 30 - <50 ml/perc/1,73 m²) 1384,2 (±263,23) ng x ó/ml-re, és a súlyosan károsodottaknál (GFR: < 30 ml/perc/1,73 m²) 1708,5 (±699,0) ng x ó/ml-re emelkedett. A bilasztin átlagos (SD) felezési ideje 9,3 ó (± 2,8) volt az egészséges veseműködésű betegeknél, 15,1 ó (± 7,7) az enyhén károsodott veseműködésűeknél, 10,5 h (± 2,3) a mérsékelten károsodottaknál, és 18,4 h (± 11,4) a súlyosan károsodottaknál.

A vizelettel történő kiválasztódás 48 -72 órát követően lényegében teljes volt valamennyi betegnél. Ezek a farmakokinetikai változások várhatóan nincsenek klinikailag releváns hatással a bilasztin biztonságossági profiljára, mivel a bilasztin plazma-szintjei a vesekárosodásban szenvedő betegeknél is a biztonságos bilasztin szinteken belül maradnak.

Károsodott májfunkció

Nem állnak rendelkezésre farmakokinetikai adatok májkárosodásban szenvedő betegeknél. A bilasztin nem metabolizálódik embernél. Mivel a vesekárosodásban szenvedő betegeken végzett vizsgálatok eredményei azt bizonyítják, hogy a renális eliminációnak döntő szerepe van a bilasztin kiválasztásában, a bilasztin eliminációjában az epével történő kiválasztás várhatóan csak csekély jelentőségű. A májfunkcióban bekövetkező változásoknak feltehetően nincs klinikailag releváns hatása a bilasztin farmakokinetikájára.

Gyermekek és serdülők

A gyermekekre vonatkozó farmakokinetikai adatok egy Fázis II. farmakokinetikai vizsgálatból származnak, amelybe 31 fő 4-11 év közötti, allergiás rhinoconjunctivitisben vagy krónikus urticariában szenvedő gyermeket vontak be, akik naponta egyszer 10 mg bilasztint kaptak, szájjal diszpergálódó tabletták formájában. Ez a gyógyszerforma a 2,5 mg bilasztint tartalmazó belsőleges oldattal egyenértékűnek bizonyult. A plazmakoncentrációs adatok farmakokinetikai modellezése azt mutatta, hogy a gyermekgyógyászati adag, a naponta egyszeri 10 mg bilasztin azonos mértékű szisztémás expozíciót eredményez, mint a 20 mg-os dózis felnőtteknél és serdülőknél, mivel az átlagos AUC érték 1014 ng * h / ml volt 6 és 11 év közötti gyermekeknél. Ezek az eredmények nagymértékben a biztonságossági határ alatt vannak, amely felnőtteknél a napi egyszeri 80 mg-os dózis alkalmazásával nyert adatokon alapul, a gyógyszer biztonságossági profiljával összhangban. Ezek az eredmények megerősítették, hogy a naponta egyszer per os alkalmazott 10 mg bilasztin megfelelő terápiás dózis választás volt a 6 és 11 év közötti, legalább 20 kg-os testsúlyú gyermekpopuláció számára.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A bilasztinnal végzett hagyományos – farmakológiai biztonságossági, ismételt dózistoxicitási, genotoxicitási, karcinogenitási – vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény nem jelent különleges veszélyt az emberre.

Reprodukciós toxicitási vizsgálatokban a bilasztin magzati hatásai (pre- és post-implantációs veszteség patkányokban, valamint a craniális csontok, a sternebrák és a végtagok tökéletlen csontosodása nyulakban) csak az anyára nézve toxikus dózisok alkalmazásakor voltak megfigyelhetőek.

A NOAEL (No Observable Adverse Effect Level, vagyis az a terhelési küszöb, melynél káros hatás még nem figyelhető meg) expozíciós szintek jóval (> 30 -szor) magasabbak a javasolt humán terápiás adag bevitelkor kialakuló expozíciónál.

Egy laktációs vizsgálatban a bilasztint kimutatták szoptató patkányok tejéből, egyetlen orális dózis (20 mg / kg) beadását követően. A bilasztin koncentráció a tejben körülbelül fele volt az anyai plazmában mért értékeknek. Nem ismert ezeknek az eredményeknek a relevanciája emberre.

Patkányoknál végzett fertilitási vizsgálatokban az orálisan adagolt bilasztin még napi 1000 mg/kg dózisban sem volt hatással a hím és a nőstény ivarszervekre. Nem befolyásolta a párzási, a termékenységi és a vemhességi indexeket.

Mint a patkányoknál végzett, a gyógyszer koncentrációját autoradiográfiával meghatározó eloszlási vizsgálatból látható, a bilasztin nem akkumulálódik a központi idegrendszerben.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Betadex, hidroxietilcellulóz, metil-parahidroxibenzoát (E218), propil-parahidroxibenzoát (E216), szukralóz, málna aroma (fő komponensek: etanol, triacetin, víz, etil-butirát, linalil-acetát), tömény (37%) vagy hígított (10%) sósav (a pH beállításához), nátrium-hidroxid (a pH beállításához), tisztított víz.

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év.

A felhasználhatóság időtartama az első felbontás után 6 hónap.

6.4 Különleges tárolási előírások

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

6.5 Csomagolás típusa és kiserelése

A Lendin 2,5 mg/ml belsőleges oldat csomagolása:

120 ml oldat barna üvegben (III-as típus), garanciazárast biztosító, LDPE betéttel ellátott, csavaros alumínium kupakkal vagy polipropilén, gyermekbiztos zárral és LDPE betéttel ellátott kupakkal lezárva. A csomagolás egy 4 ml-es osztásokkal ellátott, 15 ml-es vagy 25 ml-es adagolópooharat is tartalmaz.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Bármilyen fel nem használt gyógyszerkészítmény, illetve hulladékanyag megsemmisítését a helyi előírások szerint kell végrehajtani.

Megjegyzés: ☒ (egy kereszt)

Osztályozás: **II. csoport**

Kizárólag orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (V).

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Menarini International Operations Luxembourg S.A.
1, Avenue de la Gare, L-1611
Luxemburg

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

OGYI-T-21640/08 120 ml üveg

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2017.07.26.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: .

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA: 2019. június 07.