

## **1. A GYÓGYSZER NEVE**

Lendin 20 mg tablettá

## **2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL**

20 mg bilasztint tartalmaz tablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

## **3. GYÓGYSZERFORMA**

Tabletta.

Fehér, hosszúkás, mindkét oldalán domború, az egyik oldalán bemetszéssel ellátott tablettá (hosszúsága 10 mm, szélessége 5 mm).

A tablettán levő bemetszés csak a széttörés elősegítésére, és a lenyelés megkönnyítésére szolgál, nem arra, hogy a készítményt egyenlő adagokra ossza.

## **4. KLINIKAI JELLEMZŐK**

### **4.1 Terápiás javallatok**

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

A Lendin felnőttek és serdülők (12 évesek és 12 éven felüliek) számára javallott.

### **4.2 Adagolás és alkalmazás**

#### Adagolás

*Felnőttek és serdülők (12 évesek vagy 12 éven felüliek)*

20 mg bilasztin (1 db tablettá) naponta egyszer az allergiás (szezonális és perenniális) rhinoconjunctivitis és az urticaria tüneteinek enyhítésére.

A tablettát az étkezés vagy gyümölcslé ivása előtt egy órával, vagy két órával ezt követően kell bevenni (lásd 4.5 pont).

#### 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 az allergén expozíciónak kitett időszakban. Urticaria esetén a kezelés időtartama a panaszok típusától, időtartamától és lefolyásától függ.

#### Különleges betegcsoportok

##### Idősek

Nincs szükség az adagolás módosítására időskorú betegeknél (lásd 5.1 és 5.2 pont).

##### Vesekárosodás

Felnőttek speciális kockázati csoportjában (károsodott vesefunkciójú betegeken) végzett vizsgálatok alapján felnőtteknél nincs szükség a bilasztin dózisának módosítására (lásd 5.2 pont).

### Májkárosodás

Nincsenek klinikai tapasztalatok a készítmény májkárosodásban szenvedő felnőtt betegeknek 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 betegeknek. Ezért nincs szükség az adagolás módosítására károsodott májfunkciójú felnőtt betegeknek (lásd 5.2 pont).

### *Gyermekek*

#### - Gyermekek 6-11 éves, legalább 20 kg testsúly esetén

Naponta egyszer 10 mg bilasztin allergiás (szezonális és perenniális) rhinokonjunctivitis és csalánkiütés tüneteinek enyhítésére.

#### - 6 évnél fiatalabb 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.

A bilasztin biztonságosságát és hatásosságát vese- illetve májkárosodott gyermekek esetében még nem igazolták.

6 és 11 év közötti, legalább 20 kg testsúlyú gyermekek számára a Lendin 10 mg szájon diszpergálódó tabletta és a Lendin 2,5 mg/ml belsőleges oldat javallott.

### Az alkalmazás módja

Szájon át alkalmazandó.

A tablettát vízzel kell lenyelni. Javasolt a napi adagot egyszerre bevenni.

## **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

A bilasztin biztonságosságát és hatékonyságát 2 éven aluli gyermekeknek 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 betegeknek 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 a bilasztin P-glikoprotein gátlókkal történő együttadása kerülendő mérsékelt vagy súlyos vesekárosodásban szenvedő betegek esetében.

Ez a gyógyszer kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz filmtablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

## **4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók**

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

### Táplálékkal való kölcsönhatás:

A táplálékbevitel jelentős mértékben, 30 %-kal csökkenti a bilasztin orális biohasznosulását.

### Grapefruit-lével való kölcsönhatás:

Lendin 20 mg tabletta 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.

#### Ketokonazzal vagy eritromicinnel való kölcsönhatás:

Napi egyszer 20 mg bilasztin és napi egyszer 400 mg ketokonazol vagy napi háromszor 500 mg eritromicin egyidejű bevételekor a bilasztin AUC-je 2-szeresére, a  $C_{max}$  pedig 2-3-szorosára emelkedett. Ezek a változások az intestinales 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 egyszer 20 mg bilasztin és napi egyszer 60 mg diltiazem egyidejű bevételekor a bilasztin  $C_{max}$  értéke 50%-kal emelkedett. Ez a változás az intestinales 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 egyszer 20 mg bilasztin egyidejű bevitelét követően hasonló volt, mint alkohol és placebo együttadása esetén.

#### Lorazepámmal való kölcsönhatás:

8 napos, napi egyszer 20 mg bilasztinnal és napi egyszer 3 mg lorazepámmal történő egyidejű kezelés nem fokozta a lorazepám központi idegrendszeri depressziót okozó hatásait.

#### Gyermekek és serdülők

Interakciós vizsgálatokat csak felnőttek körében végeztek. 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 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 postnatalis fejlődésre kifejtett kedvezőtlen hatásokat (lásd 5.3 pont). Elővigyázatosságból azonban kerülendő a Lendin alkalmazása terhesség idején.

#### Szoptatás

A bilasztin tejbe történő kiválasztását humán egyedekben nem vizsgálták. A rendelkezésre álló, állatkísérletek során kapott farmakokinetikai adatok a bilasztin kiválasztódását igazolták az anyatejbe (lásd 5.3 pont). A szoptatás abbahagyására/felfüggesztésére vagy a Lendin alkalmazásának abbahagyására /felfüggesztésére vonatkozó döntéséhez figyelembe kell venni a szoptatás előnyét a gyermekekre nézve, valamint a bilasztin-terápia előnyét az anyára nézve.

#### 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 a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

Egy felnőtteken végzett, a bilasztin gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre gyakorolt hatását elemző vizsgálatban a bilasztin 20 mg tablettával történő kezelés nem befolyásolta a

gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez 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 felnőtt és serdülőkorú betegeknél*

A klinikai vizsgálatok során a 20 mg bilasztinnal kezelt allergiás rhinoconjunctivitisben vagy krónikus idiopathiás urticariában szenvedő felnőtt és serdülőkorú betegeken a nemkívánatos hatások előfordulási gyakorisága hasonló volt, mint a placebóval kezelt betegeken (12,7%, illetve 12,8%).

A klinikai fejlesztés során végzett II. és III. fázisú klinikai vizsgálatokban 2525 felnőtt vagy serdülőkorú beteget kezelték 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 idiopathiás urticariában szenvedő felnőtteken vagy serdülőkorúknál észlelt leggyakoribb mellékhatások a következők voltak: fejfájás, álmoság, szédülés és fáradtságérzet. Ezek a mellékhatások hasonló gyakorisággal fordultak elő a placebót szedő betegeknél is.

##### *A mellékhatások táblázatos összefoglalója felnőtt és serdülőkorú betegeken*

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.

##### *MedDRA szerinti gyakorisági kategóriák:*

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 gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

Az alábbi táblázat nem tartalmazza a ritka, nagyon ritka és ismeretlen gyakorisággal előforduló mellékhatásokat:

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

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

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

Egyes kiválasztott mellékhatások leírása felnőtteknél és serdülőknél

Álmoságot, fejfájást, szédülést és fáradtságérzetet egyaránt észlelték a 20 mg bilasztinnal és a placebóval kezelt betegeknek. A gyakoriság az álmoságra vonatkozóan: 3,06 % vs. 2,86%, a fejfájásra vonatkozóan: 4,01% vs. 3,38%; a szédülésre: 0,83% vs. 0,59%, és a fáradtságérzetre: 0,83% vs. 1,32% volt.

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

A biztonságossági profil összefoglalása gyermekeknél és serdülőknél

A klinikai fejlesztés során a (12 - 17 éves) serdülőknél észlelt mellékhatások gyakorisága, típusa és súlyossága a felnőtteknél tapasztaltakkal azonos volt. Az ebben a betegcsoportban (serdülőknél) a poszt-marketing mellékhatás megfigyelés során összegyűjtött információk megerősítik a klinikai vizsgálatok megállapításait.

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, akiknél 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 éves) gyermek által jelentett mellékhatások a fejfájás, allergiás conjunctivitis, rhinitis és abdominalis fájdalom voltak (#ebből 260 gyermeket a klinikai biztonságossági vizsgálatokban, 31 gyermeket a farmakokinetikai vizsgálatokban kezelték). 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 gyakoriság 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>		<b>Bilasztin 10 mg (n=291)<sup>#</sup></b>	<b>Placebo (n=249)</b>
<b>Gyakoriság</b>	<b>Mellékhatás</b>		
<b>Fertőző betegségek és parazita-fertőzések</b>			
Gyakori	Rhinitis	3 (1,0 %)	3 (1,2 %)
<b>Idegrendszeri betegségek és tünetek</b>			
Gyakori	Fejfájás	6 (2,1 %)	3 (1,2 %)
Nem gyakori	Szédülés	1 (0,3 %)	0 (0,0 %)
	Eszméletvesztés	1 (0,3 %)	0 (0,0 %)
<b>Szembetegségek és szemészeti tünetek</b>			
Gyakori	Allergiás conjunctivitis	4 (1,4 %)	5 (2,0 %)
Nem gyakori	Szem irritáció	1 (0,3 %)	0 (0,0 %)
<b>Emésztőrendszeri betegségek és tünetek</b>			
Gyakori	Abdominalis fájdalom / Felső abdominalis fájdalom	3 (1,0 %)	3 (1,2 %)

Nem gyakori	Diarrhoea	2 (0,7 %)	0 (0,0 %)
	Nausea	1 (0,3 %)	0 (0,0 %)
	Ajakduzzanat	1 (0,3 %)	0 (0,0 %)
<b>A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei</b>			
Nem gyakori	Eczema	1 (0,3 %)	0 (0,0 %)
	Urticaria	2 (0,7 %)	2 (0,8 %)
<b>Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók</b>			
Nem gyakori	Fáradtságérzet	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, abdominalis 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.

#### 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**

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

A klinikai vizsgálatokban 26 egészséges önkéntesnél a bilasztin terápiás dózisének 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 egészséges felnőtt önkéntesen végzett "mélyreható QT/QTc keresztezett elrendezésű klinikai vizsgálat" elemzésének elbírálásakor nem volt kimutatható a QTc intervallum szignifikáns megnyúlása.

Nincsenek túladagolásra vonatkozó adatok gyermekeknél.

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: R06A X29

#### Hatásmechanizmus

A bilasztin egy nem-szedatív, tartós hatású hisztamin antagonist, amely szelektív perifériás H<sub>1</sub> 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 és biztonságosság

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 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 idiopathiás 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 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. ketokonazzal (24 személynek) és eritromicinnel (24 személynek). A 30 egészséges önkéntes bevonásával végzett mélyreható QT vizsgálatok is negatív eredménnyel jártak.

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 ( $\geq 65$  éves) nem volt kimutatható eltérés a hatásosság és biztonságosság tekintetében a fiatalabb betegekhez viszonyítva. A forgalomba hozatal után végzett vizsgálatban 146 időskorú beteg esetében nem volt kimutatható eltérés a biztonságossági profil tekintetében a fiatalabb betegekhez viszonyítva.

### *Gyermekek és serdülők*

Serdülőket (12 - 17 év közöttieket) vontak be a klinikai fejlesztés folyamatába. A klinikai vizsgálatok során 128 serdülő kapott bilasztint (81 serdülő allergiás rhinoconjunctivitisben végzett kettős vak vizsgálatban). További 116 serdülőt véletlenszerűen választottak be az aktív komparátort vagy a placebót kapó csoportokba. Nem találtak különbséget a felnőttek és serdülők között hatékonyság és biztonságosság tekintetében.

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 serdülőkön nyert adatok extrapolációja megfelelőnek tekinthető erre a termékre, mivel az allergiás rhinoconjunctivitis és az urticaria patofiziológiája azonos valamennyi korcsoportban.

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.



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: kölcsönhatások ketokonazollal, eritromicinnel és diltiazemmel), valamint az OATP szubsztrátja (lásd a 4.5 pontot: kölcsönhatások grapefruit-lével). A bilasztin nem szubsztrátja a BCRP transzporternek vagy a renális OCT2, OAT1 és OAT3 transzportereknek. Az *in vitro* vizsgálatok alapján nem várható, hogy a bilasztin gátolja a következő transzportereket a szisztémás keringésben: P-gp, MRP2, BCRP, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, OATP2B1, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2 és Ntcp, mivel csak enyhe gátlás volt kimutatható a P-gp-re, az OATP2B1-re és az OCT1-re, becslés  $IC_{50} \geq 300 \mu M$  mellett, mely sokkal magasabb, mint a számolt klinikai plazma  $C_{max}$ , és ezért ezek az interakciók klinikailag nem relevánsak. Ugyanakkor ezen eredmények alapján a bilasztin egyéb, az intestinalis mucosában jelenlévő transzporterekre, mint pl. a P-gp-re kifejtett gátló hatását nem lehet kizárni. 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  $^{14}C$ -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.

### Vesekárosodás

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

### Májkárosodás

Nem állnak rendelkezésre farmakokinetikai adatok májkárosodásban szenvedő betegeknél. A bilasztin nem metabolizálódik embernél. Mivel a vesekárosodásban szenvedő ott 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.

### *Idősek*

Csak korlátozott számú farmakokinetikai adat áll rendelkezésre 65 éven felüli betegek esetén. Nem voltak megfigyelhetők statisztikailag szignifikáns eltérések a bilasztin farmakokinetikájában a 65 év feletti időskorúaknál a 18-35 év közötti felnőtt populációhoz viszonyítva.

### *Gyermekek és serdülők*

Serdülők (12 - 17 éves) vonatkozó farmakokinetikai adatok nem állnak rendelkezésre, mivel erre a termékre a felnőtt adatokból történő extrapolációt megfelelőnek ítélték.

A gyermekekre vonatkozó farmakokinetikai adatok egy II fázisú 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. 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 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 bevitelkor kialakuló expozíciónál.

Egy szoptatási tanulmányban bilasztint azonosítottak laktáló patkányok tejében, egyszeri (20 mg/kg) orális adminisztráció után. A tejben lévő bilasztin koncentrációja megközelítőleg az anyai plazmában lévő fele volt. Ezen eredmények relevanciája humán esetekben nem ismert.

Patkányokon végzett fertilitási vizsgálatokban az orálisan adagolt bilasztin még napi 1000 mg/kg adagban sem gyakorolt hatást a hím és a nőstény ivarszervekre. Nem befolyásolta a párzási, a termékenységi és a vemhességi indexeket.

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

## **6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK**

### **6.1 Segédanyagok felsorolása**

Mikrokristályos cellulóz  
"A" típusú karboxilkeményítő-nátrium (burgonyából)  
Vízmentes kolloid szilícium-dioxid  
Magnézium-sztearát.

### **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**

A készítmény az alábbi két részből álló buboréksomagolásban van csomagolva:

1. Orientált poliamidból (a lemez külső oldala), valamint alumíniumból és PVC-ből (a lemez belső oldala) álló laminált lemez.
2. Alumíniumfólia.

Az alumíniumfóliát egy hőérzékeny lakkal (PVC-PVAC kopolimer és butil-metakrilát gyanták) forrasztják a laminált lemezhez a formázást és a tabletták betöltését követően.

Minden egyes buboréksomagolás 10 db tablettát tartalmaz.

Tabletták laminált OPA/Al/PVC//Al buboréksomagolásban, dobozban.

10 db, 20 db és 30 db tableta 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 készítmény, illetve hulladékanyag megsemmisítését a helyi előírások szerint kell végrehajtani.

**Megjegyzés:** ✕ (egy keresztes)

**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-21640/01	buboréksomagolásban	10x
OGYI-T-21640/02	buboréksomagolásban	20x
OGYI-T-21640/03	buboréksomagolásban	30x

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

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2011. február 24.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2015. november 3.

### **10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA**

2021.03.23.

## 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.

#### *Különleges 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 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 tablettát szájba helyezés után gyorsan szétesik 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.

Ez a gyógyszer kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz filmtablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

## **4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók**

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

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

Grapefruitlével való kölsönhatás: 20 mg bilasztin és grapefruitlé egyidejű bevitele 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 kölsönhatás: Napi 1x20 mg bilasztin és 1x400 mg ketokonazol vagy 3x500 mg eritromicin egyidejű bevitelkor 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 együttlátása 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 bilasztinnal 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 éves) 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<sup>#</sup> (2-11 éves) gyermek által jelentett mellékhatások a fejfájás, allergiás conjunctivitis, rhinitis és abdominális fájdalom voltak (<sup>#</sup>ebből 260 gyermeket a klinikai biztonságossági vizsgálatokban, 31 gyermeket a farmakokinetikai vizsgálatokban kezelték). 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 gyakoriság 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>		<b>Bilasztin 10 mg (n=291)<sup>#</sup></b>	<b>Placebo (n=249)</b>
<b>Gyakoriság</b>	<b>Mellékhatás</b>		
<b>Fertőző betegségek és parazita fertőzések</b>			
Gyakori	Rhinitis	3 (1,0 %)	3 (1,2 %)
<b>Idegrendszeri betegségek és tünetek</b>			
Gyakori	Fejfájás	6 (2,1 %)	3 (1,2 %)
Nem gyakori	Szédülés	1 (0,3 %)	0 (0,0 %)
	Eszméletvesztés	1 (0,3 %)	0 (0,0 %)
<b>Szembetegségek és szemészeti tünetek</b>			
Gyakori	Allergiás conjunctivitis	4 (1,4 %)	5 (2,0 %)
Nem gyakori	Szem irritáció	1 (0,3 %)	0 (0,0 %)
<b>Emésztőrendszeri betegségek és tünetek</b>			
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 %)
<b>A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei</b>			
Nem gyakori	Eczema	1 (0,3 %)	0 (0,0 %)
	Urticaria	2 (0,7 %)	2 (0,8 %)
<b>Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók</b>			
Nem gyakori	Fáradtság érzet	2 (0,7 %)	0 (0,0 %)

<sup>#</sup>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 gyakoriság 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			
<b>Fertőző betegségek és parazitafertőzések</b>				
Nem gyakori	Orális herpesz fertőzés	2 (0,12%)	2 (0,08%)	0 (0,0%)
<b>Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek</b>				
Nem gyakori	Fokozott étvágy	10 (0,59%)	11 (0,44%)	7 (0,51%)
<b>Pszichiátriai kórképek</b>				
Nem gyakori	Anxietas	6 (0,35%)	8 (0,32%)	0 (0,0%)
	Insomnia	2 (0,12%)	4 (0,16%)	0 (0,0%)
<b>Idegrendszeri betegségek és tünetek</b>				
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%)
<b>A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei</b>				



<i>MedDRA szerinti szervrendszer</i> Gyakoriság Mellékhatás		<b>Bilasztin 20 mg N=1697</b>	<b>Minden bilasztinnal kezelt csoport N=2525</b>	<b>Placebo N=1362</b>
Nem gyakori	Tinnitus	2 (0,12%)	2 (0,08%)	0 (0,0%)
	Vertigo	3 (0,18%)	3 (0,12%)	0 (0,0%)
<b>Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek</b>				
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%)
<b>Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinális betegségek és tünetek</b>				
Nem gyakori	Dyspnoe	2 (0,12%)	2 (0,08%)	0 (0,0%)
	Orr környéki diszkomfort érzés	2 (0,12%)	2 (0,08%)	0 (0,0%)
	Orrnyálkahártya szárazsága	3 (0,18%)	6 (0,24%)	4 (0,29%)
<b>Emésztőrendszeri betegségek és tünetek</b>				
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%)
<b>A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei</b>				
Nem gyakori	Pruritus	2 (0,12%)	4 (0,16%)	2 (0,15%)
<b>Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók</b>				
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%)
<b>Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei</b>				
Nem gyakori	Gamma-glutamiltranszferáz (Gamma-GT)-szint emelkedés	7 (0,41%)	8 (0,32%)	2 (0,15%)
	Alanin aminotranszferáz (GPT/ALAT)-szint emelkedés	5 (0,30%)	5 (0,20%)	3 (0,22%)
	Aszpartát aminotranszferáz (GOT/ASAT)-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> Gyakoriság Mellékhatás		Bilasztin 20 mg N=1697	Minden bilasztinnal kezelt csoport N=2525	Placebo N=1362
	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 (álmasságot), fejfájást, szédülést és fáradtságérzetet egyaránt észlelték 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 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 gyermekeknek.

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 H<sub>1</sub> 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 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 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 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 4.5 pont: "kölcsonhatások ketokonazzal 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 <sup>14</sup>C-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.

### Vesekárosodás

A bilasztin hatásait vesekárosodásban szenvedő betegeknél csak felnőtteken vizsgálták.

Egy károsodott vesefunkciójú betegek körében végzett klinikai vizsgálatban az átlagos (SD) AUC<sub>0-∞</sub> az egészséges veseműködésű (GFR: > 80 ml/perc/1,73 m<sup>2</sup>) betegek 737,4 (±260,8) ng x ó/ml értékéhez viszonyítva az enyhén károsodott veseműködésű (GFR: 50-80 ml/perc/1,73 m<sup>2</sup>) betegeknél 967,4 (±140,2) ng x ó/ml-re, a mérsékelten károsodott veseműködésűeknél (GFR: 30 - <50 ml/perc/1,73 m<sup>2</sup>) 1384,2 (±263,23) ng x ó/ml-re, és a súlyosan károsodottaknál (GFR: < 30 ml/perc/1,73 m<sup>2</sup>) 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.

### Májkárosodás

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 II fázisú 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**

2021.03.23.

## 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, 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 tabletták 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.

#### *Különleges 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. Ez a gyógyszer kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz filmtablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

### **4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók**

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

Kölsönhatás 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 kölsönhatás: 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 kölsönhatás: 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<sup>#</sup> (2-11 év közötti) gyermek által jelentett mellékhatások a fejfájás, allergiás conjunctivitis, rhinitis és abdominális fájdalom voltak (<sup>#</sup>ebből 260 gyermeket a klinikai biztonságossági vizsgálatokban, 31 gyermeket a farmakokinetikai vizsgálatokban kezelték). 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 gyakoriság 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>		<b>Bilasztin 10 mg (n=291)<sup>#</sup></b>	<b>Placebo (n=249)</b>
<b>Gyakoriság</b>	<b>Mellékhatás</b>		
<b>Fertőző betegségek és parazita fertőzések</b>			
Gyakori	Rhinitis	3 (1,0 %)	3 (1,2 %)
<b>Idegrendszeri betegségek és tünetek</b>			
Gyakori	Fejfájás	6 (2,1 %)	3 (1,2 %)
Nem gyakori	Szédülés	1 (0,3 %)	0 (0,0 %)
	Eszméletvesztés	1 (0,3 %)	0 (0,0 %)
<b>Szembetegségek és szemészeti tünetek</b>			
Gyakori	Allergiás conjunctivitis	4 (1,4 %)	5 (2,0 %)
Nem gyakori	Szem irritáció	1 (0,3 %)	0 (0,0 %)
<b>Emésztőrendszeri betegségek és tünetek</b>			
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 %)
<b>A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei</b>			
Nem gyakori	Eczema	1 (0,3 %)	0 (0,0 %)
	Urticaria	2 (0,7 %)	2 (0,8 %)
<b>Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók</b>			
Nem gyakori	Fáradtság érzet	2 (0,7 %)	0 (0,0 %)

<sup>#</sup>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 gyakoriság 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>		<b>Bilasztin 20 mg N=1697</b>	<b>Minden bilasztinnal kezelt csoport N=2525</b>	<b>Placebo N=1362</b>
<b>Gyakoriság</b>	<b>Mellékhatás</b>			
<b>Fertőző betegségek és parazitafertőzések</b>				
Nem gyakori	Orális herpesz fertőzés	2 (0,12%)	2 (0,08%)	0 (0,0%)
<b>Anyagszere- és táplálkozási betegségek és tünetek</b>				
Nem gyakori	Fokozott étvágy	10 (0,59%)	11 (0,44%)	7 (0,51%)
<b>Pszichiátriai kórképek</b>				
Nem gyakori	Anxietas	6 (0,35%)	8 (0,32%)	0 (0,0%)
	Insomnia	2 (0,12%)	4 (0,16%)	0 (0,0%)
<b>Idegrendszeri betegségek és tünetek</b>				
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%)
<b>A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei</b>				
Nem gyakori	Tinnitus	2 (0,12%)	2 (0,08%)	0 (0,0%)
	Vertigo	3 (0,18%)	3 (0,12%)	0 (0,0%)
<b>Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek</b>				
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		<b>Bilasztin 20 mg N=1697</b>	<b>Minden bilasztinnal kezelt csoport N=2525</b>	<b>Placebo N=1362</b>
	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%)
<b>Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinális betegségek és tünetek</b>				
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%)
<b>Emésztőrendszeri betegségek és tünetek</b>				
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%)
<b>A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei</b>				
Nem gyakori	Pruritus	2 (0,12%)	4 (0,16%)	2 (0,15%)
<b>Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók</b>				
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%)
<b>Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei</b>				
Nem gyakori	Gamma-glutamiltranszferáz (Gamma-GT) szint emelkedés	7 (0,41%)	8 (0,32%)	2 (0,15%)
	Alanin aminotranszferáz (GPT)/ALAT)-szint emelkedés	5 (0,30%)	5 (0,20%)	3 (0,22%)
	Aszpartát aminotranszferáz (GOT/ASAT)-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

Aluszékonytságot (álmosságot), fejfájást, szédülést és fáradtságérzetet egyaránt észleltek a 20 mg bilasztinnal és a placebóval kezelt betegeknek. A gyakoriság az aluszékonytságra 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 Túlادagolás**

Nincsenek túlادagolásra vonatkozó adatok gyermekeknek.

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 H<sub>1</sub> 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 kontrollós 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 ( $\geq 65$  éves) nem volt kimutatható eltérés a hatásosság és biztonságosság tekintetében a fiatalabb betegekhez viszonyítva.

#### Klinikai biztonságosság

Egy 12-hetes, 2-11 év közötti gyermekekkel végzett kontrollós 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 placeboval ( $n = 249$ ) 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 ketokonazzal 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 <sup>14</sup>C-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.

#### Vesekárosodás

A bilasztin hatásait vesekárosodásban szenvedő betegeknél csak felnőtteken vizsgálták.

Egy károsodott vesefunkciójú betegek körében végzett klinikai vizsgálatban az átlagos (SD) AUC<sub>0-∞</sub> az egészséges veseműködésű (GFR: > 80 ml/perc/1,73 m<sup>2</sup>) betegek 737,4 (±260,8) ng x ó/ml értékéhez viszonyítva az enyhén károsodott veseműködésű (GFR: 50-80 ml/perc/1,73 m<sup>2</sup>) betegeknél 967,4 (±140,2) ng x ó/ml-re, a mérsékelten károsodott veseműködésűeknél (GFR: 30 - <50 ml/perc/1,73 m<sup>2</sup>) 1384,2 (±263,23) ng x ó/ml-re, és a súlyosan károsodottaknál (GFR: < 30 ml/perc/1,73 m<sup>2</sup>) 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.

#### Májkárosodás

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 II. fázisú 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 tablettá 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 dózisek 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**

2021.03.23.