

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

BİLASBİL 2,5 mg/mL oral çözelti

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her 1 mL'lik oral çözelti 2,5 mg bilastin içerir.

Yardımcı madde(ler):

Metil parahidroksibenzoat	1 mg
Propil parahidroksibenzoat	0,2 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Oral çözelti

Berrak, renksiz, hafif viskoz sulu çözelti

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

BİLASBİL;

Vücut ağırlığı en az 20 kg olan 6-11 yaş arası çocuklardaki alerjik rinokonjonktivit (mevsimsel ve perennial) ve ürtikerin semptomatik tedavisinde endikedir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Pediyatrik hastalar

- Vücut ağırlığı en az 20 kg olan 6 ila 11 yaş arası çocuklarda:

Alerjik rinokonjonktivit (mevsimsel alerjik rinit ve perennial alerjik rinit) ve ürtiker semptomlarının giderilmesi için günde bir kez 10 mg bilastin (4 mL oral çözelti)

- 6 yaşından küçük ve 20 kg'ın altındaki çocuklarda:

Mevcut veriler bölüm 4.4, 4.8, 5.1 ve 5.2' de açıklanmıştır ancak bir pozoloji önerisi yapılamamaktadır. Bu nedenle bilastin bu yaş grubunda kullanılmamalıdır.

Alerjik rinokonjonktivit için tedavi alerjenlere maruz kalınan süre ile sınırlı olmalıdır.

Mevsimsel alerjik rinitte semptomlar düzeldikten sonra tedavi kesilebilir ve tekrar ortaya çıktığında yeniden başlanabilir. Perennial alerjik rinitte, hastalara alerjene maruz kalma dönemleri boyunca tedaviye devam edilmesi önerilebilir.

Ürtiker için tedavi süresi şikayetlerin tipine, süresine ve seyrine bağlıdır.



Uygulama şekli:

Ağızdan alınır.

Oral çözelti, dozaj için 4 mL (doz başına 10 mg bilastin) işaretli bir ölçekli şırınga ile birlikte verilir.

BİLASBİL, yiyecek veya meyve suyu alımından bir saat önce veya iki saat sonra alınmalıdır (bk. Bölüm 4.5).

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**Böbrek yetmezliği:**

Bilastinin böbrek yetmezliği olan çocuklarda güvenliliği ve etkililiği belirlenmemiştir. Özel risk gruplarındaki yetişkinlerde (böbrek yetmezliği olan hastalar) yapılan çalışmalar, yetişkinlerde bilastin dozunun ayarlanmasının gerekli olmadığını göstermektedir (bk. Bölüm 5.2).

Karaciğer yetmezliği:

Bilastinin karaciğer yetmezliği olan çocuklarda güvenliliği ve etkililiği belirlenmemiştir. Karaciğer yetmezliği olan hem yetişkin hem de pediatrik hastalarda klinik deneyim yoktur.

Bununla birlikte, bilastin metabolize olmadığından, idrar ve feçeste değişmeden elimine edildiğinden, hepatik bozukluğun yetişkin hastalardaki sistemik maruziyeti güvenlilik sınırının üzerine çıkarması beklenmez. Bu nedenle, karaciğer yetmezliği olan yetişkin hastalarda dozaj ayarlaması gerekmez (bk. Bölüm 5.2).

Pediyatrik popülasyon:

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi bölümünde belirtildiği şekilde uygulanır.

12 yaş üstü adolesanlar ile erişkin popülasyon:

12 yaş üstü adolesanlar ve erişkinlerde önerilen günlük doz uygun olan diğer farmasötik şekillerdeki 20 mg bilastindir.

Geriatrik popülasyon:

Yaşlı hastalarda herhangi bir dozaj ayarlaması gerekmemektedir. 65 yaş üzerindeki hastalarla ilgili yeterli deneyim bulunmamaktadır.

4.3 Kontrendikasyonlar

Etkin maddeye veya Bölüm 6.1'de listelenen yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olanlarda kullanılmamalıdır.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Bilastinin 2 yaşın altındaki çocuklarda etkililiği ve güvenliliği belirlenmemiştir, 2 ila 5 yaş arası çocuklarda çok az klinik deneyim vardır, bu nedenle bilastin bu yaş gruplarında kullanılmamalıdır.

Orta veya şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda bilastinin ketokonazol, eritromisin, siklosporin, ritonavir veya diltiazem gibi P-glikoprotein inhibitörleri ile birlikte uygulanması bilastinin plazmatik düzeylerini artırabilir ve dolayısıyla bilastinin advers etki riskini artırabilir. Bu nedenle, orta veya şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda bilastin ve P-glikoprotein inhibitörlerinin birlikte uygulanmasından kaçınılmalıdır.



Metil parahidroksibenzoat (E218) ve propil parahidroksibenzoat (E216) alerjik reaksiyonlara (muhtemelen gecikmiş) neden olabilir.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşim ve diğer etkileşim şekilleri

Etkileşim çalışmaları sadece yetişkinlerde gerçekleştirilmiştir ve aşağıda özetlenmiştir.

Gıda ile etkileşim: Yiyecekler, bilastin 20 mg tabletlerin oral biyoyararlanımını %30 ve bilastin 2,5 mg/mL oral çözeltinin oral biyoyararlanımını %20 oranında azaltır.

Greyfurt suyu ile etkileşim: bilastin 20 mg ve greyfurt suyunun birlikte alınması bilastin biyoyararlanımını %30 oranında azaltmıştır. Bu etki diğer meyve suları için de geçerli olabilir. Biyoyararlanımdaki azalmanın derecesi üreticiler ve meyveler arasında farklılık gösterebilir. Bu etkileşimin mekanizması, bilastinin bir substrat olduğu bir alım taşıyıcısı olan OATP1A2'nin inhibisyonudur (bk. Bölüm 5.2). Ritonavir veya rifampisin gibi OATP1A2'nin substratı veya inhibitörü olan tıbbi ürünler de aynı şekilde bilastinin plazma konsantrasyonlarını azaltma potansiyeline sahip olabilir.

Ketokonazol veya eritromisin ile etkileşim: Günde 20 mg bilastin ve günde 400 mg ketokonazol veya günde 500 mg eritromisinin birlikte alınması bilastin EAA'sını 2 kat ve C_{maks} 'ını 2-3 kat artırmıştır. Bu değişiklikler, bilastin P-gp için bir substrat olduğundan ve metabolize olmadığından, intestinal efluks taşıyıcıları ile etkileşim ile açıklanabilir (bk. Bölüm 5.2). Bu değişiklikler sırasıyla bilastin ve ketokonazol veya eritromisinin güvenlik profilini etkilemiyor gibi görünmektedir. Siklosporin gibi P-gp substratı veya inhibitörü olan diğer tıbbi ürünler de aynı şekilde bilastinin plazma konsantrasyonlarını artırma potansiyeline sahip olabilir.

Diltiazem ile etkileşim: Günde 20 mg bilastin 20 mg ve günde 60 mg diltiazemin birlikte alınması bilastinin C_{maks} değerini %50 artırmıştır. Bu etki intestinal efluks taşıyıcıları ile etkileşim ile açıklanabilir (bk. Bölüm 5.2) ve bilastinin güvenlik profilini etkilemiyor gibi görünmektedir.

Alkol ile etkileşim: Alkol ve günde 20 mg bilastinin birlikte alınımından sonra psikomotor performans, alkol ve plasebo alınımından sonra gözlenene benzer olmuştur.

Lorazepam ile etkileşim: Günde 20 mg bilastin ve günde 3 mg lorazepamın 8 gün boyunca birlikte alınması lorazepamın depresan MSS etkilerini güçlendirmemiştir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Özel popülasyonlara ilişkin yeterli veri bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon:

Çocuklarda bilastin oral çözelti ile herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır. Çocuklarda bilastinin diğer tıbbi ürünler, gıda veya meyve suları ile etkileşimine ilişkin klinik deneyim olmadığından, çocuklara bilastin reçete edilirken yetişkin etkileşim çalışmalarında elde edilen sonuçlar dikkate alınmalıdır. Çocuklarda, etkileşimler nedeniyle EAA veya C_{maks} 'ta meydana gelen değişikliklerin, bilastinin güvenlik profilini etkileyip etkilemediğini belirtecek klinik veri bulunmamaktadır.



4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye:

Gebelik kategorisi B

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon):

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

Gebelik dönemi:

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

Hayvan çalışmalarında üreme toksisitesi, doğum ve postnatal gelişim bakımından doğrudan veya dolaylı herhangi bir zararlı etki gösterilmemiştir (bk. Bölüm 5.3). Önleme yönelik bir tedbir olarak, hamilelikte BİLASEBİL kullanımından kaçınılması tercih edilmektedir.

Laktasyon dönemi:

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

Üreme yeteneği/Fertilite:

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

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Bilastinin araç kullanma üzerindeki etkilerinin ortaya konması amacıyla yapılan bir çalışmada 20 mg bilastin tedavisinin araç kullanma performansını etkilemediği ortaya konmuştur. Bununla birlikte, hastalar çok nadir olmak üzere sersemlik hissi gelişebildiği ve bu durumun araç veya makine kullanma yeteneklerini etkileyebildiği konusunda bilgilendirilmelidir.

4.8 İstenmeyen etkiler

Pediyatrik popülasyonda güvenlik profilinin özeti

Klinik geliştirme sırasında adolesanlardaki (12-17 yaş arası) advers reaksiyonların sıklığı, tipi ve şiddeti yetişkinlerde gözlenenlerle aynı olmuştur. Pazarlama sonrası gözetim sırasında bu popülasyonda (adolesanlar) toplanan bilgiler klinik çalışma bulgularını doğrulamıştır.

12 haftalık kontrollü bir klinik çalışmada alerjik rinokonjonktivit veya kronik idiyopatik ürtiker için 10 mg bilastin ile tedaviden sonra advers olay bildirilen çocukların (2-11 yaş) yüzdesi, plasebo alan gruptaki yüzde ile karşılaştırılabilir düzeydeydi. (%68,5'e karşı %67,5).

Klinik çalışmalar sırasında 10 mg bilastin (ağızda eriyen tablet formülasyonu) alan 291 çocuk (2-11 yaş) tarafından en sık bildirilen advers olaylar (klinik güvenlik çalışmasında maruz kalan 260 çocuk, farmakokinetik çalışmada maruz kalan 31 çocuk) baş ağrısı, alerjik konjonktivit, rinit ve karın ağrısı olmuştur. Bu advers olaylar plasebo alan 249 hastadaki ile karşılaştırılabilir sıklıkta meydana gelmiştir.



Pediyatrik popülasyondaki advers reaksiyonların tablolatırılmış özetı

Klinik geliştirme sırasında bilastin alan çocukların (2-11 yaş) %0,1'inden fazlasında bildirilen ve bilastin ile en az olası ilişkisi bulunan advers olaylar aşığıda tablo olarak verilmektedir.

İstenmeyen etkiler aşığıdaki sıklık derecesine göre belirtilmiştir:

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

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

Sistem Organ Sınıfı		Bilastin 10 mg (n: 291) [#]	Plasebo (n: 249)
Advers reaksiyon	Sıklık		
Enfeksiyon ve enfestasyonlar			
Rinit	Yaygın	3 (%1)	3 (%1,2)
Sinir sistemi hastalıkları			
Baş ağrısı	Yaygın	6 (%2,1)	3 (%1,2)
Baş dönmesi	Yaygın olmayan	1 (%0,3)	0 (%0)
Bilinç kaybı		1 (%0,3)	0 (%0)
Göz hastalıkları			
Alerjik konjonktivit	Yaygın	4 (%1,4)	5 (%2)
Gözde tahriş	Yaygın olmayan	1 (%0,3)	0 (%0)
Gastrointestinal hastalıklar			
Abdominal ağrı/ üst abdominal ağrı	Yaygın	3 (%1)	3 (%1,2)
Diyare	Yaygın olmayan	2 (%0,7)	0 (%0)
Bulantı		1 (%0,3)	0 (%0)
Dudak şişmesi		1 (%0,3)	0 (%0)
Deri ve deri altı doku hastalıkları			
Egzama	Yaygın olmayan	1 (%0,3)	0 (%0)
Ürtiker		2 (%0,7)	2 (%0,8)
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar			
Yorgunluk	Yaygın olmayan	2 (%0,7)	0 (%0)

[#] klinik güvenlik çalışmasında maruz kalan 260 çocuk, farmakokinetik çalışmada maruz kalan 31 çocuk

Pediyatrik popülasyondaki seçilmiş advers reaksiyonların tanımlanması

Baş ağrısı, karın ağrısı, alerjik konjonktivit ve rinit hem 10 mg bilastin hem de plasebo ile tedavi edilen çocuklarda gözlenmiştir. Bildirilen sıklıklar baş ağrısı için %2,1'e karşılık %1,2; karın ağrısı için %1'e karşılık %1,2; alerjik konjonktivit için %1,4'e karşılık %2 ve rinit için %1'e karşılık %1,2'dir.

Yetişkin ve adolesan hastalardaki güvenlik profilinin özeti

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



Klinik geliştirme sırasında yapılan Faz II ve III çalışmalarına 1697'si 20 mg bilastin olmak üzere farklı bilastin dozları alan 2525 yetişkin ve adolesan hasta dahil edilmiştir. Bu çalışmalarda 1362 hasta plasebo almıştır. Alerjik rinokonjonktivit veya kronik idiyopatik ürtiker endikasyonu için 20 mg bilastin alan hastalar tarafından en sık bildirilen advers ilaç reaksiyonları baş ağrısı, uyku hali, baş dönmesi ve yorgunluk olmuştur. Bu advers olaylar plasebo alan hastalarda da benzer sıklıkta görülmüştür.

Yetişkin ve adolesan hastalarda advers reaksiyonların tablolştırılmış özeti

Klinik geliştirme sırasında 20 mg bilastin alan hastaların (n: 1697) %0,1'inden fazlasında bildirilen ve bilastin ile en az olası ilişkisi bulunan advers ilaç reaksiyonları aşağıda tablo olarak verilmektedir.

İstenmeyen etkiler aşağıdaki sıklık derecesine göre belirtilmiştir:

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

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

Sistem Organ Sınıfı		Bilastin 10 mg (n:1697)	Tüm bilastin dozları (n:2525)	Plasebo (n: 1362)
Advers reaksiyon	Sıklık			
Enfeksiyon ve enfestasyonlar				
Oral herpes	Yaygın olmayan	2 (%0,12)	2 (%0,08)	0 (%0)
Metabolizma ve beslenme hastalıkları				
İştah artışı	Yaygın olmayan	10 (%0,59)	11 (%0,44)	7 (%0,51)
Psikiyatrik hastalıklar				
Anksiyete	Yaygın olmayan	6 (%0,35)	8 (%0,32)	0 (%0)
Uykusuzluk		2 (%0,12)	4 (%0,16)	0 (%0)
Sinir sistemi hastalıkları				
Somnolans	Yaygın	52 (%3,06)	82 (%3,25)	39 (%2,86)
Baş ağrısı		68 (%4,01)	90 (%3,56)	46 (%3,38)
Baş dönmesi	Yaygın olmayan	14 (%0,83)	23 (%0,91)	8 (%0,59)
Kulak ve iç kulak hastalıkları				
Tinnitus	Yaygın olmayan	2 (%0,12)	2 (%0,08)	0 (%0)
Vertigo		3 (%0,18)	3 (%0,12)	0 (%0)
Kardiyak hastalıklar				
Sağ dal bloğu	Yaygın olmayan	4 (%0,24)	5 (%0,2)	3 (%0,22)
Sinüs aritmisi		5 (%0,3)	5 (%0,2)	1 (%0,07)
EKG de QT uzaması		9 (%0,53)	10 (%0,4)	5 (%0,37)
Diğer EKG anomalileri		7 (%0,41)	11 (%0,44)	2 (%0,15)
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar				



Dispne	Yaygın olmayan	2 (%0,12)	2 (%0,08)	0 (%0)
Burunda rahatsızlık		2 (%0,12)	2 (%0,08)	0 (%0)
Burun kuruluğu		3 (%0,18)	6 (%0,24)	4 (%0,29)
Gastrointestinal hastalıklar				
Üst abdomende ağrı	Yaygın olmayan	11 (%0,65)	14 (%0,55)	6 (%0,44)
Karın ağrısı		5 (%0,3)	5 (%0,2)	4 (%0,29)
Bulantı		7 (%0,41)	10 (%0,4)	14 (%1,03)
Midede rahatsızlık		3 (%0,18)	4 (%0,16)	0 (%0)
Diyare		4 (%0,24)	6 (%0,24)	3 (%0,22)
Ağız kuruluğu		2 (%0,12)	6 (%0,24)	5 (%0,37)
Dispepsi		2 (%0,12)	4 (%0,16)	4 (%0,29)
Gastrit		4 (%0,24)	4 (%0,16)	0 (%0)
Deri ve deri altı doku hastalıkları				
Kaşıntı	Yaygın olmayan	2 (%0,12)	4 (%0,16)	2 (%0,15)
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar				
Yorgunluk	Yaygın olmayan	14 (%0,83)	19 (%0,75)	18 (%1,32)
Susama		3 (%0,18)	4 (%0,16)	1 (%0,07)
Mevcut rahatsızlığın ilerlemesi		2 (%0,12)	2 (%0,08)	1 (%0,07)
Ateş		2 (%0,12)	3 (%0,12)	1 (%0,07)
Asteni		3 (%0,18)	4 (%0,16)	5 (%0,37)
Araştırmalar				
Gama glutamiltransferaz artışı	Yaygın olmayan	7 (%0,41)	8 (%0,32)	2 (%0,15)
Alanin aminotransferaz artışı		5 (%0,3)	5 (%0,2)	3 (%0,22)
Aspartat aminotransferaz artışı		3 (%0,18)	3 (%0,12)	3 (%0,22)
Kan kreatininde artış		2 (%0,12)	2 (%0,08)	0 (%0)
Kan trigliseridlerinde artış		2 (%0,12)	2 (%0,08)	3 (%0,22)
Kilo artışı		8 (%0,47)	12 (%0,48)	2 (%0,15)

Sıklığı bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor): Pazarlama sonrası dönemde çarpıntı, taşikardi, aşırı duyarlılık reaksiyonları (anafilaksi, anjiyoödem, dispne, döküntü, lokalize ödem/lokal şişlik ve eritem gibi) ve kusma gözlenmiştir.

Yetişkin ve adolesanlardaki seçilmiş advers reaksiyonların tanımlanması

20 mg bilastin 20 mg veya plasebo ile tedavi edilen hastalarda somnolans, baş ağrısı, baş dönmesi ve yorgunluk gözlenmiştir. Sıklık somnolans için %3,06'ya karşılık %2,86; baş ağrısı için %4,01'e karşılık %3,38; baş dönmesi için %0,83'e karşılık %0,59 ve yorgunluk için %0,83'e karşılık %1,32 olarak bildirilmiştir.

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



Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

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

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Çocuklarda doz aşımı için veri bulunmamaktadır.

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

Tekrarlanan bilastin dozunun (100 mg x 4 gün) ventriküler repolarizasyon üzerindeki etkisiyle ilgili olarak 30 sağlıklı gönüllünün yer aldığı “ayrıntılı QT/QTc çapraz geçiş çalışması” ile yapılan kritik değerlendirmede anlamlı QTc uzaması gösterilmemiştir.

Doz aşımı durumunda semptomatik ve destekleyici tedavi yapılması önerilmektedir.

Bilastinin bilinen bir antidotu bulunmamaktadır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik Grup: Sistemik kullanıma yönelik antihistaminikler; sistemik kullanıma yönelik diğer antihistaminikler.

ATC Kodu: R06AX29

Etki mekanizması:

Bilastin, sedatif olmayan, seçici periferik H1 reseptör antagonisti afinitesine sahip ve muskarinik reseptörlere afinitesi olmayan, uzun etkili bir histamin antagonistidir.

Bilastin, tek doz uygulamasından sonra histamin kaynaklı kabarcık ve alevlenme şeklindeki deri reaksiyonlarını 24 saat boyunca inhibe etmiştir.

Klinik etkililik:

Bilastinin etkililiği yetişkinlerde ve adolesanlarda incelenmiştir. Kılavuzlara göre, vücut ağırlığı en az 20 kg olan 6-11 yaş arası çocuklarda 10 mg bilastin ile sistemik maruziyetin yetişkinlerde 20 mg bilastin ile maruziyete eşdeğer olduğu gösterilerek, yetişkinlerde ve adolesanlarda kanıtlanan etkililik çocuklara ekstrapole edilebilir (bk. Bölüm 5.2). Alerjik rinokonjonktivit ve ürtikerin patofizyolojisi tüm yaş grupları için aynı olduğundan, yetişkin ve adolesanlardan elde edilen verilerinden ekstrapolasyon bu ürün için uygun görülmüştür.

Alerjik rinokonjonktiviti (mevsimsel ve perennal) olan yetişkin ve adolesan hastalarda yapılan klinik çalışmalarda, 14-28 gün boyunca günde bir kez uygulanan 20 mg bilastin, hapşırma,



burun akıntısı, burun kaşıntısı, burun tıkanıklığı, oküler kaşıntı, göz yaşarması ve oküler kızarıklık gibi semptomların giderilmesinde etkili olmuştur. Bilastin semptomları 24 saat boyunca etkili bir şekilde kontrol etmiştir.

Kronik idiyopatik ürtikerli hastalarda yapılan iki klinik çalışmada, 28 gün boyunca günde bir kez uygulanan 20 mg bilastin, kaşıntı yoğunluğunu, kabarcıkların sayısını ve boyutunu ve ayrıca ürtikere bağlı hasta rahatsızlığını gidermede etkili olmuştur. Hastaların uyku durumları ve yaşam kaliteleri iyileşmiştir.

Bilastin ile yapılan klinik çalışmalarda, 9 denekte 7 gün boyunca günde 200 mg'lık dozlarda (klinik dozun 10 katı) veya ketokonazol (24 denek) ve eritromisin (24 denek) gibi P-gp inhibitörleri ile birlikte uygulandığında bile QTc aralığında klinik olarak anlamlı bir uzama veya başka bir kardiyovasküler etki gözlenmemiştir. Ayrıca 30 gönüllüyü içeren kapsamlı bir QT çalışması gerçekleştirilmiştir.

Önerilen günde bir kez 20 mg doz ile yapılan kontrollü klinik çalışmalarda, bilastinin MSS güvenlik profili plaseboya benzerdi ve somnolans insidansı plasebodan istatistiksel olarak farklı değildi. Bilastin, günde 40 mg'a kadar olan dozlar ile yapılan klinik çalışmalarda psikomotor performansı etkilememiş ve standart bir sürüş testinde sürüş performansını etkilememiştir.

Faz II ve III çalışmalarına dahil edilen yaşlı hastalarda (≥ 65 yaş), genç hastalara kıyasla etkililik veya güvenlik açısından bir fark gözlenmemiştir.

Klinik güvenlik:

2-11 yaş arası çocuklarla yapılan 12 haftalık kontrollü bir klinik çalışmada (toplam 509 çocuk; 2 ila <6 yaş arası 58, 6 ila <9 yaş arası 105 ve 9 ila <12 yaş arası 97, toplamda 249 çocuk plasebo ile ve 2 ila <6 yaş arası 58, 6 ila <9 yaş arası 95 ve 9 ila <12 yaş arası 96, toplamda 260 çocuk 10 mg bilastin ile tedavi), günde bir kez 10 mg'lık önerilen pediatrik dozda, bilastinin (n=260) güvenlik profili plasebo (n=249) ile benzerdir; advers ilaç reaksiyonları 10 mg bilastin ve plasebo alan hastaların sırasıyla %5,8 ve %8'inde görülmüştür. Bu çalışma sırasında yapılan Pediatrik Uyku Anketi'nde hem 10 mg bilastin hem de plasebo uygulaması ile, somnolans ve sedasyon skorlarında hafif bir düşüş gözlenmiş, tedavi grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmamıştır.

Yaşları 2 ila 11 arasında değişen bu çocuklarda, plasebo ile karşılaştırıldığında günde 10 mg bilastin sonrasında QTc'de anlamlı bir fark gözlenmemiştir.

Alerjik rinokonjunktivit veya kronik ürtikeri olan çocuklara özgü Yaşam Kalitesi anketleri, bilastin ve plasebo kolları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmaksızın 12 hafta boyunca skorlarda genel bir artış göstermiştir. Çalışma, 479'una alerjik rinokonjunktivit ve 30'una kronik ürtiker tanısı konulmuş toplamda 509 çocuktan oluşan popülasyonu kapsamaktadır. Çalışmadaki 260 çocuk bilastin (252'si (%96,9) alerjik rinokonjunktivit ve 8'i (%3,1) kronik ürtiker için), 249 çocuk plasebo (227'si (%91,2) alerjik rinokonjunktivit ve 22'si (%8,8) kronik ürtiker için) kullanmıştır.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

Bilastin oral uygulamayı takiben hızla emilime uğramakta ve maksimum plazma konsantrasyonuna kadar geçen süre yaklaşık 1.3 saat olmaktadır. Birikim gözlenmemiştir.



Bilastinin ortalama oral biyoyararlanım değeri %61'dir.

Dağılım:

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

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

Biyotransformasyon:

Bilastin *in vitro* çalışmalarda CYP450 izoenzimlerini uyarmamış veya inhibe etmemiştir.

Eliminasyon:

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

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

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

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek yetmezliği olan hastalar:

Böbrek yetmezliği izlenen gönüllülerde yapılan bir çalışmada, yetmezlik izlenmeyen (GFR: >80 mL/dk/1,73 m²) gönüllülerde 737,4 ($\pm 260,8$) ng x sa/mL olan ortalama (SS) EAA_{0-∞} değeri hafif yetmezlik (GFR: 50-80 mL/dk/1,73 m²) izlenen gönüllülerde 967,4 ($\pm 140,2$) ng x sa/mL'ye; orta şiddette yetmezlik (GFR: 30 - <50 mL/dk/1,73 m²) izlenen gönüllülerde 1384,2 ($\pm 263,23$) ng x sa/mL'ye; şiddetli yetmezlik (GFR: <30 mL/dk/1,73 m²) izlenen gönüllülerde 1708,5 ($\pm 699,0$) ng x sa/mL'ye yükselmiştir. Bilastinin ortalama (SS) yarı ömrü yetmezlik izlenmeyen gönüllülerde 9,3 saat ($\pm 2,8$), hafif yetmezlik izlenen gönüllülerde 15,1 saat ($\pm 7,7$), orta şiddette yetmezlik izlenen gönüllülerde 10,5 saat ($\pm 2,3$), şiddetli yetmezlik izlenen gönüllülerde 18,4 saat ($\pm 11,4$) olmuştur. Bilastinin idrarla atılımı tüm gönüllülerde 48-72 saat sonrasında büyük ölçüde tamamlanmıştır. Böbrek yetmezliği izlenen hastalardaki plazma bilastin seviyeleri bilastinle ilgili güvenlik aralığı içinde olduğundan dolayı, bu farmakokinetik değişikliklerin bilastin güvenliliği üzerinde klinik anlamlılığa sahip etki göstermesi beklenmemektedir.



Karaciğer yetmezliği olan hastalar:

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

Yaşlı hastalar:

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

Çocuk hastalar:

Çocuklardaki farmakokinetik veriler, alerjik rinokonjonktivit veya kronik ürtikeri olan 4 ila 11 yaş arasındaki 31 çocuğa 10 mg bilastin ağızda eriyen tabletin günde bir kez uygulandığı Faz II farmakokinetik çalışmasından elde edilmiştir. Bu formülasyonun bilastin 2,5 mg/mL oral çözeltiye biyoeşdeğer olduğu gösterilmiştir. Plazma konsantrasyonu verilerinin farmakokinetik analizi, günde bir kez 10 mg bilastinin pediatrik dozunun, 6 ila 11 yaş arası çocuklar için ortalama EAA değeri 1014 ng x sa/mL olmak üzere, yetişkinlerde ve adolesanlarda 20 mg'lık bir dozdan sonra görülene eşdeğer sistemik maruziyetle sonuçlandığını göstermiştir. Bu sonuçlar, ilaç güvenlilik profiline uygun olarak yetişkinlerde günde bir kez 80 mg dozdan elde edilen verilere dayanan güvenlilik eşliğinin büyük ölçüde altında kalmıştır. Bu sonuçlar, vücut ağırlığı en az 20 kg olan 6 ila 11 yaş aralığındaki pediatrik popülasyon için uygun terapötik doz olarak günde bir kez oral yoldan 10 mg bilastin seçimini doğrulamıştır.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

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

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

Bir laktasyon çalışmasında, tek bir oral doz (20 mg/kg) uygulanan emziren sıçanların sütünde bilastin tespit edilmiştir. Sütteki bilastin konsantrasyonları maternal plazmadakinin yaklaşık yarısı kadardır. Bu sonuçların insanlar için uygunluğu bilinmemektedir.

Sıçanlarda yapılan bir fertilite çalışmasında, 1000 mg/kg/gün'e kadar oral yoldan uygulanan bilastin dişi ve erkek üreme organları üzerinde herhangi bir etki oluşturmamıştır. Çiftleşme, doğurganlık ve gebelik indeksleri etkilenmemiştir.

İlaç konsantrasyonlarının otoradyografi ile belirlendiği sıçanlarda yapılan bir dağılım çalışmasında görüldüğü gibi, bilastin MSS'de birikmez.



6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Beta siklodekstrin (E459)
Hidroksietil selüloz
Metil parahidroksibenzoat (E218)
Propil parahidroksibenzoat (E216)
Sukraloz
Ahududu aroması
Hidroklorik asit
Saf su

6.2 Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3 Raf ömrü

24 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

30°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.
Açıldıktan sonra 30°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklanması koşulu ile 6 ay içerisinde kullanılmalıdır.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

120 mL berrak, renksiz, hafif viskoz sulu çözelti içeren, Tip III, amber renkli cam şişe, kullanma talimatı ve 4 mL ölçekli şırınga ile birlikte karton kutuda sunulmaktadır.

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

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

BİLİM İLAÇ SAN. ve TİC. A.Ş.
Beyoğlu / İSTANBUL

8. RUHSAT NUMARASI

2025/646

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsatlandırma tarihi: 26.12.2025

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

