

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Olisir® 20 mg Schmelztabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Schmelztablette enthält 20 mg Bilastin.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Schmelztablette enthält 0,0030 mg Ethanol.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Schmelztablette

Weiß, runde, flache Schmelztabletten mit einseitiger Prägung „20“ und 8 mm Durchmesser.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Symptomatische Behandlung einer allergischen Rhinokonjunktivitis (saisonal und perennial) und Urtikaria.

Olisir ist zur Anwendung bei Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren) indiziert.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene und Jugendliche (ab 12 Jahren)

20 mg Bilastin einmal täglich zur Linderung der Symptome einer allergischen Rhinokonjunktivitis (saisonale und perenniale allergische Rhinokonjunktivitis) und einer Urtikaria.

Die Schmelztablette ist eine Stunde vor oder zwei Stunden nach der Aufnahme von Nahrung oder Fruchtsaft einzunehmen (siehe Abschnitt 4.5).

Dauer der Anwendung

Die Behandlung einer allergischen Rhinokonjunktivitis soll auf die Dauer der Exposition gegenüber Allergenen beschränkt werden. Die Behandlung einer saisonalen allergischen Rhinitis kann nach Verschwinden der Symptome ausgesetzt und bei deren Wiederauftreten neu begonnen werden. Bei der perennialen allergischen Rhinitis kann den Patienten eine Dauerbehandlung für den Zeitraum der Allergenexposition vorgeschlagen werden. Die Behandlungsdauer bei Urtikaria wird durch die Art, Dauer und den Verlauf der Beschwerden bestimmt.

Besondere Patientengruppen

Ältere Menschen

Dosisanpassungen bei älteren Patienten sind nicht erforderlich (siehe Abschnitte 5.1 und 5.2).

Nierenfunktionsstörung

Studien bei Erwachsenen aus speziellen Risikogruppen (Patienten mit Niereninsuffizienz) weisen darauf hin, dass eine Dosisanpassung von Bilastin bei Erwachsenen nicht erforderlich ist (siehe Abschnitt 5.2).

Leberfunktionsstörung

Es gibt keine klinischen Erfahrungen bei erwachsenen Patienten mit Leberfunktionsstörung. Da Bilastin jedoch nicht metabolisiert und unverändert über Urin und Fäzes eliminiert wird, ist nicht zu erwarten, dass eine Leberfunktionsstörung die systemische Exposition so weit erhöht, dass Sicherheitsgrenzwerte bei erwachsenen Patienten überschritten werden. Daher ist keine Dosisanpassung bei erwachsenen Patienten mit Leberfunktionsstörung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder

- Kinder im Alter von 6 bis 11 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 20 kg: Bilastin 10 mg Schmelztabletten oder Bilastin 2,5 mg/ml Lösung zum Einnehmen sind geeignet zur Anwendung in dieser Patientengruppe.
- Kinder unter 6 Jahren und Kinder unter 20 kg: Zurzeit vorliegende Daten werden in den Abschnitten 4.4, 4.8, 5.1 und 5.2 beschrieben, eine Dosierungsempfehlung kann jedoch nicht gegeben werden. Daher darf Bilastin in dieser Altersgruppe nicht angewendet werden.

Die Sicherheit und Wirksamkeit bei Kindern mit Nieren- und/oder Leberinsuffizienz ist bisher noch nicht erwiesen.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Die Schmelztablette wird in den Mund gelegt, wo sie sich schnell im Speichel auflöst und leicht geschluckt werden kann.

Alternativ kann die Schmelztablette vor der Einnahme in Wasser aufgelöst werden. Grapefruitsaft oder andere Fruchtsäfte dürfen zur Auflösung jedoch nicht verwendet werden (siehe Abschnitt 4.5).

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Kinder

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Bilastin bei Kindern unter 2 Jahren sind nicht erwiesen und bei Kindern im Alter von 2 bis 5 Jahren gibt es nur geringe klinische Erfahrungen. Daher darf Bilastin in diesen Altersgruppen nicht angewendet werden.

Bei Patienten mit einer mittelschweren oder schweren Nierenfunktionsstörung kann die gleichzeitige Gabe von Bilastin und P-Glykoprotein-Inhibitoren, wie z. B. Ketoconazol, Erythromycin, Ciclosporin, Ritonavir oder Diltiazem, die Plasmakonzentration von Bilastin und somit das Risiko von Nebenwirkungen durch Bilastin erhöhen. Daher ist die gleichzeitige Gabe von Bilastin und P-Glykoprotein-Inhibitoren bei Patienten mit einer mittelschweren oder schweren Nierenfunktionsstörung zu vermeiden.

Sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Schmelztablette, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

Dieses Arzneimittel enthält 0,0030 mg Alkohol (Ethanol) pro Schmelztablette, entsprechend 1,6 mg/100 g (0,0016 % w/w). Die Menge in einer Schmelztablette, mit einem Gewicht von 185 mg, entspricht weniger als 1 ml Bier oder 1 ml Wein.

Die geringe Alkoholmenge in diesem Arzneimittel hat keine wahrnehmbaren Auswirkungen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt und sind nachfolgend zusammengefasst.

Wechselwirkung mit Nahrungsmitteln

Nahrungsmittel reduzieren signifikant die orale Bioverfügbarkeit von Bilastin um 30 %.

Wechselwirkung mit Grapefruitsaft

Die gleichzeitige Einnahme von 20 mg Bilastin und Grapefruitsaft reduziert die Bioverfügbarkeit von Bilastin um 30 %. Dieser Effekt könnte auch für andere Fruchtsäfte zutreffen. Das Ausmaß der Herabsetzung der Bioverfügbarkeit kann sich je nach Herstellern und Früchten unterscheiden. Der Mechanismus dieser Interaktion beruht auf einer Inhibition von OATP1A2, einem Aufnahmetransporter, für den Bilastin ein Substrat ist (siehe Abschnitt 5.2). Arzneimittel, die Substrate oder Inhibitoren des OATP1A2 sind, wie z. B. Ritonavir oder Rifampicin, können gleichermaßen das Potenzial haben, die Plasmakonzentrationen von Bilastin zu verringern.

Wechselwirkung mit Ketoconazol oder Erythromycin

Die gleichzeitige Einnahme von 20 mg Bilastin einmal täglich und 400 mg Ketoconazol einmal täglich oder 500 mg Erythromycin zweimal täglich erhöhte die AUC von Bilastin 2-fach und die C_{\max} 2-3-fach. Diese Veränderungen können durch eine Interaktion mit intestinalen Efflux-Transportern erklärt werden, da Bilastin ein Substrat für P-Glykoprotein (P-gp) ist und nicht metabolisiert wird (siehe Abschnitt 5.2). Die Veränderungen scheinen keinen Einfluss auf das Sicherheitsprofil von Bilastin zu haben, beziehungsweise auf das von Ketoconazol oder Erythromycin. Andere Arzneimittel, die Substrate oder Inhibitoren von P-gp sind, wie z. B. Ciclosporin, können gleichermaßen das Potenzial haben, die Plasmaspiegel von Bilastin zu erhöhen.

Wechselwirkung mit Diltiazem

Die gleichzeitige Einnahme von 20 mg Bilastin einmal täglich und 60 mg Diltiazem einmal täglich erhöhte die C_{\max} von Bilastin um 50 %. Dieser Effekt kann durch eine Interaktion mit intestinalen Efflux-Transportern erklärt werden (siehe Abschnitt 5.2) und scheint keinen Einfluss auf das Sicherheitsprofil von Bilastin zu haben.

Wechselwirkung mit Alkohol

Die psychomotorische Leistungsfähigkeit nach gleichzeitiger Einnahme von Alkohol und 20 mg Bilastin einmal täglich ähnelte derjenigen, die nach gleichzeitiger Einnahme von Alkohol und Placebo beobachtet wurde.

Wechselwirkung mit Lorazepam

Die gleichzeitige Einnahme von 20 mg Bilastin einmal täglich und 3 mg Lorazepam einmal täglich über 8 Tage potenzierte nicht die ZNS-dämpfenden Effekte von Lorazepam.

Kinder und Jugendliche

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt. Da keine klinische Erfahrung hinsichtlich des Ausmaßes der Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln, Nahrung oder Fruchtsäften bei Kindern besteht, müssen derzeit die Ergebnisse der Wechselwirkungsstudien bei Erwachsenen berücksichtigt werden, wenn Bilastin Kindern verschrieben wird. Es liegen keine klinischen Daten zu Kindern vor, mit denen eine Aussage getroffen werden kann, ob sich Veränderungen der AUC oder C_{\max} aufgrund von Wechselwirkungen auf das Sicherheitsprofil von Bilastin auswirken.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Bilastin bei Schwangeren vor.

Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt, aber diese Effekte traten nur bei

Expositionen auf, die ausreichend über der maximalen Exposition des Menschen liegen und damit eine geringe Bedeutung für die klinische Anwendung haben (siehe Abschnitt 5.3). Aus Vorsichtsgründen wird empfohlen, die Einnahme von Olisir während der Schwangerschaft zu vermeiden.

Stillzeit

Die Ausscheidung von Bilastin in die Muttermilch wurde am Menschen nicht untersucht. Die zur Verfügung stehenden pharmakokinetischen Daten vom Tier zeigten, dass Bilastin in die Milch ausgeschieden wird (siehe Abschnitt 5.3). Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen weiterzuführen bzw. zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Olisir verzichtet wird bzw. die Behandlung mit Olisir zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie mit Bilastin für die Mutter zu berücksichtigen.

Fertilität

Es liegen keine oder nur sehr begrenzte klinische Daten vor. Eine Studie mit Ratten ergab keinen Hinweis auf eine Beeinträchtigung der Fertilität (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Eine bei Erwachsenen durchgeführte Studie zur Untersuchung des Einflusses von Bilastin auf die Verkehrstüchtigkeit zeigte, dass eine Behandlung mit 20 mg Bilastin keinen Einfluss auf die Fahrtüchtigkeit hatte. Da jedoch die individuelle Reaktion auf das Arzneimittel unterschiedlich sein kann, ist den Patienten zu raten, kein Fahrzeug zu steuern bzw. keine Maschinen zu bedienen, bis bekannt ist, wie sie auf Bilastin ansprechen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils bei Erwachsenen und Jugendlichen

Die Häufigkeit von Nebenwirkungen bei erwachsenen und jugendlichen Patienten, die wegen allergischer Rhinokonjunktivitis oder chronisch idiopathischer Urtikaria mit 20 mg Bilastin behandelt wurden, war in klinischen Studien vergleichbar mit der Häufigkeit bei Patienten, die Placebo erhielten (12,7 % versus 12,8 %).

Insgesamt wurden 2525 erwachsene und jugendliche Patienten während der klinischen Entwicklung (Phase-II- und Phase-III-Studien) mit verschiedenen Dosierungen von Bilastin behandelt. Von ihnen erhielten 1697 Patienten Bilastin in der Dosierung 20 mg, 1362 Patienten erhielten während dieser Studien Placebo. Die am häufigsten berichteten unerwünschten Arzneimittelwirkungen bei Patienten, die mit 20 mg Bilastin in den Anwendungsgebieten allergische Rhinokonjunktivitis oder chronische idiopathische Urtikaria behandelt wurden, waren Kopfschmerzen, Somnolenz, Schwindelgefühl und Ermüdung. Diese Nebenwirkungen traten mit einer vergleichbaren Häufigkeit bei Patienten auf, die Placebo erhielten.

Tabellarische Übersicht der Nebenwirkungen bei Erwachsenen und Jugendlichen

Diejenigen unerwünschten Arzneimittelwirkungen, die zumindest möglicherweise mit Bilastin in Verbindung gebracht werden können und die bei mehr als 0,1 % der Patienten berichtet wurden, die 20 mg Bilastin während der klinischen Entwicklung erhalten hatten (n = 1697), sind in der Tabelle unten aufgeführt.

Die Häufigkeiten werden wie folgt angegeben:

Sehr häufig ($\geq 1/10$)

Häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$)

Gelegentlich ($\geq 1/1\ 000$ bis $< 1/100$)

Selten ($\geq 1/10\ 000$ bis $< 1/1\ 000$)

Sehr selten ($< 1/10\ 000$)

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Seltene, sehr seltene und Nebenwirkungen mit einer nicht bekannten Häufigkeit wurden nicht in die Tabelle eingeschlossen.

Systemorganklasse		20 mg Bilastin n = 1697	Alle Bilastin- Dosierungen n = 2525	Placebo n = 1362
Häufigkeit	Nebenwirkung			
<i>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i>				
Gelegentlich	Oraler Herpes	2 (0,12 %)	2 (0,08 %)	0 (0,0 %)
<i>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</i>				
Gelegentlich	Appetitsteigerung	10 (0,59 %)	11 (0,44 %)	7 (0,51 %)
<i>Psychiatrische Erkrankungen</i>				
Gelegentlich	Angst	6 (0,35 %)	8 (0,32 %)	0 (0,0 %)
	Schlaflosigkeit	2 (0,12 %)	4 (0,16 %)	0 (0,0 %)
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>				
Häufig	Somnolenz	52 (3,06 %)	82 (3,25 %)	39 (2,86 %)
	Kopfschmerzen	68 (4,01 %)	90 (3,56 %)	46 (3,38 %)
Gelegentlich	Schwindelgefühl	14 (0,83 %)	23 (0,91 %)	8 (0,59 %)
<i>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</i>				
Gelegentlich	Tinnitus	2 (0,12 %)	2 (0,08 %)	0 (0,0 %)
	Vertigo	3 (0,18 %)	3 (0,12 %)	0 (0,0 %)
<i>Herzerkrankungen</i>				
Gelegentlich	Rechtsschenkelblock	4 (0,24 %)	5 (0,20 %)	3 (0,22 %)
	Sinusarrhythmie	5 (0,30 %)	5 (0,20 %)	1 (0,07 %)
	Elektrokardiogramm QT verlängert	9 (0,53 %)	10 (0,40 %)	5 (0,37 %)
	Andere EKG Anomalien	7 (0,41 %)	11 (0,44 %)	2 (0,15 %)
<i>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</i>				
Gelegentlich	Dyspnoe	2 (0,12 %)	2 (0,08 %)	0 (0,0 %)
	Beschwerden an der Nase	2 (0,12 %)	2 (0,08 %)	0 (0,0 %)
	trockene Nasenschleimhaut	3 (0,18 %)	6 (0,24 %)	4 (0,29 %)
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>				
Gelegentlich	Schmerzen im Oberbauch	11 (0,65 %)	14 (0,55 %)	6 (0,44 %)
	Abdominalschmerz	5 (0,30 %)	5 (0,20 %)	4 (0,29 %)
	Übelkeit	7 (0,41 %)	10 (0,40 %)	14 (1,03 %)
	Magenbeschwerden	3 (0,18 %)	4 (0,16 %)	0 (0,0 %)
	Diarrhö	4 (0,24 %)	6 (0,24 %)	3 (0,22 %)
	Mundtrockenheit	2 (0,12 %)	6 (0,24 %)	5 (0,37 %)
	Dyspepsie	2 (0,12 %)	4 (0,16 %)	4 (0,29 %)
	Gastritis	4 (0,24 %)	4 (0,16 %)	0 (0,0 %)
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</i>				
Gelegentlich	Pruritus	2 (0,12 %)	4 (0,16 %)	2 (0,15 %)
<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i>				
Gelegentlich	Ermüdung	14 (0,83 %)	19 (0,75 %)	18 (1,32 %)
	Durst	3 (0,18 %)	4 (0,16 %)	1 (0,07 %)

	Vorbestehende Erkrankung gebessert	2 (0,12 %)	2 (0,08 %)	1 (0,07 %)
	Fieber	2 (0,12 %)	3 (0,12 %)	1 (0,07 %)
	Asthenie	3 (0,18 %)	4 (0,16 %)	5 (0,37 %)
<i>Untersuchungen</i>				
Gelegentlich	Gamma-Glutamyltransferase erhöht	7 (0,41 %)	8 (0,32 %)	2 (0,15 %)
	Alaninaminotransferase erhöht	5 (0,30 %)	5 (0,20 %)	3 (0,22 %)
	Aspartataminotransferase erhöht	3 (0,18 %)	3 (0,12 %)	3 (0,22 %)
	Kreatinin im Blut erhöht	2 (0,12 %)	2 (0,08 %)	0 (0,0 %)
	Triglyceride im Blut erhöht	2 (0,12 %)	2 (0,08 %)	3 (0,22 %)
	Gewicht erhöht	8 (0,47 %)	12 (0,48 %)	2 (0,15 %)

Häufigkeit nicht bekannt (auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar):

Nach Markteinführung wurden Palpitationen, Tachykardie, Überempfindlichkeitsreaktionen (wie Anaphylaxie, Angioödem, Dyspnoe, Hautausschlag, lokalisiertes Ödem/lokale Schwellung und Erythem) und Erbrechen beobachtet.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen bei Erwachsenen und Jugendlichen

Somnolenz, Kopfschmerzen, Schwindelgefühl und Ermüdung wurden sowohl bei Patienten beobachtet, die mit 20 mg Bilastin behandelt wurden, als auch bei jenen unter Placebo. Die berichtete Häufigkeit von Somnolenz war 3,06 % bei Bilastin versus 2,86 % bei Placebo, von Kopfschmerzen entsprechend 4,01 % versus 3,38 %, von Schwindelgefühl 0,83 % versus 0,59 % und von Ermüdung 0,83 % versus 1,32 %.

Die gesammelten Informationen aus Beobachtungen nach Markteinführung haben die Ergebnisse aus der klinischen Entwicklung bestätigt.

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils bei Kindern

Während der klinischen Entwicklung traten Nebenwirkungen in gleicher Häufigkeit, Art und Schwere bei Jugendlichen (12 bis 17 Jahre) auf wie bei Erwachsenen. Die in dieser Patientengruppe (Jugendliche) gesammelten Informationen aus Beobachtungen nach Markteinführung haben die Ergebnisse der klinischen Studien bestätigt.

In einer 12-wöchigen kontrollierten klinischen Studie war der Anteil an Kindern (2 – 11 Jahre), bei welchen Nebenwirkungen nach Behandlung einer allergischen Rhinokonjunktivitis oder chronischen idiopathischen Urtikaria mit 10 mg Bilastin berichtet wurden, vergleichbar mit dem Anteil in der Placebo-Gruppe (68,5 % vs. 67,5 %).

Die in klinischen Studien bei 291 Kindern (2 – 11 Jahre; # 260 exponierte Kinder in der klinischen Sicherheitsstudie, 31 exponierte Kinder in der Pharmakokinetik-Studie) im Zusammenhang mit der Therapie am häufigsten berichteten Nebenwirkungen waren Kopfschmerzen, allergische Konjunktivitis, Rhinitis und Bauchschmerzen (unter Bilastin als Schmelztabletten-Formulierung). Diese unerwünschten Ereignisse traten mit vergleichbarer Häufigkeit bei 249 Patienten auf, die Placebo erhalten hatten.

Tabellarische Übersicht der Nebenwirkungen bei Kindern

Diejenigen Nebenwirkungen, die zumindest möglicherweise mit Bilastin in Verbindung gebracht werden können und die bei mehr als 0,1 % der Kinder (2 – 11 Jahre) berichtet wurden, die Bilastin während der klinischen Entwicklung erhalten hatten, sind in der Tabelle unten aufgeführt.

Die Häufigkeiten werden wie folgt angegeben:

Sehr häufig ($\geq 1/10$)

Häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$)

Gelegentlich ($\geq 1/1\ 000$ bis $< 1/100$)

Selten ($\geq 1/10\ 000$ bis $< 1/1\ 000$)

Sehr selten ($< 1/10\ 000$)

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Seltene, sehr seltene und Nebenwirkungen mit einer nicht bekannten Häufigkeit wurden nicht in die Tabelle eingeschlossen.

Systemorganklasse		10 mg Bilastin (n = 291) [#]	Placebo (n = 249)
Häufigkeit	Nebenwirkung		
<i>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i>			
Häufig	Rhinitis	3 (1,0 %)	3 (1,2 %)
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>			
Häufig	Kopfschmerzen	6 (2,1 %)	3 (1,2 %)
Gelegentlich	Schwindelgefühl	1 (0,3 %)	0 (0,0 %)
	Verlust des Bewusstseins	1 (0,3 %)	0 (0,0 %)
<i>Augenerkrankungen</i>			
Häufig	Allergische Konjunktivitis	4 (1,4 %)	5 (2,0 %)
Gelegentlich	Augenreizung	1 (0,3 %)	0 (0,0 %)
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>			
Häufig	Bauchschmerzen/ Schmerzen im Oberbauch	3 (1,0 %)	3 (1,2 %)
Gelegentlich	Diarrhö	2 (0,7 %)	0 (0,0 %)
	Übelkeit	1 (0,3 %)	0 (0,0 %)
	geschwollene Lippe	1 (0,3 %)	0 (0,0 %)
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</i>			
Gelegentlich	Ekzem	1 (0,3 %)	0 (0,0 %)
	Urtikaria	2 (0,7 %)	2 (0,8 %)
<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i>			
Gelegentlich	Ermüdung	2 (0,7 %)	0 (0,0 %)

260 exponierte Kinder in der klinischen Sicherheitsstudie, 31 exponierte Kinder in der Pharmakokinetik-Studie

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen bei Kindern

Kopfschmerzen, Bauchschmerzen, allergische Konjunktivitis und Rhinitis wurden sowohl bei Kindern beobachtet, die mit 10 mg Bilastin behandelt wurden, als auch bei jenen unter Placebo. Die berichtete Häufigkeit von Kopfschmerzen war 2,1 % bei Bilastin versus 1,2 % bei Placebo, von Bauchschmerzen entsprechend 1,0 % versus 1,2 %, von allergischer Konjunktivitis 1,4 % versus 2,0 % und von Rhinitis 1,0 % versus 1,2 %.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 WIEN
ÖSTERREICH
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

Die Informationen zu einer akuten Überdosierung von Bilastin basieren auf Erfahrungen aus klinischen Studien, die während der Entwicklungsphase an Erwachsenen durchgeführt wurden, und auf Beobachtungen nach Markteinführung. In klinischen Studien war die Häufigkeit von behandlungsbedingten Nebenwirkungen nach Verabreichung von Bilastin an 26 gesunden erwachsenen Freiwilligen in Dosierungen, die 10- bis 11-mal höher lagen als die therapeutische Dosis (220 mg als Einzeldosis; oder 200 mg/Tag für 7 Tage), zweimal höher als unter Placebo. Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen waren Schwindelgefühl, Kopfschmerzen und Übelkeit. Es wurden keine schwerwiegenden Nebenwirkungen und keine signifikante Verlängerung des QTc-Intervalls berichtet. Die gesammelten Informationen aus Beobachtungen nach Markteinführung stimmen mit denen aus klinischen Studien überein.

Eine kritische Analyse einer umfassenden QT/QTc-Cross-Over-Studie mit 30 gesunden erwachsenen Freiwilligen hinsichtlich des Effektes mehrerer Dosen Bilastin (100 mg für 4 Tage) auf die ventrikuläre Repolarisation zeigte keine signifikante QTc-Verlängerung.

Es liegen keine Daten zur Überdosierung bei Kindern vor.

Im Falle einer Überdosierung wird eine symptomatische und unterstützende Behandlung empfohlen.

Es ist kein spezifisches Antidot für Bilastin bekannt.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antihistaminika zur systemischen Anwendung, andere Antihistaminika zur systemischen Anwendung. ATC-Code: R06AX29

Wirkmechanismus

Bilastin ist ein nicht-sedierendes, langwirksames Antihistaminikum mit einer selektiven antagonistischen Affinität für den peripheren H₁-Rezeptor, aber keiner Affinität zu Muskarinrezeptoren.

Bilastin hemmte nach einmaligen Dosen eine histamininduzierte Quaddelbildung und Hautrötung für 24 Stunden.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Wirksamkeits- und Sicherheitsstudien wurden mit der Tablettenformulierung durchgeführt, zu welchen Bilastin 20 mg Schmelztabletten nachweislich bioäquivalent sind.

In klinischen Studien mit erwachsenen und jugendlichen Patienten mit allergischer Rhinokonjunktivitis (saisonal und perennial) konnten 20 mg Bilastin bei einmal täglicher Gabe (Behandlungszeitraum: 14 – 28 Tage) wirksam Symptome lindern wie Niesen, Nasensekretfluss, Jucken der Nase, Verstopfung der Nase, Jucken der Augen, tränende Augen und Augenrötung. Bilastin kontrollierte die Symptome wirksam für 24 Stunden.

In zwei klinischen Studien, die mit Patienten durchgeführt wurden, die an chronischer idiopathischer Urtikaria litten, konnten 20 mg Bilastin bei einmal täglicher Gabe (Behandlungszeitraum: 28 Tage) wirksam die Intensität des Juckreizes und auch die Anzahl und Größe von Quaddeln sowie die mit der

Urtikaria verbundene Beschwerdesituation der Patienten lindern. Schlaf und Lebensqualität der Patienten verbesserten sich.

In den mit Bilastin durchgeführten klinischen Studien wurden weder klinisch relevante Verlängerungen des QTc-Intervalls noch andere kardiovaskuläre Wirkungen beobachtet, sowohl bei Dosierungen von 200 mg täglich (das 10-Fache der klinisch verwendeten Dosis) für 7 Tage bei 9 Probanden als auch bei gleichzeitiger Anwendung von P-gp-Inhibitoren, wie z. B. Ketoconazol (24 Testpersonen) und Erythromycin (24 Testpersonen). Zusätzlich wurde eine komplette QT-Studie durchgeführt, an der 30 Freiwillige teilnahmen.

In kontrollierten klinischen Studien war bei der empfohlenen Dosierung von 20 mg einmal täglich das ZNS-Sicherheitsprofil von Bilastin dem von Placebo vergleichbar und die Inzidenz von Somnolenz statistisch nicht signifikant unterschiedlich zu Placebo. Bilastin hatte bei Dosierungen bis zu 40 mg täglich keinen Einfluss auf die psychomotorische Leistungsfähigkeit in klinischen Studien und beeinflusste die Fahrtüchtigkeit in einem Standard-Fahrtstest nicht.

Ältere Patienten (≥ 65 Jahre), die in Phase-II- und Phase-III-Studien eingeschlossen waren, zeigten keinen Unterschied hinsichtlich Wirksamkeit oder Sicherheit im Vergleich mit jüngeren Patienten. Eine Unbedenklichkeitsstudie nach der Zulassung (Post-authorisation study) mit 146 älteren Patienten zeigte keine Unterschiede des Sicherheitsprofils im Vergleich zur erwachsenen Bevölkerung.

Kinder und Jugendliche

Jugendliche (12 bis 17 Jahre) waren in der klinischen Entwicklung eingeschlossen. 128 Jugendliche erhielten Bilastin in klinischen Studien (81 in doppelblinden Studien bei allergischer Rhinokonjunktivitis). Weitere 116 jugendliche Probanden wurden nach dem Zufallsprinzip der Placebo- bzw. der Vergleichsgruppe mit derzeitiger Standardbehandlung zugeordnet. Zwischen Erwachsenen und Jugendlichen wurden keine Unterschiede in Bezug auf Wirksamkeit und Sicherheit beobachtet.

Gemäß Leitlinien kann der Nachweis der Wirksamkeit bei Erwachsenen und Jugendlichen auf Kinder extrapoliert werden, weil dargelegt wurde, dass die systemische Exposition von 10 mg Bilastin bei Kindern im Alter von 6 bis 11 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 20 kg vergleichbar zur Exposition von 20 mg Bilastin bei Erwachsenen ist (siehe Abschnitt 5.2). Die Extrapolation von Daten zu Erwachsenen und Jugendlichen wird für dieses Arzneimittel als angemessen erachtet, da die Pathophysiologie der allergischen Rhinokonjunktivitis und Urtikaria in allen Altersgruppen identisch ist.

In einer 12-wöchigen kontrollierten klinischen Studie mit Kindern im Alter von 2 – 11 Jahren war das Sicherheitsprofil von Bilastin in der empfohlenen pädiatrischen Dosierung von 10 mg (n = 260) mit Placebo (n = 249) vergleichbar (insgesamt 509 Kinder; 260 wurden mit 10 mg Bilastin behandelt: 58 im Alter von 2 bis < 6 Jahren, 105 im Alter von 6 bis < 9 Jahren und 97 im Alter von 9 bis < 12 Jahren; 249 erhielten Placebo: 58 im Alter von 2 bis < 6 Jahren, 95 im Alter von 6 bis < 9 Jahren und 96 im Alter von 9 bis < 12 Jahren). Unerwünschte Arzneimittelwirkungen wurden bei 5,8 % der Patienten unter 10 mg Bilastin bzw. bei 8,0 % der Patienten unter Placebo beobachtet. Während dieser Studie zeigten sowohl 10 mg Bilastin als auch Placebo eine leichte Abnahme der Scores von Somnolenz und Sedierung beim Paediatric Sleep Questionnaire, ohne statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Bei diesen Kindern im Alter von 2 bis 11 Jahren wurde zwischen den Gruppen mit täglich 10 mg Bilastin verglichen mit Placebo keine signifikanten QTc-Unterschiede beobachtet. Die Auswertung eines Fragebogens zur Lebensqualität speziell für Kinder mit allergischer Rhinokonjunktivitis oder chronischer Urtikaria zeigte eine generelle Zunahme der Scores über einen Zeitraum von 12 Wochen ohne statistisch signifikante Unterschiede zwischen Bilastin- und Placebo-Gruppe. Die Studienpopulation von insgesamt 509 Kindern bestand aus: 479 Testpersonen mit allergischer Rhinokonjunktivitis und 30 Testpersonen mit der Diagnose chronische Urtikaria. 260 Kinder erhielten Bilastin, davon 252 (96,9 %) gegen allergische Rhinokonjunktivitis und 8 (3,1 %) gegen chronische Urtikaria. Analog erhielten 249 Kinder Placebo, davon 227 (91,2 %) gegen allergische Rhinokonjunktivitis und 22 (8,8 %) gegen chronische Urtikaria.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Bilastin eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen unter 2 Jahren gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die pharmakokinetischen Eigenschaften wurden an der Tablettenformulierung untersucht. Es wurden zwei pharmakokinetische Studien an gesunden Freiwilligen zum Vergleich von Bilastin 20 mg Schmelztabletten und Bilastin 20 mg Tabletten durchgeführt, die die Bioäquivalenz der beiden Formulierungen nachgewiesen haben.

Resorption

Bilastin wird nach oraler Anwendung schnell resorbiert, mit einer Zeit von etwa 1,3 Stunden bis zum Erreichen der maximalen Plasmakonzentration. Es wurde keine Akkumulation beobachtet. Die mittlere orale Bioverfügbarkeit von Bilastin beträgt 61 %.

Verteilung

In-vitro- und *In-vivo*-Studien haben gezeigt, dass Bilastin ein Substrat von P-gp (siehe Abschnitt 4.5 „Wechselwirkung mit Ketoconazol, Erythromycin und Diltiazem“) und von OATP ist (siehe Abschnitt 4.5 „Wechselwirkung mit Grapefruitsaft“). Bilastin scheint kein Substrat des Transporters BCRP oder der renalen Transporter OCT2, OAT1 und OAT3 zu sein. Auf der Basis von *In-vitro*-Studien ist nicht zu erwarten, dass Bilastin die folgenden Transporter innerhalb des systemischen Blutkreislaufs hemmt: P-gp, MRP2, BCRP, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, OATP2B1, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2 und NTCP. Da lediglich eine schwache Hemmung für P-gp, OATP2B1 und OCT1 mit einer geschätzten $IC_{50} \geq 300 \mu M$ und damit wesentlich höher als die berechnete maximale klinische Plasmakonzentration C_{max} festgestellt wurde, sind diese Interaktionen nicht klinisch relevant. Jedoch kann aufgrund dieser Studienergebnisse die Inhibition von Transportern der intestinalen Mukosa, z. B. P-gp, durch Bilastin nicht ausgeschlossen werden.

Bei therapeutischer Dosis liegen 84 – 90 % von Bilastin an Plasmaproteine gebunden vor.

Biotransformation

Bilastin induzierte nicht und hemmte nicht die Aktivität von CYP-450-Isoenzymen in *In-vitro*-Studien.

Elimination

In einer Massenbilanzstudie, die mit gesunden erwachsenen Freiwilligen durchgeführt wurde, wurden nach Verabreichung einer Einzeldosis von 20 mg ^{14}C -Bilastin fast 95 % der verabreichten Dosis in Urin (28,3 %) und Fäzes (66,5 %) als unverändertes Bilastin wieder gefunden, was bestätigt, dass Bilastin beim Menschen nicht signifikant metabolisiert wird. Die bei gesunden Freiwilligen errechnete mittlere Eliminationshalbwertszeit betrug 14,5 h.

Linearität

Bilastin zeigt eine lineare Pharmakokinetik im untersuchten Dosisbereich (5 bis 220 mg), mit einer niedrigen interindividuellen Variabilität.

Eingeschränkte Nierenfunktion

In einer Untersuchung mit Studienteilnehmern mit eingeschränkter eingeschränkte Nierenfunktion erhöhte sich die mittlere $AUC_{0-\infty}$ (\pm SD) von 737,4 (\pm 260,8) ng x h/ml bei Studienteilnehmern ohne Funktionseinschränkung (GFR: > 80 ml/min/1,73 m²) auf: 967,4 (\pm 140,2) ng x h/ml bei Studienteilnehmern mit einer geringfügigen Funktionseinschränkung (GFR: 50 – 80 ml/min/1,73 m²), auf 1384,2 (\pm 263,23) ng x h/ml bei Studienteilnehmern mit einer mittleren Funktionseinschränkung (GFR: 30 – < 50 ml/min/1,73 m²), und auf 1708,5 (\pm 699,0) ng x h/ml und bei Studienteilnehmern mit einer schweren Funktionseinschränkung (GFR: < 30 ml/min/1,73 m²). Die mittlere Halbwertszeit (\pm SD) von Bilastin betrug 9,3 h (\pm 2,8) bei Studienteilnehmern ohne Funktionseinschränkung, 15,1 h (\pm 7,7) bei Studienteilnehmern mit einer geringfügigen Funktionseinschränkung, 10,5 h (\pm 2,3) bei Studienteilnehmern mit einer mittleren Funktionseinschränkung und 18,4 h (\pm 11,4) bei Studienteilnehmern mit einer schweren Funktionseinschränkung. Die Ausscheidung von Bilastin mit dem Urin war im Wesentlichen nach 48 – 72 h bei allen Studienteilnehmern abgeschlossen. Von diesen pharmakokinetischen Veränderungen wird nicht erwartet, dass sie einen klinisch relevanten Einfluss auf die Sicherheit von Bilastin haben, da die Plasmakonzentrationen von Bilastin bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion immer noch

innerhalb der Sicherheitsgrenzen von Bilastin liegen.

Eingeschränkte Leberfunktion

Es gibt keine pharmakokinetischen Daten von Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion. Bilastin wird beim Menschen nicht signifikant metabolisiert. Da die Ergebnisse der Untersuchung zu eingeschränkter Nierenfunktion darauf hindeuten, dass die renale Elimination den wesentlichen Beitrag zur Elimination leistet, wird erwartet, dass eine biliäre Sekretion nur marginal an der Elimination von Bilastin beteiligt ist. Von Veränderungen der Leberfunktion wird nicht erwartet, dass sie einen klinisch relevanten Einfluss auf die Pharmakokinetik von Bilastin haben.

Ältere Menschen

Es sind nur begrenzte pharmakokinetische Daten zu Studienteilnehmern verfügbar, die älter sind als 65 Jahre. Es wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede in Bezug auf die PK von Bilastin bei älteren Menschen über 65 Jahren im Vergleich zu Erwachsenen im Alter von 18 bis 35 Jahren beobachtet.

Kinder und Jugendliche

Es existieren keine pharmakokinetischen Daten für Jugendliche (12 bis 17 Jahre), da die Extrapolation von Erwachsenen Daten für dieses Arzneimittel als sachgerecht erachtet wurde. In einer Phase-II-Studie zur Untersuchung der Pharmakokinetik wurden pharmakokinetische Daten bei Kindern erhoben, die einmal täglich 10 mg Bilastin als Schmelztablette erhielten (31 Kinder im Alter von 4 bis 11 Jahren mit allergischer Rhinokonjunktivitis oder chronischer Urtikaria). Pharmakokinetische Analyse der Plasmakonzentrationsdaten zeigte, dass die pädiatrische Dosierung von 10 mg Bilastin einmal täglich zu einer vergleichbaren systemischen Exposition führte, wie sie nach einer 20-mg-Dosis bei Erwachsenen und Jugendlichen beobachtet wurde (mittlerer AUC-Wert 1014 ng x h/ml bei Kindern im Alter von 6 bis 11 Jahren). Diese Ergebnisse lagen weit unter der Sicherheitsgrenze, die aus Daten von 80 mg einmal täglich bei Erwachsenen ermittelt wurde, und entsprechen damit dem Sicherheitsprofil. Diese Ergebnisse haben die Entscheidung für die orale Dosis von 10 mg Bilastin einmal täglich als geeignete therapeutische Dosierung für Kinder im Alter von 6 bis 11 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 20 kg bestätigt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potenzial, lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

In Untersuchungen zur Reproduktionstoxizität wurden Wirkungen von Bilastin auf den Fötus (Fruchtverlust vor und nach Nidation bei Ratten, unvollständige Ossifikation von Schädelknochen, Brustbeinsegmenten und Gliedmaßen in Kaninchen) nur bei Dosen beobachtet, die für die Muttertiere toxisch waren. Die Expositionslevel bei den NOAEL gehen in ausreichendem Maß (> 30-fach) über die humane Exposition bei der empfohlenen therapeutischen Dosis hinaus.

In einer Laktationsstudie wurde festgestellt, dass Bilastin in die Muttermilch von säugenden Ratten übergeht, denen eine orale Einzeldosis (20 mg/kg) verabreicht wurde. Die Bilastin-Konzentrationen in der Muttermilch entsprachen etwa der Hälfte der im Plasma vorhandenen Konzentrationen. Es ist nicht bekannt, welche Bedeutung diese Ergebnisse für den Menschen haben.

In einer Fertilitätsstudie an Ratten verursachte Bilastin nach oraler Gabe von bis zu 1000 mg/kg/Tag keine Wirkungen auf weibliche und männliche Geschlechtsorgane. Paarungsverhalten, Fertilität und Schwangerschaftshäufigkeiten wurden nicht beeinflusst.

Wie in einer Verteilungsstudie an Ratten mit autoradiographischer Bestimmung der Wirkstoffkonzentrationen beobachtet wurde, akkumuliert Bilastin nicht im ZNS.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mannitol (E 421)

Croscarmellose-Natrium

Natriumstearyl fumarat

Sucralose (E 955)

Rote-Weinbeeren-Aroma (Hauptbestandteile: Arabisches Gummi, Ethylbutyrat, Triacetin, Methyl(2-aminobenzoat), Ethanol, D-Limonen, Linalool)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Perforierte OPA/Alu/PVC//Alu-Einzeldosis-Blisterpackung mit 10 x 1, 20 x 1, 30 x 1, 40 x 1, 50 x 1 Schmelztabletten, verpackt in Faltschachteln.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER

Z.Nr.: 141659

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 03. Mai 2023

10. STAND DER INFORMATION

01.2023

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezeptfrei, apothekenpflichtig.