FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Bilaxten 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

Weiße, runde, flache Tabletten mit einseitiger Prägung „20“ und 8 mm Durchmesser.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Symptomatische Behandlung der allergischen Rhinokonjunktivitis (saisonal und perennial) und Urtikaria. Bilaxten ist zur Anwendung bei Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren) bestimmt.

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 (saisonal und perennial) und einer Urtikaria.

Die Tablette soll eine Stunde vor oder zwei Stunden nach der Aufnahme von Nahrung oder Fruchtsaft eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.5).

Dauer der Anwendung
Die Behandlung einer allergischen Rhinokonjunktivitis sollte 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 Patienten
Bei älteren Patienten sind keine Dosisanpassungen erforderlich (siehe Abschnitte 5.1 und 5.2).

Niereninsuffizienz
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).

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

Kinder

Kinder im Alter von 2 bis 11 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 15 kg
Bilastin 10 mg Schmelztabletten und Bilastin 2,5 mg/ml Lösung zum Einnehmen sind geeignet zur Anwendung in dieser Patientengruppe.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Bilastin 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. Grapefruit-Saft 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 und mit einem Körpergewicht unter 15 kg sind nicht erwiesen. Daher darf Bilastin bei Kindern unter 2 Jahren oder mit einem Körpergewicht unter 15 kg nicht angewendet werden.

Bei Patienten mit einer mittelschweren oder schweren Niereninsuffizienz 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 sollte die gleichzeitige Gabe von Bilastin und P-Glykoprotein-Inhibitoren bei Patienten mit einer mittelschweren oder schweren Niereninsuffizienz vermieden werden.

Bei Patienten, die Bilastin anwenden, wurden Fälle von QT-Verlängerung im Elektrokardiogramm gemeldet (siehe Abschnitte 4.8, 4.9 und 5.1). Von Arzneimitteln, die eine QT-/QT_c-Verlängerung verursachen, wird vermutet, dass sie das Risiko für Torsade de pointes erhöhen.

Es ist daher Vorsicht erforderlich, wenn Bilastin an Patienten verabreicht wird, bei denen ein erhöhtes Risiko für eine QT-/QT_c-Verlängerung besteht. Dazu zählen Patienten mit einer Vorgeschichte von Herzrhythmusstörungen; Patienten mit Hypokaliämie, Hypomagnesiämie, Hypokalzämie; Patienten mit bekannter Verlängerung des QT-Intervalls oder bedeutsamer Bradykardie; Patienten, die gleichzeitig andere Arzneimittel anwenden, die mit QT-/QT_c-Verlängerung verbunden sind.

Sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium 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 Grapefruit-Saft

Die gleichzeitige Einnahme von 20 mg Bilastin und Grapefruit-Saft 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 von 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 ebenfalls ein vergleichbares Potenzial haben, die Plasmakonzentrationen 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 soll eine Anwendung von Bilaxten während der Schwangerschaft vermieden werden.

Stillzeit

Es wurde am Menschen nicht untersucht, ob Bilastin in die Muttermilch übergeht. Die zur Verfügung stehenden pharmakokinetischen Daten vom Tier zeigten, dass Bilastin in die Milch übergeht (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 Bilastin verzichtet werden soll bzw. die Behandlung mit Bilastin zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie mit Bilastin für die Frau 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, sollte Patienten dazu geraten werden, kein Fahrzeug zu steuern bzw. keine Maschinen zu bedienen, bis sie ihre individuelle Reaktion auf Bilastin kennengelernt haben.

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:	≥ 1/10
Häufig:	≥ 1/100 bis < 1/10
Gelegentlich:	≥ 1/1 000 bis < 1/100
Selten:	≥ 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**			
Infektionen und parasitäre Erkrankungen				
Gelegentlich	Oraler Herpes	2 (0,12 %)	2 (0,08 %)	0 (0,0 %)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen				
Gelegentlich	Appetitsteigerung	10 (0,59 %)	11 (0,44 %)	7 (0,51 %)
Psychiatrische Erkrankungen				
Gelegentlich	Angst	6 (0,35 %)	8 (0,32 %)	0 (0,0 %)
	Schlaflosigkeit	2 (0,12 %)	4 (0,16 %)	0 (0,0 %)
Erkrankungen des Nervensystems				
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 %)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths				
Gelegentlich	Tinnitus	2 (0,12 %)	2 (0,08 %)	0 (0,0 %)
	Vertigo	3 (0,18 %)	3 (0,12 %)	0 (0,0 %)
Herzerkrankungen				
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 %)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums				
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 %)

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts				
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 %)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes				
Gelegentlich	Pruritus	2 (0,12 %)	4 (0,16 %)	2 (0,15 %)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort				
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 %)
Untersuchungen				
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 %)

*Elektrokardiogramm QT verlängert wurde auch nach der Markteinführung gemeldet.

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 berichteten Häufigkeiten von Somnolenz waren 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 in der pädiatrischen Bevölkerungsgruppe

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 unerwünschte Ereignisse (UEs) 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 % versus 67,5 %).

Die in klinischen Studien bei 328 Kindern (2 – 11 Jahre; # 260 exponierte Kinder in der klinischen Sicherheitsstudie, 68 exponierte Kinder in den Pharmakokinetik-Studien) im Zusammenhang mit der Therapie am häufigsten berichteten UEs 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 in der pädiatrischen Bevölkerungsgruppe

Diejenigen UEs, 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:	≥ 1/10
Häufig:	≥ 1/100 bis < 1/10
Gelegentlich:	≥ 1/1 000 bis < 1/100
Selten:	≥ 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 = 328)**[#]	**Placebo (n = 249)**
Häufigkeit	**Nebenwirkung**		
Infektionen und parasitäre Erkrankungen			
Gelegentlich	Rhinitis	3 (0,9 %)	3 (1,2 %)
Erkrankungen des Nervensystems			
Häufig	Kopfschmerzen	6 (1,8 %)	3 (1,2 %)
Gelegentlich	Schwindelgefühl	1 (0,3 %)	0 (0,0 %)
	Verlust des Bewusstseins	1 (0,3 %)	0 (0,0 %)
Augenerkrankungen			
Häufig	Allergische Konjunktivitis	4 (1,2 %)	5 (2,0 %)
Gelegentlich	Augenreizung	1 (0,3 %)	0 (0,0 %)

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts			
Gelegentlich	Bauchschmerzen/ Schmerzen im Oberbauch	3 (0,9 %)	3 (1,2 %)
	Diarrhö	2 (0,6 %)	0 (0,0 %)
	Übelkeit	1 (0,3 %)	0 (0,0 %)
	geschwollene Lippe	1 (0,3 %)	0 (0,0 %)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes			
Gelegentlich	Ekzem	1 (0,3 %)	0 (0,0 %)
	Urtikaria	2 (0,6 %)	2 (0,8 %)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort			
Gelegentlich	Ermüdung	3 (0,9 %)	0 (0,0 %)

[#] 260 exponierte Kinder in der klinischen Sicherheitsstudie, 68 exponierte Kinder in den Pharmakokinetik-Studien

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 berichteten Häufigkeiten von Kopfschmerzen waren 1,8 % bei Bilastin versus 1,2 % bei Placebo, von Bauchschmerzen entsprechend 0,9 % versus 1,2 %, von allergischer Konjunktivitis 1,2 % versus 2,0 % und von Rhinitis 0,9 % 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 dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

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 Anwendung 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 QT_c-Intervalls berichtet. Die gesammelten Informationen aus Beobachtungen nach Markteinführung stimmen mit denen aus klinischen Studien überein.

Eine kritische Analyse einer umfassenden QT/QT_c-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 QT_c-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 H_1-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 20 mg Bilastin 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 QT_c-Intervalls noch andere kardiovaskuläre Wirkungen beobachtet, sowohl bei Dosierungen von 200 mg täglich (das 10-Fache der klinisch angewendeten 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-Fahrtest 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 2 bis 11 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 15 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 QT_c-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, von denen eine die Bioäquivalenz der beiden Formulierungen nachgewiesen hat.

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 oder Erythromycin“ und „Wechselwirkung mit Diltiazem“) und von OATP ist (siehe Abschnitt 4.5 „Wechselwirkung mit Grapefruit-Saft“). 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 $IC_{50} \geq 300$ µM 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 Anwendung einer Einzeldosis von 20 mg ^{14}C-Bilastin fast 95 % der angewendeten 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.

Niereninsuffizienz

In einer Untersuchung mit Studienteilnehmern mit Niereninsuffizienz erhöhte sich die mittlere $AUC_{0-\infty}$ (± SD) von 737,4 (± 260,8) ng×h/ml bei Studienteilnehmern ohne Funktionseinschränkung (GFR: > 80 ml/min/1,73 m²) auf: 967,4 (± 140,2) ng×h/ml bei Studienteilnehmern mit einer geringfügigen Funktionseinschränkung (GFR: 50 – 80 ml/min/1,73 m²), auf 1384,2 (± 263,23) ng×h/ml bei Studienteilnehmern mit einer mittleren Funktionseinschränkung (GFR: 30 – < 50 ml/min/1,73 m²), und auf 1708,5 (± 699,0) ng×h/ml und bei Studienteilnehmern mit einer schweren Funktionseinschränkung (GFR: < 30 ml/min/1,73 m²). Die mittlere Halbwertszeit (± SD) von Bilastin betrug 9,3 h (± 2,8) bei Studienteilnehmern ohne Funktionseinschränkung, 15,1 h (± 7,7)

bei Studienteilnehmern mit einer geringfügigen Funktionseinschränkung, 10,5 h (± 2,3) bei Studienteilnehmern mit einer mittleren Funktionseinschränkung und 18,4 h (± 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 Niereninsuffizienz immer noch innerhalb der Sicherheitsgrenzen von Bilastin liegen.

Leberinsuffizienz

Es gibt keine pharmakokinetischen Daten von Patienten mit Leberinsuffizienz. Bilastin wird beim Menschen nicht metabolisiert. Da die Ergebnisse der Untersuchung zu Niereninsuffizienz 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 Erwachsenendaten für dieses Arzneimittel als sachgerecht erachtet wurde. Pharmakokinetische Analysen bei Kindern wurden anhand von Daten aus zwei Studien mit 66 Kindern im Alter von 2 bis 11 Jahren mit allergischer Rhinokonjunktivitis oder chronischer Urtikaria durchgeführt, die einmal täglich 10 mg Bilastin als Schmelztablette erhielten. Die pharmakokinetische Analyse der Plasmakonzentrationsdaten zeigte, dass die pädiatrische Dosierung von 10 mg Bilastin einmal täglich zu einer systemischen Exposition in einem Bereich führt, wie er nach einer 20-mg-Dosis bei Erwachsenen und Jugendlichen beobachtet wurde (AUC-Werte (95-%-KI) im Bereich von 511,5 bis 1450 ng×h/ml bei Kindern im Alter von 2 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 2 bis 11 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 15 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 (Prä- und Postimplantationsverlust 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 Trächtigkeitsindices 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 (Ph. Eur.) (E 421)
Croscarmellose-Natrium
Natriumstearylfumarat (Ph. Eur.)
Sucralose (E 955)
Rote-Weinbeeren-Aroma (Hauptbestandteile: Arabisches Gummi, Ethylbutyrat, Triacetin, Methyl(2-aminobenzoat), Ethanol, (+)-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/Aluminium/PVC//Aluminium-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
1611 Luxembourg
Luxemburg

Mitvertrieb:

BERLIN-CHEMIE AG
Glienicker Weg 125
12489 Berlin

8. ZULASSUNGSNUMMER

7000688.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

25. April 2023

10. STAND DER INFORMATION

Februar 2026

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Apothekenpflichtig