

23. oktober 2023

**PRODUKTRESUMÉ**

 **for**

**Revitelle, smeltetabletter**

**0. D.SP.NR.**

26560

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Revitelle

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver smeltetablet indeholder 10 mg bilastin.

Hjælpestof(fer), som behandleren skal være opmærksom på: hver smeltetablet indeholder 0,0015 mg ethanol.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Smeltetabletter

Runde, let bikonvekse, hvide tabletter på 8 mm i diameter.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Symptombehandling af allergisk betinget rhinokonjunktivitis (sæsonbetinget eller helårlig) og urticaria. Revitelle er indiceret til børn i alderen 6-11 år med en kropsvægt på mindst 20 kg.

**4.2 Dosering og administration**

**Dosering**

Pædiatrisk population

*Børn i alderen 6-11 år med en kropsvægt på mindst 20 kg.*

10 mg bilastin (1 smeltetablet) en gang daglig til lindring af symptomerne på allergisk rhinokonjunktivitis (sæsonbetinget eller helårlig) og urticaria.

Smeltetabletten skal indtages en time før eller to timer efter indtagelse af føde eller frugtjuice (se pkt. 4.5).

*Børn under 6 år og under 20 kg*

De aktuelle data fremgår af pkt. 4.4, 4.8, 5.1 og 5.2, men der kan ikke gives nogen anbefaling vedrørende doseringen. Bilastin bør således ikke benyttes til denne aldersgruppe.

Bilastin kan gives som 20 mg tabletter til voksne og unge (12 år og derover).

**Behandlingsvarighed**

Behandling af allergisk rhinitis bør begrænses til perioden med eksponering for allergener. Ved sæsonbetinget allergisk rhinitis kan behandlingen seponeres, når alle symptomerne er forsvundet, og genoptages, hvis de venter tilbage. Ved helårlig allergisk rhinitis kan der eventuelt gives vedvarende behandling til patienterne i perioden med eksponering for allergener. Ved urticaria afhænger behandlingens varighed af sygdommens art, varighed og forløb.

Særlige populationer

*Nedsat nyrefunktion*

Sikkerhed og virkning af bilastin hos børn med nedsat nyrefunktion er ikke klarlagt. Ifølge undersøgelser af voksne i særlige risikogrupper (patienter med nedsat nyrefunktion), er det ikke nødvendigt at justere dosen med bilastin til voksne (se pkt. 5.2).

*Nedsat leverfunktion*

Sikkerhed og virkning af bilastin hos børn med nedsat leverfunktion er ikke klarlagt. Der foreligger ingen klinisk erfaring for voksne og pædiatriske patienter med nedsat leverfunktion. Eftersom bilastin ikke metaboliseres og udskilles uændret i urin og fæces, forventes nedsat leverfunktion dog ikke at øge den systemiske eksponering over den tilladte sikkerhedsgrænse for voksne patienter. Der kræves således ingen justering af dosis for voksne patienter med nedsat leverfunktion (se pkt. 5.2).

**Administration**

Oral anvendelse.

Smeltetabletten skal placeres i munden, hvor den hurtigt opløses i spyttet, så den er nem at sluge.

Alternativt kan smeltetabletten opblandes i vand før administration. Der bør ikke anvendes grapefrugtjuice eller andre former for frugtjuice til opblandingen (se pkt. 4.5).

**4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Pædiatrisk population

Effekten og sikkerheden af bilastin til børn under 2 år er blevet fastlagt, og der er kun begrænset klinisk erfaring med børn i alderen 2 til 5 år, hvorfor bilastin ikke bør anvendes til disse aldersgrupper.

Hos patienter med moderat eller stærkt nedsat nyrefunktion kan samtidig anvendelse af bilastin og P-glykoproteinhæmmere såsom fx ketoconazol, erythromycin, ciclosporin, ritonavir eller diltiazem øge bilastins plasmakoncentration og dermed øge risikoen for bivirkninger af lægemidlet. Derfor bør samtidig anvendelse af bilastin og P-glykoproteinhæmmere undgås hos patienter med moderat eller stærkt nedsat nyrefunktion.

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. smeltetablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

Dette lægemiddel indeholder 0,0015 mg alkohol (ethanol) pr. smeltetablet svarende til 1 mg/100 g (0,001% w/w). Mængden i en smeltetablet med en vægt på 150 mg svarer til mindre end 0,00004 ml øl eller 0,00002 ml vin.

Den mindre mængde alkohol i dette lægemiddel vil ikke have nogen nævneværdig effekt.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Der er kun gennemført interaktionsstudier for voksne. I det følgende findes en opsummering.

Fødevareinteraktion

Føde reducerer signifikant den orale biotilgængelighed af bilastin i form af 20 mg tabletter med 30 % og med 20 % for bilastin i form af 10 mg smeltetabletter.

Interaktion med grapefrugtjuice

Samtidig indtagelse af 20 mg bilastin og grapefrugtjuice nedsatte biotilgængeligheden af bilastin med 30 %. Denne virkning kan også gælde for andre frugtjuicer. Faldet i biotilgængelighed kan variere afhængigt af fremstiller og frugtsort. Mekanismen bag denne interaktion er hæmning af OATP1A2, en optagstransportør, og bilastin er et substrat for denne (se pkt. 5.2). Lægemidler, som er substrater for eller hæmmere af OATP1A2 såsom ritonavir eller rifampicin, kan ligeledes potentielt nedsætte plasmakoncentrationen af bilastin.

Interaktion med ketoconazol eller erythromycin

Samtidig indtagelse af bilastin 20 mg oral dosis og ketoconazol 400 mg oral dosis eller erythromycin 500 mg TID fordoblede bilastins AUC og øgede Cmax med faktor 2-3. Disse forandringer kan forklares ved interaktion med transportører i tarmsystemet, eftersom bilastin er substrat for P-gp, og ikke metaboliseres (se pkt. 5.2). Forandringerne synes ikke at påvirke sikkerhedsprofilen af bilastin sammen med ketoconazol eller erythromycin. Andre lægemidler, som er substrater for eller hæmmere af P-glykoprotein såsom ciclosporin, kan ligeledes potentielt øge plasmakoncentrationen af bilastin.

Interaktion med diltiazem

Samtidig indtagelse af 20 mg bilastin en gang daglig og 60 mg diltiazem en gang daglig øgede bilastins Cmax med 50 %. Denne virkning kan forklares ved interaktion med transportører i tarmsystemet (se pkt. 5.2) og synes ikke at påvirke bilastins sikkerhedsprofil.

Interaktion med alkohol

Efter samtidig indtagelse af alkohol og 20 mg bilastin en gang om daglig var den psykomotoriske funktion sammenlignelig med funktionen efter indtagelse af alkohol og placebo.

Interaktion med lorazepam

Samtidig indtagelse af 20 mg bilastin en gang daglig og 3 mg lorazepam en gang daglig i 8 dage forstærkede ikke lorazepams undertrykkende virkning på centralnervesystemet.

Pædiatrisk population

Der har ikke været gennemført interaktionsstudier for børn med bilastin som smeltetabletter. Eftersom der ikke er nogen kliniske erfaringer med interaktion af bilastin med andre lægemidler, fødevarer eller frugtjuicer hos børn, skal resultaterne fra interaktionsstudier for voksne for nuværende tages i betragtning ved ordinering af bilastin til børn. Der foreligger ingen kliniske data for børn til angivelse af, om ændringer i AUC eller Cmax som følge af interaktioner påvirker bilastins sikkerhedsprofil.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

Der er ingen eller utilstrækkelige data om anvendelse af bilastin til gravide kvinder.

Dyreforsøg indikerer hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger, hvad angår reproduktionstoksicitet, fødslen eller den postnatale udvikling (se pkt. 5.3). For en sikkerheds skyld bør Revitelle undgås under graviditet.

Amning

Det har ikke været undersøgt, om bilastin udskilles i human mælk. Foreliggende farmakokinetiske data for dyr har vist, at bilastin udskilles i mælken (se pkt. 5.3). Det skal besluttes, om amningen skal ophøre eller behandling med Revitelle seponeres, idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet i forhold til de terapeutiske fordele for moderen ved behandling med bilastin.

Fertilitet

Der er ingen eller utilstrækkelige kliniske data. Et forsøg med rotter indikerede ikke negativ påvirkning af fertilitet (se pkt. 5.3).

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Det fremgik af et forsøg, der blev udført for at bedømme bilastins påvirkning af evnen til at føre motorkøretøj, at behandling med 20 mg bilastin ikke påvirker evnen til at føre motorkøretøj. Eftersom der kan være forskel på, hvordan den enkelte reagerer på lægemidlet, bør patienterne dog tilrådes ikke at føre eller bruge maskiner, før de har fastslået deres egen reaktion på bilastin.

**4.8 Bivirkninger**

Oversigt over sikkerhedsprofilen for den pædiatriske population

I forbindelse med den kliniske udvikling var hyppigheden, typen og graden af bivirkninger hos unge (12-17 år) den samme som det, der blev observeret for voksne. De oplysninger, der er indsamlet for denne population (unge) i forbindelse med kontrollen efter markedsføring har bekræftet fundene fra det kliniske studie.

Incidensen børn (2-11 år), som berettede om bivirkninger (hændelser (AE’er)) efter behandling med 10 mg bilastin mod allergisk rhinokonjunktivitis eller kronisk idiopatisk urticaria i et 12-ugers kontrolleret klinisk studie, var sammenlignelig med antallet af patienter, der fik placebo (68,5 % versus 67,5 %).

De hyppigste tilhørende bivirkninger (hændelser (AE'er)), der blev indberettet af 291 børn (2-11 år), som fik bilastin (smeltetablet) i de kliniske forsøg (260\* børn eksponeret i det kliniske forsøg af sikkerheden, 31 børn eksponeret i det farmakokinetiske studie) var hovedpine, allergisk konjunktivitis, rhinitis og abdominalsmerter. Disse tilhørende bivirkninger optrådte med en sammenlignelig hyppighed hos 249 patienter, de fik placebo.

Oversigt over bivirkninger hos den pædiatriske population

De bivirkninger, som havde en mulig relation til bilastin hos over 0,1 % af de børn (2-11 år), der fik bilastin i forbindelse med den kliniske udvikling, fremgår af tabellen nedenfor.

Hyppighed angives som følger

Meget almindelig (≥ 1/10)

Almindelig (≥1/100 til <1/10)

Ikke almindelig (≥1/1.000 til <1/100)

Bivirkninger, som er sjældne eller meget sjældne, eller for hvilke hyppigheden ikke er kendt, er ikke medtaget i tabellen.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Systemorganklasse****Hyppighed Bivirkning** | **Bilastin 10 mg** **(n=291)\*** | **Placebo** **(n=249)** |
| **Infektioner og parasitære sygdomme** |
| Almindelig | Rhinitis | 3 (1,0 %) | 3 (1,2 %) |
| **Nervesystemet**  |
| Almindelig | Hovedpine | 6 (2,1 %) | 3 (1,2 %) |
| Ikke almindelig | Svimmelhed | 1 (0,3 %) | 0 (0,0 %) |
| Bevidsthedstab | 1 (0,3 %) | 0 (0,0 %) |
| **Øjne** |
| Almindelig | Allergisk konjunktivitis  | 4 (1,4 %) | 5 (2,0 %) |
| Ikke almindelig | Øjenirritation | 1 (0,3 %) | 0 (0,0 %) |
| **Mave-tarm-kanalen**  |
| Almindelig | Abdominalsmerter/smerter i øvre abdomen | 3 (1,0 %) | 3 (1,2 %) |
| Ikke almindelig | Diarré | 2 (0,7 %) | 0 (0,0 %) |
| Kvalme | 1 (0,3 %) | 0 (0,0 %) |
| Hævede læber | 1 (0,3 %) | 0 (0,0 %) |
| **Hud og subkutane væv** |
| Ikke almindelig | Eksem | 1 (0,3 %) | 0 (0,0 %) |
| Urticaria | 2 (0,7 %) | 2 (0,8 %) |
| **Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet** |
| Ikke almindelig | Træthed | 2 (0,7 %) | 0 (0,0 %) |

\* 260 børn eksponeret i klinisk sikkerhedsstudie, 31 eksponeret i det farmakokinetiske studie

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger hos den pædiatriske population

Hovedpine, abdominalsmerter, allergisk konjunktivitis og rhinitis blev fundet hos børn, der enten blev behandlet med 10 mg bilastin eller med placebo. Den indberettede hyppighed var 2,1 % vs. 1,2 % for hovedpine, 1,0 % vs. 1,2 % for abdominalsmerter, 1,4 % vs. 2,0 % for allergisk konjunktivitis og 1,0 % vs 1,2 % for rhinitis.

Oversigt over sikkerhedsprofilen for voksne og unge patienter

Incidensen i antallet af bivirkninger hos voksne og unge patienter, der led af allergisk rhinokonjunktivitis eller kronisk idiopatisk urticaria, og som blev behandlet med 20 mg bilastin i kliniske forsøg, var sammenlignelig med incidensen i antallet hos patienter, der fik placebo (12,7 % versus 12,8 %).

De kliniske fase II- og III-forsøg, der blev gennemført i forbindelse med den kliniske udvikling, omfattede 2525 patienter, der blev behandlet med forskellige doser af bilastin, heraf fik 1697 bilastin 20 mg. I disse forsøg fik 1362 patienter placebo. De hyppigste bivirkninger indberettet af patienter, der fik 20 mg bilastin på indikationen af allergisk rhinokonjunktivitis eller kronisk idiopatisk urticaria, var hovedpine, somnolens, svimmelhed og træthed. Disse bivirkninger optrådte med en sammenlignelig hyppighed hos patienter, de fik placebo.

Oversigt over sikkerhedsprofilen for voksne og unge patienter

De bivirkninger, som havde en mulig relation til bilastin hos over 0,1 % af de patienter, der fik 20 mg bilastin i forbindelse med den kliniske udvikling (N = 1697), fremgår af tabellen nedenfor.

Hyppighed angives som følger

Meget almindelig (≥ 1/10)

Almindelig (≥1/100 til <1/10)

Ikke almindelig (≥1/1.000 til <1/100)

Bivirkninger, som er sjældne eller meget sjældne, eller for hvilke hyppigheden ikke er kendt, er ikke medtaget i tabellen.

| **Systemorganklasse****Hyppighed Bivirkning** | **Bilastin****20 mgN=1697** | **Alle bilastin-****doserN=2525** | **PlaceboN=1362** |
| --- | --- | --- | --- |
| **Infektioner og parasitære sygdomme** |
| Ikke almindelig | Oral herpes | 2 (0,12 %) | 2 (0,08 %) | 0 (0,0 %) |
| **Metabolisme og ernæring** |
| Ikke almindelig | Øget appetit | 10 (0,59 %) | 11 (0,44 %) | 7 (0,51 %) |
| **Psykiske forstyrrelse** |
| Ikke almindelig | Angst | 6 (0,35 %) | 8 (0,32 %) | 0 (0,0 %) |
| Søvnløshed | 2 (0,12 %) | 4 (0,16 %) | 0 (0,0 %) |
| **Nervesystemet** |
| Almindelig | Somnolens | 52 (3,06 %) | 82 (3,25 %) | 39 (2,86 %) |
| Hovedpine | 68 (4,01 %) | 90 (3,56 %) | 46 (3,38 %) |
| Ikke almindelig | Svimmelhed | 14 (0,83 %) | 23 (0,91 %) | 8 (0,59 %) |
| **Øre og labyrint** |
| Ikke almindelig | Tinnitus | 2 (0,12 %) | 2 (0,08 %) | 0 (0,0 %) |
| Vertigo | 3 (0,18 %) | 3 (0,12 %) | 0 (0,0 %) |
| **Hjerte** |
| Ikke almindelig | Højresidig grenblok | 4 (0,24 %) | 5 (0,20 %) | 3 (0,22 %) |
| Sinusarytmi | 5 (0,30 %) | 5 (0,20 %) | 1 (0,07 %) |
| QT-forlængelse på elektrokardiogram | 9 (0,53 %) | 10 (0,40 %) | 5 (0,37 %) |
| Andre anomalier på EKG | 7 (0,41 %) | 11 (0,44 %) | 2 (0,15 %) |
| **Luftveje, thorax og mediastinum** |
| Ikke almindelig | Dyspnø | 2 (0,12 %) | 2 (0,08 %) | 0 (0,0 %) |
| Ubehag i næsehulen | 2 (0,12 %) | 2 (0,08 %) | 0 (0,0 %) |
| Næsetørhed | 3 (0,18 %) | 6 (0,24 %) | 4 (0,29 %) |
| **Mave-tarm-kanalen** |
| Ikke almindelig | Smerter i øvre abdomen | 11 (0,65 %) | 14 (0,55 %) | 6 (0,44 %) |
| Abdominalsmerter | 5 (0,30 %) | 5 (0,20 %) | 4 (0,29 %) |
| Kvalme | 7 (0,41 %) | 10 (0,40 %) | 14 (1,03 %) |
| Mavebesvær | 3 (0,18 %) | 4 (0,16 %) | 0 (0,0 %) |
| Diarré | 4 (0,24 %) | 6 (0,24 %) | 3 (0,22 %) |
| Mundtørhed | 2 (0,12 %) | 6 (0,24 %) | 5 (0,37 %) |
| Dyspepsi | 2 (0,12 %) | 4 (0,16 %) | 4 (0,29 %) |
| Gastritis | 4 (0,24 %) | 4 (0,16 %) | 0 (0,0 %) |
| **Hud og subkutane væv** |
| Ikke almindelig | Pruritus | 2 (0,12 %) | 4 (0,16 %) | 2 (0,15 %) |
| **Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet**  |
| Ikke almindelig | Træthed | 14 (0,83 %) | 19 (0,75 %) | 18 (1,32 %) |
| Tørst | 3 (0,18 %) | 4 (0,16 %) | 1 (0,07 %) |
| Bedring af underliggende sygdom | 2 (0,12 %) | 2 (0,08 %) | 1 (0,07 %) |
| Pyreksi | 2 (0,12 %) | 3 (0,12 %) | 1 (0,07 %) |
| Asteni | 3 (0,18 %) | 4 (0,16 %) | 5 (0,37 %) |
| **Undersøgelser** |
| Ikke almindelig | Forhøjet gamma-glutamyltransferase  | 7 (0,41 %) | 8 (0,32 %) | 2 (0,15 %) |
| Forhøjet alanin-aminotransferase | 5 (0,30 %) | 5 (0,20 %) | 3 (0,22 %) |
| Forhøjet aspartat-aminotransferase | 3 (0,18 %) | 3 (0,12 %) | 3 (0,22 %) |
| Forhøjet serumkreatinin | 2 (0,12 %) | 2 (0,08 %) | 0 (0,0 %) |
| Forhøjet triglycerid | 2 (0,12 %) | 2 (0,08 %) | 3 (0,22 %) |
| Vægtstigning | 8 (0,47 %) | 12 (0,48 %) | 2 (0,15 %) |

***Hyppigheden er ikke kendt*** (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data): Der er observeret palpitationer, takykardi, overfølsomhedsreaktioner, såsom anafylaksi, angioødem, dyspnø, udslæt, lokaliseret ødem / lokal hævelse og erythem og opkastningefter markedsføringen.

Beskrivelse af udvalget bivirkninger for voksne og unge patienter

Somnolens, hovedpine, svimmelhed og træthed blev fundet hos patienter, der enten blev behandlet med 20 mg bilastin eller med placebo. Den indberettede hyppighed var 3,06 % vs. 2,86 % for somnolens, 4,01 % vs. 3,38 % for hovedpine, 0,83 % vs. 0,59 % for svimmelhed og 0,83 % vs 1,32 % for træthed.

De oplysninger, der er indsamlet i forbindelse med kontrollen efter markedsføringen, har bekræftet den sikkerhedsprofil, der blev observeret under den kliniske udvikling.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

Der foreligger oplysninger om overdosering af børn.

Information om akut overdosering med bilastin er uddraget fra erfaringer fra kliniske forsøg udført under udviklingen hos voksne og kontrollen efter markedsføringen. Efter administration af bilastin i doser, der var 10-11 gange større end den terapeutiske dosis (220 mg som en enkeltdosis eller 200 mg/dag i 7 dage) til 26 raske forsøgspersoner, var hyppigheden af bivirkninger, der opstod under behandlingen, dobbelt så høj som med placebo under de kliniske forsøg. De hyppigst rapporterede bivirkninger var svimmelhed, hovedpine og kvalme. Der fremkom ingen rapporter om alvorlige bivirkninger eller signifikant forlængelse af QTc-intervallet. De oplysninger, der er indsamlet i forbindelse med kontrollen efter markedsføringen svarer til det, der blev indberettet under de kliniske forsøg.

En kritisk evaluering af bilastins virkning efter gentagne doser (100 mg i 4 dage) på ventrikulær repolarisering i et “grundigt QT/QTc cross-over-forsøg" med 30 raske forsøgspersoner viste ikke signifikant QTc-forlængelse.

Det anbefales at give symptomatisk og understøttende behandling i tilfælde af overdosering.

Der kendes intet specifikt antidot til bilastin.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antihistaminer til systemisk brug, andre antihistaminer til systemisk brug.

ATC-kode: R 06 AX 29.

Virkningsmekanisme

Bilastin er en non-sederende, langtidsvirkende histaminantagonist med selektiv, perifer og overvejende H1-receptoraffinitet og uden affinitet for muskarine receptorer.

Bilastin hæmmede histamininducerede hudreaktioner i form af blegner og rødme i 24 timer efter enkeltdoser.

Klinisk virkning

Virkningen af bilastin er undersøgt hos voksne og unge. I henhold til retningslinjerne kan den påviste effekt hos voksne og unge ekstrapoleres til børn, idet det har vist sig, at systemisk eksponering med 10 mg bilastin for børn i alderen 6-11 år med en kropsvægt på mindst 20 kg svarer til eksponering med 20 mg bilastin for voksne (se pkt. 5.2). Ekstrapoleringen fra oplysninger for voksne og unge anses for passende for dette produkt, eftersom patofysiologien for allergisk rhinokonjunktivitis og urticaria er den samme for alle aldersgrupper.

I kliniske forsøg med voksne og unge med allergisk rhinokonjunktivitis (sæsonbetinget og helårlig), gav 20 mg bilastin, der blev administreret en gang daglig i 14-28 dage, effektiv lindring af symptomer såsom nysen, løbende næse, næsekløe, tilstoppet næse, øjenkløe, tåreflåd og røde øjne. Bilastin kontrollerede symptomerne effektivt i 24 timer.

I to kliniske forsøg med patienter med kronisk idiopatisk urticaria gav 20 mg bilastin, der blev administreret en gang daglig i 28 dage, effektiv lindring af kløens intensitet og nedsatte antal og størrelse af blegner samt patientens ubehag i forbindelse med urticaria. Patienterne opnåede bedre søvn og livskvalitet.

Der observeredes ingen klinisk relevant forlængelse af QTc-intervallet eller anden kardiovaskulær påvirkning i de kliniske forsøg udført med bilastin, selv ikke ved doser på 200 mg daglig (10 gange den kliniske dosis) i 7 dage hos 9 deltagere, eller når stoffet blev administreret sammen med P-glykoproteinhæmmere såsom ketoconazol (24 deltagere) eller erythromycin (24 deltagere). Desuden er der foretaget en grundig undersøgelse af QT-intervallet hos 30 forsøgspersoner.

I kontrollerede kliniske forsøg med den anbefalede dosis på 20 mg en gang daglig sås sammenlignelig sikkerhedsprofil af bilastin og placebo i centralnervesystemet, og incidensen af døsighed var ikke statistisk forskellig hos deltagere, der fik placebo. Bilastin i doser på op til 40 mg q.d. påvirkede ikke den psykomotoriske funktion i kliniske forsøg og nedsatte ikke evnen til at føre motorkøretøj i en standardkøreprøve.

Hos ældre patienter (≥ 65 år), der indgik i fase II- og III-studier, var sikkerhed og virkning ikke anderledes end hos yngre patienter.

Klinisk sikkerhed

I et 12-ugers kontrolleret klinisk forsøg med børn i alderen 2-11 år (i alt 509 børn, 260 behandlet med 10 mg bilastin: 58 på 2 til <6 år, 105 på 6 til <9 år og 97 på 9 til <12 år og 249 behandlet med placebo: 58 på 2 til <6 år, 95 på 6 til <9 år og 96 på 9 til <12 år), med den anbefalede pædiatriske dosis på 10 mg en gang daglig, svarede sikkerhedsprofilen for bilastin (n=260) til placebo (n=249). Der blev set bivirkninger hos 5,8 % og 8,0 % af de patienter, der tog 10 mg bilastin og placebo. Både 10 mg bilastin og placebo viste i dette studie en let nedsættelse i scoren for døsighed og sedation ifølge Paediatric Sleep Questionnaire uden nogen statistisk signifikant forskel på de to behandlingsgrupper. Der blev ikke observeret nogen signifikant forskel i QTc hos disse børn i alderen 2-11 år efter 10 mg bilastin daglig sammenlignet med placebo. Spørgeskemaundersøgelser specifikt om livskvaliteten for børn med allergisk rhinokonjunktivitis eller kronisk urticaria viste en generel stigning af scoren over 12 uger uden nogen statistisk signifikant forskel mellem bilastin og placebo. Den samlede population på 509 børn omfattede: 479 deltagere med allegisk rhinokonjunktivitis og 30 deltagere diagnosticeret med kronisk urticaria. 260 børn fik bilastin, 252 (96,9 %) mod allergisk rhinokonjunktivitis og 8 (3,1 %) mod kronisk urticaria. Til sammenligning med det fik 249 børn placebo, 227 (91,2 %) mod allergisk rhinokonjunktivitis og 22 (8,8 %) mod kronisk urticaria.

Pædiatrisk population

Det europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med bilastin i alle undergrupper af den pædiatriske population under 2 år (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

Bilastin absorberes hurtigt efter oral administration, og tiden til maksimal plasmakoncentration er ca. 1,3 timer. Der sås ingen akkumulation. Bilastin har en gennemsnitlig oral biotilgængelighed på 61 %.

Fordeling

*In vitro*- og *in vivo*-forsøg har vist, at bilastin er et substrat for Pgp (se pkt. 4.5 "Interaktion med ketoconazol eller erythromycin" og "Interaktion med diltiazem") og OATP (se pkt. 4.5 "Interaktion med grapefrugtsaft"). I terapeutiske doser er bilastin 84-90 % bundet til plasmaproteiner.

Biotransformation

Bilastin medførte hverken induktion eller inhibering af CYP450-isoenzymer i *in vitro*-forsøg.

Elimination

En undersøgelse af den totale omsætning af bilastin hos raske forsøgspersoner viste, at efter administration af en enkelt dosis på 20 mg 14C-mærket bilastin blev næsten 95 % af dosis genfundet i urinen (28,3 %) og fæces (66,5 %) som uomdannet bilastin, hvilket bekræfter, at bilastin ikke metaboliseres i signifikant grad hos mennesker. Den beregnede middelhalveringstid hos raske forsøgspersoner var 14,5 timer.

Linearitet

Bilastin udviste lineær farmakokinetik i det undersøgte dosisinterval (5-220 mg) med små interindividuelle variationer.

Nedsat nyrefunktion

Effekten af bilastin hos patienter med nedsat nyrefunktion er undersøgt for voksne.

I et forsøg, hvor deltagerne havde nedsat nyrefunktion, steg middelværdien (±SD) af AUC0-∞ fra 737,4 (± 260,8) ng x timer/ml hos deltagere uden nedsat funktion (GFR: > 80 ml/min/1,73 m²) til 967,4 (± 140,2) ng x timer/ml hos deltagere med let funktions­nedsættelse (GFR: 50-80 ml/min/1,73 m²), 1384,2 (± 263,23) ng x timer/ml hos deltagere med moderat funktionsnedsættelse (GFR: 30 - <50 ml/min/1,73 m²), og 1708,5 (± 699,0) ng x timer/ml hos deltagere med stærkt nedsat nyrefunktion (GFR: < 30 ml/min/1,73 m²). Middelværdien (±SD) for bilastins halveringstid var 9,3 timer (± 2,8) hos deltagere uden nedsat nyrefunktion, 15,1 timer (± 7,7) hos deltagere med let funktionsnedsættelse, 10,5 timer (± 2,3) hos deltagere med moderat funktionsnedsættelse og 18,4 timer (± 11,4) hos deltagere med stærkt nedsat nyrefunktion. Udskillelse af bilastin i urinen var næsten fuldstændig efter 48-72 timer hos alle deltagere. Disse farmakokinetiske forandringer forventes ikke at påvirke sikkerheden af bilastin i et klinisk relevant omfang, eftersom patienter med nedsat nyrefunktion stadig falder inden for bilastins sikkerhedsinterval.

Nedsat leverfunktion

Der foreligger ingen farmakokinetiske oplysninger på patienter med nedsat leverfunktion. Bilastin metaboliseres ikke hos mennesker. Eftersom forsøgsresultaterne for nedsat nyrefunktion indikerer, at renal elimination udgør en væsentlig eliminationsmåde, forventes biliær ekskretion kun at spille en marginal rolle i eliminationen af bilastin. Forandringer i leverfunktionen forventes ikke at påvirke bilastins farmakokinetik i et klinisk relevant omfang.

Pædiatrisk population

Farmakokinetiske oplysninger på børn blev indhentet i et fase 2, farmakokinetisk studie, der omfattede 31 børn i alderen 4-11 år med allergisk rhinokonkunktivitis eller kronisk urticaria, som fik en smeltetablet med 10 mg bilastin en gang daglig. Farmakologisk analyse af oplysninger om plasmakoncentrationen viste, at den pædiatriske dosis på 10 mg bilastin en gang daglig medfører systemisk eksponering svarende til det, der ses efter en 20 mg dosis hos voksne og unge, idet de gennemsnitlige AUC-værdier var 1014 ng x timer/ml for børn i alderen 6-11 år. Disse resultater ligger godt under sikkerhedsniveauet på basis af oplysninger om en dosis på 80 mg en gang om dagen hos voksne i henhold til sikkerhedsprofilen. Disse resultater bekræftede, at 10 mg bilastin oralt en gang daglig er en passende terapeutisk dosis til den pædiatrisk population i alderen 6-11 år med en kropvægt på mindst 20 kg.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Prækliniske data med bilastin viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet, genotoksicitet og den carcinogene risiko.

I undersøgelser af reproduktionstoksicitet sås der kun fosterpåvirkning (fostertab før og efter implantation hos rotter og ufuldstændig ossifikation af kranieknogler, segmenterne i corpus sterni og lemmer hos kaniner) ved doser, der var toksiske for moderdyret. Eksponeringsniveauerne (NOAELs - no observed adverse effect levels) overstiger human eksponering ved den anbefalede terapeutiske dosis i tilstrækkelig grad (> 30 gange).

I en undersøgelse af amning blev der fundet bilastin i mælken hos diegivende rotter, der havde fået en enkelt oral dosis (20 mg/kg). Koncentrationerne af bilastin i mælk var omtrent halvt så store som i moderens blod. Relevancen af disse resultater for mennesker kendes ikke.

I et fertilitetsforsøg med rotter blev bilastin administreret oralt i doser på op til 1000 mg/kg/dag uden påvirkning af kønsorganerne hos han- eller hundyr. Parrings-, fertilitets- eller drægtighedsindekserne blev ikke påvirkede.

Det fremgår af et fordelingsforsøg med rotter, hvor lægemiddelkoncentrationer blev bestemt ved hjælp af autoradiografi, at bilastin ikke ophobes i centralnervesystemet.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Mannitol (E421)

Croscarmellosenatrium

Natriumstearylfumarat

Sucralose (E955)

Smag af røde druer (større bestanddele: Gummi arabikum, ethylbutyrat, triacetin, methylanthranilat, ethanol, d-limonen, linalool)

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

 5 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

OPA/Al/PVC//Al blisterpakning

Hver blisterpakning indeholder 10 smeltetabletter. Blisterpakningerne er pakket i papæsker.

Pakningsstørrelser: 10, 20, 30 og 50 stk.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Menarini International Operations Luxembourg S.A.

1, Avenue de la Gare

L-1611 Luxembourg

Luxemburg

**Repræsentant**

Berlin Chemie Menarini Baltic

J. Jasinskio 16a

03163 Vilnius

Litauen

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

56807

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

19. september 2017

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

23. oktober 2023