

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

BILAXTEN® 20 mg tablet

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin madde:

Her bir tablette 20 mg bilastin içermektedir.

#### Yardımcı maddeler:

Sodyum nişasta glukolat 1 mg

Diğer yardımcı maddeler için bölüm 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Tablet

Oval bikonveks çentikli beyaz tablet.

Çentik çizgisi yalnızca yutmanın kolaylaştırılmasına yardımcı olmaya yöneliktir; eşit dozlara bölmek için değildir.

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1. Terapötik endikasyonlar

Alerjik rinokonjonktivit (mevsimsel ve sürekli) ve ürtikerin semptomatik tedavisi.

#### 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

##### Pozoloji, uygulama sıklığı ve süresi:

##### Yetişkinler ve adolesanlar (12 yaş ve üstü)

Alerjik rinokonjonktivit (SAR ve PAR) ve ürtiker semptomlarının hafifletilmesinde günde bir kez 20 mg (1 tablet).

Tablet yiyecek veya meyve suyu alımından bir saat önce veya iki saat sonra oral yoldan alınmalıdır. Günlük dozun tek bir seferde alınması önerilmektedir.

##### Tedavi süresi:

Alerjik rinitte tedavinin alerjenlere maruz kalınan dönemle sınırlı olması gerekmektedir. Mevsimsel alerjik rinitte tedavi semptomların ortadan kalkmasıyla kesilebilir ve yeniden ortaya çıkmaları halinde tekrar başlatılabilir. Sürekli alerjik rinitte alerjenlere maruz kalınan dönemlerde hastalara devamlı tedavi önerilebilir. Ürtiker tedavisinin süresi şikayetlerin tipine, süresine ve seyrine bağlıdır.

##### Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

##### Geriyatrik popülasyon:

Yaşlı hastalarda herhangi bir dozaj ayarlaması gerekmemektedir (bkz. 5.1 ve 5.2). 65 yaş üzerindeki hastalarla ilgili yeterli deneyim bulunmamaktadır.

##### Pediyatrik popülasyon:

Bilastinin 12 yaşından küçük çocuklardaki güvenlilik ve etkililiği henüz belirlenmemiştir.

### **Böbrek yetmezliği:**

Böbrek yetmezliği izlenen hastalarda herhangi bir dozaj ayarlaması gerekmemektedir (bkz. bölüm 5.2).

### **Karaciğer yetmezliği:**

Karaciğer yetmezliği olan hastalarla ilgili klinik deneyim bulunmamaktadır. Bilastin metabolize edilmediği için ve başlıca eliminasyon yolu renal klirens olduğundan dolayı, karaciğer yetmezliğinin sistemik maruziyetini güvenlik sınırı üzerine çıkarması beklenmemektedir. Bu nedenle, karaciğer yetmezliği olan hastalarda dozaj ayarlaması yapılması gerekmemektedir (bkz. 5.2).

### **4.3. Kontrendikasyonlar**

Etkin madde olan bilastine veya yardımcı maddelerin herhangi birine karşı aşırı duyarlılık.

### **4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri**

Bilastinin 12 yaşından küçük çocuklardaki etkililik ve güvenliliği henüz belirlenmemiştir.

Orta şiddette veya şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda bilastinin örn: ketokonazol, eritromisin, siklosporin, ritonavir veya diltiazem gibi P-glikoprotein inhibitörleriyle birlikte uygulanması plazmadaki bilastin seviyesini yükseltebileceğinden dolayı bilastinle ilgili advers etki riskini arttırabilir. Bu nedenle, orta şiddette veya şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda bilastin ve P-glikoprotein inhibitörlerinin birlikte uygulanmasından kaçınılmalıdır.

Bu tıbbi ürün her 1 tabletinde 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum ihtiva eder; yani esasında "sodyum içermez".

### **4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşim ve diğer etkileşim şekilleri**

Yiyeceklerle etkileşim: Yiyecekler bilastinin oral biyoyararlanımını %30 oranında olmak üzere anlamlı derecede azaltmaktadır.

Greyfurt suyu ile etkileşim: Bilastin 20 mg ile greyfurt suyunun birlikte alınması bilastinin biyoyararlanımını %30 oranında azaltmaktadır. Bu etki diğer meyve suları için de geçerli olabilir. Biyoyararlanımdaki azalmanın ölçüsü meyve suyu üreticileri ve meyve çeşidine bağlı olarak değişebilir. Bu etkileşimle ilgili mekanizma bilastinin substrat olduğu bir alım taşıyıcısı olan OATP1A2'nin inhibisyonudur (bkz. 5.2). Aynı şekilde, ritonavir veya rifampisin gibi OATP1A2 substratı veya inhibitörü olan tıbbi ürünlerin de bilastinin plazma konsantrasyonunu azaltma potansiyeli bulunmaktadır.

Ketokonazol veya eritromisinle etkileşim: Bilastin ile ketokonazol veya eritromisinin eşzamanlı olarak alınması bilastinin AUC değerini 2 kat,  $C_{maks}$  değerini 2-3 kat artırmaktadır. Bilastin bir P-gp substratı olup metabolize edilmediği için bu değişiklikler intestinal akış taşıyıcılarıyla olan etkileşim ile açıklanabilir (bkz. 5.2). Bu değişikliklerin sırasıyla bilastin ve ketokonazol veya eritromisin olmak üzere, ilgili güvenlik profilini etkilemediği izlenmektedir. Aynı şekilde, siklosporin gibi OATP1A2 substratı veya inhibitörü olan diğer tıbbi ürünlerin de bilastinin plazma konsantrasyonunu artırma potansiyeli bulunmaktadır.

Diltiazem ile etkileşim: Bilastin 20 mg ile diltiazem 60 mg'ın eşzamanlı olarak alınması bilastin  $C_{maks}$  değerini %50 oranında azaltmıştır. Bu etki intestinal akış taşıyıcılarıyla olan etkileşim ile açıklanabilir (bkz. 5.2) ve bu etkinin bilastinin güvenlik profilini etkilemediği izlenmektedir.

Alkol ile etkileşim: Alkol ile 20 mg bilastinin eşzamanlı alımından sonra izlenen psikomotor performansın, alkol ve plasebo alımından sonra izlenenle benzer olduğu gözlenmiştir.

Lorazepam ile etkileşim: 8 gün süreyle bilastin 20 mg ve lorazepam 3 mg'ın eşzamanlı olarak alınması lorazepamın MSS deprese edici etkilerini artırmamıştır.

#### **4.6. Gebelik ve laktasyon**

##### **Genel tavsiye**

Gebelik kategorisi B'dir.

##### **Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (kontrasepsiyon)**

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

##### **Gebelik dönemi**

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

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

##### **Laktasyon dönemi**

Bilastinin insanlarda anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Hayvanlarda bilastinin anne sütüne geçmesiyle ilgili çalışmalar yapılmamıştır. Emzirmenin sürdürülmesi/ kesilmesi veya BILAXTEN tedavisinin sürdürülmesi/kesilmesi konusunda; emzirmenin çocuğa, tedavinin ise anneye sağladığı fayda göz önüne alınarak karar verilmelidir.

##### **Üreme yeteneği/Fertilite**

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

#### **4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler**

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

#### **4.8. İstenmeyen etkiler**

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

Faz II ve III klinik çalışmalarda 20 mg bilastin alan hastalar tarafından en yaygın olarak bildirilen advers olaylar; baş ağrısı, somnolans, baş dönmesi ve bitkinlik olmuştur. Bu advers olaylar, plasebo alan hastalardakine benzer bir sıklıkta ortaya çıkmıştır.

Bilastinle en az olası ilişkisi bulunan ve klinik geliştirme sırasında 20 mg bilastin alan hastaların %0.1'inden fazlasında bildirilen advers olaylar aşağıda tablo olarak verilmektedir:

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

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

Sistem Organ Sınıfı Sıklık Advers reaksiyon		Bilastin 20 mg N=1697	Tüm Bilastin Dozları N=2525	Plasebo N=1362
<b>Enfeksiyon ve enfestasyonlar</b>				
<i>Yaygın olmayan</i>	<i>Oral herpes</i>	2 (%0,12)	2 (%0,08)	0 (%0,0)
<b>Metabolizma ve beslenme bozuklukları</b>				
<i>Yaygın olmayan</i>	<i>İştah artışı</i>	10 (%0,59)	11 (%0,44)	7 (%0,51)
<b>Psikiyatrik bozukluklar</b>				
<i>Yaygın olmayan</i>	<i>Anksiyete</i>	6 (%0,35)	8 (%0,32)	0 (%0,0)
	<i>Uykusuzluk</i>	2 (%0,12)	4 (%0,16)	0 (%0,0)
<b>Kulak ve iç kulak hastalıkları</b>				
<i>Yaygın olmayan</i>	<i>Tinnitus</i>	2 (%0,12)	2 (%0,08)	0 (%0,0)
	<i>Vertigo</i>	3 (%0,18)	3 (%0,12)	0 (%0,0)
<b>Kardiyak bozukluklar</b>				
<i>Yaygın olmayan</i>	<i>Sağ dal bloğu</i>	4 (%0,24)	5 (%0,20)	3 (%0,22)
	<i>Sinüs aritmisi</i>	5 (%0,30)	5 (%0,20)	1 (%0,07)
	<i>Elektrokardiyogram QT uzaması</i>	9 (%0,53)	10 (%0,40)	5 (%0,37)
	<i>Diğer EKG anomalileri</i>	7 (%0,41)	11 (%0,44)	2 (%0,15)
<b>Sinir sistemi bozuklukları</b>				
<i>Yaygın</i>	<i>Somnolans</i>	52 (%3,06)	82 (%3,25)	39 (%2,86)
	<i>Baş ağrısı</i>	68 (%4,01)	90 (%3,56)	46 (%3,38)
<i>Yaygın olmayan</i>	<i>Baş dönmesi</i>	14 (%0,83)	23 (%0,91)	8 (%0,59)
<b>Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal bozukluklar</b>				
<i>Yaygın olmayan</i>	<i>Dispne</i>	2 (%0,12)	2 (%0,08)	0 (%0,0)
	<i>Burunda rahatsızlık</i>	2 (%0,12)	2 (%0,08)	0 (%0,0)
	<i>Burun kuruluğu</i>	3 (%0,18)	6 (%0,24)	4 (%0,29)
<b>Gastrointestinal bozukluklar</b>				
<i>Yaygın olmayan</i>	<i>Üst abdomende ağrı</i>	11 (%0,65)	14 (%0,55)	6 (%0,44)
	<i>Karın ağrısı</i>	5 (%0,30)	5 (%0,20)	4 (%0,29)
	<i>Bulantı</i>	7 (%0,41)	10 (%0,40)	14 (%1,03)

Sistem Organ Sınıfı Sıklık Advers reaksiyon		Bilastin 20 mg N=1697	Tüm Bilastin Dozları N=2525	Plasebo N=1362
	<i>Midede rahatsızlık</i>	3 (%0,18)	4 (%0,16)	0 (%0,0)
	<i>Diyare</i>	4 (%0,24)	6 (%0,24)	3 (%0,22)
	<i>Ağız kuruluğu</i>	2 (%0,12)	6 (%0,24)	5 (%0,37)
	<i>Dispepsi</i>	2 (%0,12)	4 (%0,16)	4 (%0,29)
	<i>Gastrit</i>	4 (%0,24)	4 (%0,16)	0 (%0,0)
<b>Deri ve deri altı doku bozuklukları</b>				
<i>Yaygın olmayan</i>	<i>Pruritus</i>	2 (%0,12)	4 (%0,16)	2 (%0,15)
<b>Genel ve uygulama bölgesine ilişkin bozukluklar</b>				
<i>Yaygın olmayan</i>	<i>Bitkinlik</i>	14 (%0,83)	19 (%0,75)	18 (%1,32)
	<i>Susama</i>	3 (%0,18)	4 (%0,16)	1 (%0,07)
	<i>Önceden var olan rahatsızlığın ilerlemesi</i>	2 (%0,12)	2 (%0,08)	1 (%0,07)
	<i>Pireksi</i>	2 (%0,12)	3 (%0,12)	1 (%0,07)
	<i>Asteni</i>	3 (%0,18)	4 (%0,16)	5 (%0,37)
<b>Araştırmalar</b>				
<i>Yaygın olmayan</i>	<i>Gama glutamiltransferaz artışı</i>	7 (%0,41)	8 (%0,32)	2 (%0,15)
	<i>Alanin aminotransferaz artışı</i>	5 (%0,30)	5 (%0,20)	3 (%0,22)
	<i>Aspartat aminotransferaz artışı</i>	3 (%0,18)	3 (%0,12)	3 (%0,22)
	<i>Kan kreatinininde artış</i>	2 (%0,12)	2 (%0,08)	0 (%0,0)
	<i>Kan trigliseridlerinde artış</i>	2 (%0,12)	2 (%0,08)	3 (%0,22)
	<i>Kilo artışı</i>	8 (%0,47)	12 (%0,48)	2 (%0,15)

#### Süpheli advers reaksiyonların raporlanması

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

#### **4.9. Doz aşımı ve tedavisi**

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

Tekrarlanan bilastin dozunun (100 mg x4 gün) ventriküler repolarizasyon üzerindeki etkisiyle ilgili olarak 30 sağlıklı gönüllünün yer aldığı “ayrıntılı QT/QTc çapraz geçiş çalışması” ile yapılan kritik değerlendirmede anlamlı QTc uzaması gösterilmemiştir.

Doz aşımı durumunda semptomatik ve destekleyici tedavi yapılması önerilmektedir.

Bilastinin bilinen bir antidotu bulunmamaktadır.

## 5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

### 5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: ATC kodu RO6AX29. Sistemik kullanıma yönelik antihistaminler, sistemik kullanıma yönelik diğer antihistaminler.

Bilastin sedatif olmayan, seçici periferik H<sub>1</sub> reseptörü antagonisti afinitesine sahip olup muskarinik reseptör afinitesi sergilemeyen, uzun süreli etki gösteren bir histamin antagonistidir.

Bilastin, tek doz uygulamasını takiben histamine bağlı kabarcık ve alevlenme şeklindeki deri reaksiyonlarını 24 saat süreyle inhibe etmiştir.

Alerjik rinokonjonktivit (mevsimsel ve sürekli) izlenen yetişkin ve adolesan hastalarla yapılan klinik çalışmalarda 14-28 gün süreyle günde bir kez uygulanan bilastin 20 mg hapşırma, burun akıntısı, nazal kaşıntı, nazal konjesyon, oküler kaşıntı, gözlerde sulanma ve oküler kırmızılık gibi semptomların hafifletilmesinde etkili olmuştur. Bilastin semptomları 24 saat boyunca etkili şekilde kontrol altında tutmuştur.

Kronik idiopatik ürtiker hastalarıyla yapılan iki klinik çalışmada 28 gün süreyle günde bir kez uygulanan Bilastin 20 mg kaşıntı yoğunluğunun hafifletilmesinde, kabarcık sayısı ve büyüklüğünün yanısıra ürtikerin hastalarda yol açtığı rahatsızlığın azaltılmasında etkili olmuştur. Hastaların uyuma koşulları ve yaşam kalitelerinde iyileşme sağlanmıştır.

Bilastinle ilgili klinik çalışmalarda, 9 gönüllüde 7 gün süreyle günde 200 mg (klinik dozun 10 katı) dozunda veya ketokonazol (24 hasta) ve eritromisin (24 hasta) gibi P-gp inhibitörleriyle birlikte uygulanması halinde dahi QTc intervalinde klinik anlamlılığa sahip uzama veya diğer herhangi bir kardiyovasküler etki gözlenmemiştir. Ayrıca 30 hastanın yer aldığı ayrıntılı bir QT çalışması yapılmıştır.

Önerilen doz olan 20 mg ile yapılan kontrollü klinik çalışmalarda bilastinin MSS güvenlik profilinin plaseboya benzer olduğu ve somnolans insidansının plaseboya kıyasla istatistiksel fark göstermediği izlenmiştir. Klinik çalışmalarda günde bir kez 40 mg'a kadar olan dozlardaki bilastin psikomotor performansı etkilememiş ve standart sürüş testinde araç kullanma performansı üzerinde etkili olmamıştır.

Faz II ve III çalışmalarda yer alan yaşlı ( $\geq 65$  yaş) hastalarda etkililik veya güvenlik bakımından genç hastalara kıyasla herhangi bir fark izlenmemiştir.

### 5.2. Farmakokinetik özellikler

#### Genel özellikler

##### Emilim:

Bilastin oral uygulamayı takiben hızla emilime uğramakta ve maksimum plazma konsantrasyonuna kadar geçen süre yaklaşık 1.3 saat olmaktadır. Birikim gözlenmemiştir. Bilastinin ortalama oral biyoyaralanım değeri %61'dir.

### Dağılım:

İn vitro ve in vivo çalışmalar bilastinin bir Pgp (bkz. 4.5 ketokonazol, eritromisin ve diltiazem ile etkileşim) ve OATP (bkz. 4.5 greyfurt suyu ile etkileşim) substratı olduğunu göstermiştir. Bilastinin BCRP veya renal OCT2, OAT1 ve OAT3 taşıyıcıları gibi bir taşıyıcı substratı olduğu gözlenmemiştir. İn vitro çalışmalar temelinde, bilastinin sistemik dolaşımında bulunan aşağıdaki taşıyıcıları inhibe etmesi beklenmemektedir: P-gp, MRP2, BCRP, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, OATP2B1, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2 ve NTCP; tahmini IC<sub>50</sub> hesaplanan klinik plazma C<sub>maks</sub> değerinden çok yüksek olmak üzere  $\geq 300 \mu\text{M}$  olup, P-gp, OATP2B1 ve OCT1 için yalnızca hafif inhibisyon saptandığından ötürü, bu etkileşimler klinik açıdan anlamlı olarak değerlendirilmemektedir. Bununla birlikte, bu sonuçlar temelinde P-gp gibi instestinal mukozada bulunan taşıyıcıların bilastin tarafından inhibisyonu bertaraf edilemez.

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

### Biyotransformasyon:

Bilastin in vitro çalışmalarda CYP450 izoenzimlerini uyarmamış veya inhibe etmemiştir.

### Eliminasyon:

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

### Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

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

### **Hastalardaki karakteristik özellikler**

Böbrek yetmezliği olan hastalar:

Böbrek yetmezliği izlenen gönüllülerde yapılan bir çalışmada, yetmezlik izlenmeyen (GFR:  $>80 \text{ ml/dk/1,73 m}^2$ ) gönüllülerde 737,4 ( $\pm 260,8$ ) ng<sub>xs</sub>/ml olan ortalama (SD) AUC<sub>0-∞</sub> değeri hafif yetmezlik (GFR: 50-80 ml/dk/1,73 m<sup>2</sup>) izlenen gönüllülerde 967,4 ( $\pm 140,2$ ) ng<sub>xs</sub>/ml'ye; orta şiddette yetmezlik (GFR: 30 -  $<50 \text{ ml/dk/1,73 m}^2$ ) izlenen gönüllülerde 1384,2 ( $\pm 263,23$ ) ng<sub>xs</sub>/ml'ye; şiddetli yetmezlik (GFR:  $< 30 \text{ ml/dk/1,73 m}^2$ ) izlenen gönüllülerde 1708,5 ( $\pm 699,0$ ) ng<sub>xs</sub>/ml'ye yükselmiştir. Bilastinin ortalama (SD) yarı ömrü yetmezlik izlenmeyen gönüllülerde 9.3 saat ( $\pm 2,8$ ), hafif yetmezlik izlenen gönüllülerde 15,1 saat ( $\pm 7,7$ ), orta şiddette yetmezlik izlenen gönüllülerde 10.5 saat ( $\pm 2,3$ ), şiddetli yetmezlik izlenen gönüllülerde 18.4 saat ( $\pm 11,4$ ) olmuştur. Bilastinin idrarla atılımı tüm gönüllülerde 48-72 saat sonrasında büyük ölçüde tamamlanmıştır. Böbrek yetmezliği izlenen hastalardaki plazma bilastin seviyeleri bilastinle ilgili güvenilirlik aralığı içinde olduğundan dolayı, bu farmakokinetik değişikliklerin bilastin güvenliliği üzerinde klinik anlamlılığa sahip etki göstermesi beklenmemektedir.

Karaciğer yetmezliği olan hastalar

Karaciğer yetmezliği izlenen kişilerle ilgili farmakokinetik veri bulunmamaktadır. Bilastin insanlarda metabolize edilmemektedir. Böbrek yetmezliği çalışmasının sonuçları

eliminasyona majör katkıda bulunan yolun renal eliminasyon olduğunu gösterdiğinden, bilastin eliminasyonunda biliyer atılımın yalnızca az bir miktarının rol alması beklenmektedir. Karaciğer fonksiyonlarındaki değişikliklerin bilastin farmakokinetiği üzerinde klinik anlamlılığa sahip etki göstermesi beklenmemektedir.

Yaşlı hastalar

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

### **5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri**

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

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

Sıçanlardaki fertilité çalışmalarında, 1000 mg/kg/gün'e kadar oral olarak uygulanan bilastin dişi veya erkek üreme organlarında herhangi bir etkiye yol açmamıştır. Çiftleşme, fertilité ve gebelik indeksleri etkilenmemiştir.

Sıçanlarda yapılan ve ilaç konsantrasyonlarının otoradyografiyle belirlendiği dağılım çalışmasında görüldüğü gibi, bilastin MSS'de birikim yapmamaktadır.

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**

### **6.1. Yardımcı maddelerin listesi**

Mikrokristalin selüloz

Sodyum nişasta glikolat

Kolloidal silikon dioksit anhidr

Magnezyum stearat

### **6.2. Geçimsizlikler**

Geçerli değildir.

### **6.3. Raf ömrü**

24 ay

### **6.4. Saklamaya yönelik özel uyarılar**

25 °C altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

### **6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği**

Poliamid, alüminyum ve PVC'den oluşan folyo ve alüminyum folyo.

Her blister 10 tablet içermektedir. Blisterler karton kutular içinde ambalajlanmaktadır.



10, 20, 30, 40 veya 50 tabletlik ambalajlar bulunmaktadır. Tüm ambalaj şekilleri pazarlanmayabilir.

#### **6.6. Tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler**

Herhangi bir özel koşul bulunmamaktadır. Kullanılmamış olan ürünler ve atık maddeler yerel koşullara uygun olarak imha edilmelidir.

#### **7. RUHSAT SAHİBİ**

Ufsa İlaç Sanayi ve Ticaret A.Ş.

Maslak Mah. Sümer Sok. No: 4

Maslak Office Building Kat: 7-8

34485 Maslak, Sarıyer/İSTANBUL

Tel.: 0 212 467 11 11

Faks.: 0 212 467 12 12

#### **8. RUHSAT NUMARASI**

18.05.2015 - 2015/388

#### **9. İLK RUHSAT TARİHİ/ RUHSATIN YENİLENMESİ**

İlk ruhsat tarihi: 18.05.2015

Ruhsat yenilenmesi:

#### **10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**

Mayıs 2015