

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Bitosen® 20 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Tablette enthält 20 mg Bilastin.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

Ovale, bikonvexe, mit einer Bruchkerbe versehene, weiße Tabletten (Länge 10 mm, Breite 5 mm).

Die Bruchkerbe dient nur zum Teilen der Tablette, um das Schlucken zu erleichtern, und **nicht** zum Teilen in gleiche Dosen.

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

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

Bitosen wird bei Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren) angewendet.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung**Dosierung**

Erwachsene und Jugendliche (ab 12 Jahren)

20 mg Bilastin (1 Tablette) einmal täglich zur Linderung der Symptome der 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 PatientengruppenÄltere Menschen

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

Niereninsuffizienz

Studien bei Erwachsenen in 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 unver-

ändert 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 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
Derzeit verfügbare 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 nicht erwiesen.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Die Tablette soll mit Wasser heruntergeschluckt werden. Es wird empfohlen, die gesamte tägliche Dosis auf einmal einzunehmen.

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 moderaten 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 moderaten 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.

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

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 gleichermaßen das 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 einmal täglich 20 mg Bilastin 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

Wechselwirkungsstudien wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt. Da keine klinische Erfahrung hinsichtlich Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln, Nahrung oder Fruchtsäften bei Kindern besteht, müssen 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 ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf Reproduktionstoxizität, Geburt oder postnatale Entwicklung (siehe Abschnitt 5.3). Aus Vorsichtsgründen soll eine Anwendung von Bitosen 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 werden, ob das Stillen unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Bitosen verzichtet werden soll bzw. die Behandlung mit Bitosen 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, 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:

<i>Sehr häufig:</i>	≥ 1/10
<i>Häufig:</i>	≥ 1/100 bis < 1/10
<i>Gelegentlich:</i>	≥ 1/1 000 bis < 1/100
<i>Selten:</i>	≥ 1/10 000 bis < 1/1 000
<i>Sehr selten:</i>	< 1/10 000
<i>Nicht bekannt:</i>	Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

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

Siehe Tabelle unten

Häufigkeit nicht bekannt (auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar): Nach Markteinführung wurden Palpitationen, Tachykardie, Überempfindlichkeitsreaktionen (wie Anaphylaxie, Angioödem, Dyspnoe, Hautausschlag, lokalisierter Ödem/lokale Schwellung und Erythem) und Erbrechen beobachtet.

Systemorganklasse		20 mg Bilastin n = 1697	Alle Bilastin-Dosierungen n = 2525	Placebo n = 1362
Häufigkeit	Nebenwirkung			
Infektionen und parasitäre Erkrankungen				
<i>Gelegentlich</i>	Oraler Herpes	2 (0,12 %)	2 (0,08 %)	0 (0,0 %)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen				
<i>Gelegentlich</i>	Appetitsteigerung	10 (0,59 %)	11 (0,44 %)	7 (0,51 %)
Psychiatrische Erkrankungen				
<i>Gelegentlich</i>	Angst	6 (0,35 %)	8 (0,32 %)	0 (0,0 %)
	Schlaflosigkeit	2 (0,12 %)	4 (0,16 %)	0 (0,0 %)
Erkrankungen des Nervensystems				
<i>Häufig</i>	Somnolenz	52 (3,06 %)	82 (3,25 %)	39 (2,86 %)
	Kopfschmerzen	68 (4,01 %)	90 (3,56 %)	46 (3,38 %)
<i>Gelegentlich</i>	Schwindelgefühl	14 (0,83 %)	23 (0,91 %)	8 (0,59 %)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths				
<i>Gelegentlich</i>	Tinnitus	2 (0,12 %)	2 (0,08 %)	0 (0,0 %)
	Vertigo	3 (0,18 %)	3 (0,12 %)	0 (0,0 %)
Herzkrankungen				
<i>Gelegentlich</i>	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				
<i>Gelegentlich</i>	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 %)

Fortsetzung der Tabelle auf Seite 3



Fortsetzung der Tabelle

Systemorganklasse		20 mg Bilastin n = 1697	Alle Bilastin- Dosierungen n = 2525	Plazebo n = 1362
Häufigkeit	Nebenwirkung			
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts				
<i>Gelegentlich</i>	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 Unterhautzellgewebes				
<i>Gelegentlich</i>	Pruritus	2 (0,12 %)	4 (0,16 %)	2 (0,15 %)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort				
<i>Gelegentlich</i>	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				
<i>Gelegentlich</i>	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.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen bei Erwachsenen und Jugendlichen

Somnolenz, Kopfschmerzen, Schwindelgefühl und Ermüdung wurden sowohl bei Patienten beobachtet, die mit 20 mg Bilastin behandelt worden, als auch bei jenen unter Plazebo. Die berichtete Häufigkeit von Somnolenz war 3,06 % bei Bilastin versus 2,86 % bei Plazebo, 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 bei Jugendlichen (12 bis 17 Jahre) Nebenwirkungen in gleicher Häufigkeit, Art und Schwere 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 be-

richtet wurden, vergleichbar mit dem Anteil in der Plazebo-Gruppe (68,5 % versus 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 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 Plazebo erhalten hatten.

Tabellarische Übersicht der Nebenwirkungen bei Kindern

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:

<i>Sehr häufig:</i>	≥ 1/10
<i>Häufig:</i>	≥ 1/100 bis < 1/10
<i>Gelegentlich:</i>	≥ 1/1 000 bis < 1/100
<i>Selten:</i>	≥ 1/10 000 bis < 1/1 000
<i>Sehr selten:</i>	< 1/10 000
<i>Nicht bekannt:</i>	Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

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

Siehe Tabelle unten

Systemorganklasse		10 mg Bilastin (n = 291) [#]	Plazebo (n = 249)
Häufigkeit	Nebenwirkung		
Infektionen und parasitäre Erkrankungen			
<i>Häufig</i>	Rhinitis	3 (1,0 %)	3 (1,2 %)
Erkrankungen des Nervensystems			
<i>Häufig</i>	Kopfschmerzen	6 (2,1 %)	3 (1,2 %)
<i>Gelegentlich</i>	Schwindelgefühl	1 (0,3 %)	0 (0,0 %)
	Verlust des Bewusstseins	1 (0,3 %)	0 (0,0 %)
Augenerkrankungen			
<i>Häufig</i>	Allergische Konjunktivitis	4 (1,4 %)	5 (2,0 %)
<i>Gelegentlich</i>	Augenreizung	1 (0,3 %)	0 (0,0 %)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts			
<i>Häufig</i>	Bauchschmerzen/ Schmerzen im Oberbauch	3 (1,0 %)	3 (1,2 %)
<i>Gelegentlich</i>	Diarrhö	2 (0,7 %)	0 (0,0 %)
	Übelkeit	1 (0,3 %)	0 (0,0 %)
	geschwollene Lippe	1 (0,3 %)	0 (0,0 %)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes			
<i>Gelegentlich</i>	Ekzem	1 (0,3 %)	0 (0,0 %)
	Urtikaria	2 (0,7 %)	2 (0,8 %)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort			
<i>Gelegentlich</i>	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 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 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 hemmt nach einmaligen Dosen eine histamininduzierte Quaddelbildung und Hautrötung für 24 Stunden.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

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 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-Fahrttest 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 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 bezüglich Informationen zur Anwendung bei Kindern).



5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

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 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 $IC_{50} \geq 300 \mu\text{M}$ 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.

Niereninsuffizienz

In einer Untersuchung mit Studienteilnehmern mit Niereninsuffizienz erhöhte sich die mittlere $AUC_{0-\infty}$ (\pm SD) von 737,4 (\pm 260,8) $\text{ng} \times \text{h/ml}$ bei Studienteilnehmern ohne Funktionseinschränkung (GFR: $> 80 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) auf: 967,4 (\pm 140,2) $\text{ng} \times \text{h/ml}$ bei Studienteilnehmern mit einer geringfügigen Funktionseinschränkung (GFR: 50–80 ml/min/1,73 m^2), auf 1384,2 (\pm 263,23) $\text{ng} \times \text{h/ml}$ bei Studienteilnehmern mit einer mittleren Funktionseinschränkung (GFR: 30– $<$ 50 ml/min/1,73 m^2), und auf 1708,5 (\pm 699,0)

$\text{ng} \times \text{h/ml}$ und bei Studienteilnehmern mit einer schweren Funktionseinschränkung (GFR: $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). 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 Niereninsuffizienz immer noch innerhalb der Sicherheitsgrenzen von Bilastin liegen.

Leberinsuffizienz

Es gibt keine pharmakokinetischen Daten von Patienten mit Leberinsuffizienz. Bilastin wird beim Menschen nicht signifikant 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 Erwachsenenendaten 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 $\text{ng} \times \text{h/ml}$ 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 NOEL gehen in ausreichendem Maß (> 30 -fach) über die humane Exposition bei der empfohlenen therapeutischen Dosis hinaus.

In einer Laktationsstudie wurde Bilastin nach Gabe einer oralen Einzeldosis (20 mg/kg) in der Milch von säugenden Ratten gefunden. Die Bilastin-Konzentrationen in der Milch betragen ungefähr die Hälfte derer im maternalen Plasma. Die Relevanz dieser Ergebnisse für den Menschen ist nicht bekannt.

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

Mikrokristalline Cellulose
Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph. Eur.)
[aus Kartoffeln]
Hochdisperses Siliciumdioxid
Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich]

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Das Arzneimittel ist in einen Blister verpackt, der aus zwei Teilen besteht:

1. Laminat, bestehend aus orientiertem Polyamid (äußere Seite des Laminats), Aluminium und PVC (innere Seite des Laminats)
2. Aluminiumfolie

Die Aluminiumfolie ist durch einen Hitzesiegelgellack (PVC-PVAC-Copolymer und Butylmethacrylatharz) mit dem Laminat thermo-

Bitosen® 20 mg Tabletten

**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**

versiegelt, nachdem die Ausformungen erzeugt und die Tabletten hineingefüllt wurden.

Jeder Blister enthält 10 Tabletten. Die Blister sind in Faltschachteln verpackt.

Bitosen 20 mg Tabletten sind in Packungsgrößen mit 10, 20, 30, 40 oder 50 Tabletten verfügbar.

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

Mitvertrieb

BERLIN-CHEMIE AG
Glienicke Weg 125
12489 Berlin

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

73801.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
19.11.2010

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
19.10.2015

10. STAND DER INFORMATION

Februar 2025

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Apothekenpflichtig

M161419

Rote Liste Service GmbH

www.fachinfo.de

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt

