Rhinolibre® 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 einer allergischen Rhinokonjunktivitis (saisonal und perennial) und Urtikaria.
Rhinolibre 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 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).

Besondere Patientengruppen

Ältere Menschen

Dosisanpassungen bei älteren Patienten sind nicht erforderlich (siehe Abschnitt 5.1 und 5.2).
Für Patienten ab 65 Jahren liegen nur begrenzte Erfahrungen vor.

Patienten mit Nierenfunktionsstörungen

Eine Dosisanpassung bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung ist nicht erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Patienten mit Leberfunktionsstörungen

Es gibt keine klinischen Erfahrungen bei Patienten mit einer Leberfunktionsstörung. Da Bilastin nicht metabolisiert wird, und die Ausscheidung über die Niere der Haupteliminationsweg ist, ist nicht zu erwarten, dass eine Leberfunktionsstörung die systemische Exposition so weit erhöht, dass Sicherheitsgrenzwerte überschritten würden. Daher ist eine Dosisanpassung bei Patienten mit einer Leberfunktionsstörung nicht erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche

Es gibt in den Anwendungsgebieten allergische Rhinokonjunktivitis und Urtikaria keinen relevanten Nutzen von Rhinolibre bei Kindern im Alter von 0 – 2 Jahren. Die Sicherheit und Wirksamkeit bei Kindern unter 12 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen.

Dauer der Anwendung

Die Behandlung einer allergischen Rhinitis sollte auf die Dauer der Exposition gegenüber Allergenen beschränkt werden. Die Behandlung einer saisonalen allergischen Rhinitis könnte nach Verschwinden der Symptome abgebrochen 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.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.
Die Tablette soll mit Wasser geschluckt 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 und Jugendliche

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Bilastin bei Kindern unter 12 Jahren sind nicht gesichert.
Bei Patienten mit einer moderaten oder schweren Nierenfunktionsstörung kann die gleichzeitige Gabe von Bilastin und P-Glykoprotein-Inhibitoren, wie z.B. Ketoconazol, Erythromycin, Ciclosporin, Ritonavir oder Diltiazem, die Plasmakonzentrationen von Bilastin erhöhen und daher 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 Nierenfunktionsstörung vermieden werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wechselwirkung mit Nahrungsmitteln

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

Wechselwirkung mit Grapefruitsaft

Die gleichzeitige Einnahme von 20 mg Bilastin und Grapefruitsaft reduziert die Bioverfügbarkeit von Bilastin um 30 %. Dieser Effekt könnte auch für andere Fruchtsäfte zutreffen. Das Ausmaß der Herabsetzung der Bioverfügbarkeit kann sich je nach Herstellern und Früchten unterscheiden. Diese Interaktion beruht auf einer Inhibition des OATP1A2, eines Transporterproteins für die Aufnahme von Organo-Anionen, für welches Bilastin ein Substrat ist (siehe Abschnitt 5.2). Arzneimittel, die selbst Substrate oder Inhibitoren des OATP1A2 sind, z.B. Ritonavir oder Rifampicin, haben ein vergleichbares Potenzial, die Plasmakonzentrationen von Bilastin zu verringern.

Wechselwirkung mit Ketoconazol oder Erythromycin

Die gleichzeitige Einnahme von Bilastin und Ketoconazol oder Erythromycin 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 potenziell auf ähnliche Weise die Plasmaspiegel von Bilastin erhöhen.

Wechselwirkung mit Diltiazem

Die gleichzeitige Einnahme von 20 mg Bilastin und 60 mg Diltiazem erhöhte die Cmax 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 ähnelte derjenigen, die nach gleichzeitiger Einnahme von Alkohol und Placebo beobachtet wurde.

Wechselwirkung mit Lorazepam

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

Kinder und Jugendliche

Wechselwirkungsstudien wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt. Das Ausmaß der Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und anderer Arten von Interaktionen ist bei Kindern und Jugendlichen von 12 bis 17 Jahren voraussichtlich gleich.

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 Rhinolibre 20 mg Tabletten während der Schwangerschaft vermieden werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Bilastin in die menschliche Muttermilch übergeht. Der Übertritt von Bilastin in die Muttermilch in Tieren wurde nicht untersucht. Für eine Entscheidung, darüber, ob Rhinolibre abgesetzt wird, müssen sowohl die Vorteile des Stillens für das Kind, als auch die Vorteile der Therapie mit Bilastin für die Mutter berücksichtigt werden.

Fertilität

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

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

Eine Studie, die zur Untersuchung des Einflusses von Bilastin auf die Verkehrstüchtigkeit durchgeführt wurde, zeigte, dass eine Behandlung mit 20 mg keinen Einfluss auf die Fahrtüchtigkeit hatte. Patienten sollten jedoch darauf hingewiesen werden, dass sie in sehr seltenen Fällen von Benommenheit betroffen sein können, die ihre Verkehrstüchtigkeit bzw. ihre Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigen könnte.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die Häufigkeit von Nebenwirkungen bei 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 2525 Patienten wurden während der klinischen Entwicklung (Phase-II- und Phase-III-Studien) mit verschiedenen Dosierungen von Bilastin behandelt. Von ihnen erhielten 1697 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 Kopfschmer-

zen, Somnolenz, Schwindel und Ermüdung. Diese Nebenwirkungen traten mit einer vergleichbaren Häufigkeit bei Patienten auf, die Placebo erhielten.

Übersicht der Nebenwirkungen

Diejenigen unerwünschten Arzneimittelwirkungen, die zumindest möglicherweise mit Bilastin in Verbindung gebracht werden können und die mit einer Häufigkeit von 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 Ereignisse mit einer nicht bekannten Häufigkeit wurden nicht in die Tabelle eingeschlossen.

Organsystemklasse		***20 mg Bilastin N=1697***	***Alle Bilastin Dosierungen N=2525***
Häufigkeit	***Nebenwirkung***		
Infektionen und parasitäre Erkrankungen			
Gelegentlich	Oraler Herpes	2 (0,12 %)	2 (0,08 %)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			
Gelegentlich	Appetitsteigerung	10 (0,59 %)	11 (0,44 %)
Psychiatrische Erkrankungen			
Gelegentlich	Angst	6 (0,35 %)	8 (0,32 %)
	Schlaflosigkeit	2 (0,12 %)	4 (0,16 %)
Erkrankungen des Nervensystems			
Häufig	Somnolenz	52 (3,06 %)	82 (3,25 %)
	Kopfschmerz	68 (4,01 %)	90 (3,56 %)
Gelegentlich	Schwindel	14 (0,83 %)	23 (0,91 %)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths			
Gelegentlich	Tinnitus	2 (0,12 %)	2 (0,08 %)
	Vertigo	3 (0,18 %)	3 (0,12 %)
Herzerkrankungen			
Gelegentlich	Rechtsschenkelblock	4 (0,24 %)	5 (0,20 %)
	Sinusarrhythmie	5 (0,30 %)	5 (0,20 %)
	Elektrokardiogramm QT verlängert	9 (0,53 %)	10 (0,40 %)
	Andere EKG Anomalien	7 (0,41 %)	11 (0,44 %)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			
Gelegentlich	Dyspnoe	2 (0,12 %)	2 (0,08 %)
	Beschwerden an der Nase	2 (0,12 %)	2 (0,08 %)
	trockene Nasenschleimhaut	3 (0,18 %)	6 (0,24 %)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts			
Gelegentlich	Schmerzen im Oberbauch	11 (0,65 %)	14 (0,55 %)
	Abdominalschmerz	5 (0,30 %)	5 (0,20 %)
	Übelkeit	7 (0,41 %)	10 (0,40 %)
	Magenbeschwerden	3 (0,18 %)	4 (0,16 %)
	Diarrhö	4 (0,24 %)	6 (0,24 %)
	Mundtrockenheit	2 (0,12 %)	6 (0,24 %)
	Dyspepsie	2 (0,12 %)	4 (0,16 %)
	Gastritis	4 (0,24 %)	4 (0,16 %)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes			
Gelegentlich	Pruritus	2 (0,12 %)	4 (0,16 %)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort			
Gelegentlich	Ermüdung	14 (0,83 %)	19 (0,75 %)
	Durst	3 (0,18 %)	4 (0,16 %)
	Vorbestehende Erkrankung gebessert	2 (0,12 %)	2 (0,08 %)
	Fieber	2 (0,12 %)	3 (0,12 %)
	Asthenie	3 (0,18 %)	4 (0,16 %)
Untersuchungen			

Gelegentlich	Gamma-Glutamyltransferase erhöht	7 (0,41 %)	8 (0,32 %)
	Alaninaminotransferase erhöht	5 (0,30 %)	5 (0,20 %)
	Aspartataminotransferase erhöht	3 (0,18 %)	3 (0,12 %)
	Kreatinin im Blut erhöht	2 (0,12 %)	2 (0,80 %)
	Triglyceride im Blut erhöht	2 (0,12 %)	2 (0,80 %)
	Gewicht erhöht	8 (0,47 %)	12 (0,48 %)

Häufigkeit nicht bekannt (auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar):
Nach Markteinführung wurden Palpitationen und Tachykardie beobachtet.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen waren zwei mit der Häufigkeit „häufig“ (Somnolenz und Kopfschmerz) sowie zwei mit der Häufigkeit „gelegentlich“ (Schwindel und Ermüdung).
Die Häufigkeit von Somnolenz war 3,06 % bei Bilastin versus 2,86 % bei Placebo, von Kopfschmerz entsprechend 4,01 % versus 3,38 %, von Schwindel 0,83 % versus 0,59 % und von Ermüdung 0,83 % versus 1,32 %.
Nahezu alle Nebenwirkungen, die in der obigen Übersichtstabelle genannt werden, wurden mit ähnlicher Häufigkeit sowohl bei Patienten beobachtet, die mit 20 mg Bilastin behandelt wurden, als auch bei denen die Placebo erhielten.
Die gesammelten Informationen aus Beobachtungen nach Markteinführung bestätigen die Ergebnisse aus der klinischen Entwicklung.

Kinder und Jugendliche

Während der klinischen Entwicklung wurden die gleiche Häufigkeit, Art und Schwere von Nebenwirkungen bei Jugendlichen (12 bis 17 Jahre) beobachtet wie bei Erwachsenen. Die in dieser Patientengruppe (Jugendliche) gesammelten Informationen aus Beobachtungen nach Markteinführung bestätigen die Ergebnisse aus klinischen Studien.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:
Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 Wien
Österreich
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: http://www.basg.gv.at

4.9 Überdosierung

Die Informationen zu einer akuten Überdosierung von Bilastin basieren auf Erfahrungen aus klinischen Studien, die während der Entwicklung durchgeführt wurden und Beobachtungen nach Markteinführung. In klinischen Studien war die Häufigkeit von behandlungsbedingten Nebenwirkungen nach Verabreichung von Bilastin an gesunden 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 Schwindel, Kopfschmerz 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 Freiwilligen hinsichtlich des Effektes mehrerer Dosen Bilastin (100 mg für 4 Tage) auf die ventrikuläre Repolarisation zeigte keine signifikante QTc Verlängerung.
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
Bilastin ist ein nicht-sedierendes, langwirksames Antihistaminikum mit einer selektiven antagonistischen Affinität für den peripheren H1-Rezeptor, aber keiner Affinität zu Muskarinrezeptoren.
Bilastin hemmte nach einmaligen Dosen eine histamininduzierte Quaddelbildung und Hautrötung für 24 Stunden.
In klinischen Studien mit erwachsenen und jugendlichen Patienten mit allergischer Rhinokonjunktivitis (saisonal und perennial) konnten 20 mg Bilastin bei einmal täglicher Gabe (Behandlungszeitraum: 14 – 28 Tage) wirksam Symptome lindern wie Niesen, Nasensekretfluss, Jucken der Nase, Verstopfung der Nase, Jucken der Augen, tränende Augen und Augenrötung. Bilastin kontrollierte die Symptome wirksam für 24 Stunden.

In zwei klinischen Studien, die mit Patienten durchgeführt wurden, die an chronischer idiopathischer Urtikaria litten, konnten 20 mg Bilastin bei einmal täglicher Gabe (Behandlungszeitraum: 28 Tage) wirksam die Intensität des Juckreizes und auch die Anzahl und Größe von Quaddeln sowie die mit der Urtikaria verbundene Beschwerdesituation der Patienten lindern. Schlaf und Lebensqualität der Patienten verbesserten sich.
In den mit Bilastin durchgeführten klinischen Studien wurden weder klinisch relevante Verlängerungen des QTc-Intervalls noch andere kardiovaskuläre Wirkungen beobachtet, sowohl bei Dosierungen von 200 mg täglich (das 10-Fache der klinisch verwendeten Dosis) für 7 Tage bei 9 Probanden als auch bei gleichzeitiger Anwendung von P-gp-Inhibitoren, wie z.B. Ketoconazol (24 Testpersonen) und Erythromycin (24 Testpersonen). Zusätzlich wurde eine komplette QT-Studie durchgeführt, an der 30 Freiwillige teilnahmen.
In kontrollierten klinischen Studien war bei der empfohlenen Dosierung von 20 mg einmal täglich das ZNS-Sicherheitsprofil von Bilastin dem von Placebo vergleichbar und die Inzidenz von Somnolenz statistisch nicht signifikant unterschiedlich zu Placebo. Bilastin hatte bei Dosierungen bis zu 40 mg täglich keinen Einfluss auf die psychomotorische Leistungsfähigkeit in klinischen Studien und beeinflusste die Fahrtüchtigkeit in einem Standard-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.

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.
Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Rhinolibre eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer pädiatrischen Altersklasse für die Behandlung allergischer Rhinokonjunktivitis und Urtikaria gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bezüglich Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

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

Verteilung

In-vitro- und In-vivo-Studien haben gezeigt, dass Bilastin ein Substrat von P-gp (siehe Abschnitt 4.5 „Wechselwirkung mit Ketoconazol, Erythromycin und Diltiazem“) und von OATP ist (siehe Abschnitt 4.5 „Wechselwirkung mit Grapefruitsaft“). Bilastin scheint kein Substrat des Transporters BCRP oder der renalen Transporter OCT2, OAT1 und OAT3 zu sein. Auf der Basis von In-vitro-Studien ist nicht zu erwarten, dass Bilastin die folgenden Transporter innerhalb des systemischen Blutkreislaufs hemmt: P-gp, MRP2, BCRP, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, OATP2B1, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2 und NTCP. Da lediglich eine schwache Hemmung für P-gp, OATP2B1 und OCT1 mit einer geschätzten IC_{50} ≥ 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 Freiwilligen durchgeführt wurde, wurden nach Verabreichung einer Einzeldosis von 20 mg 14C-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 in den untersuchten Dosierungen (5 bis 220 mg) eine lineare Pharmakokinetik mit einer niedrigen interindividuellen Variabilität.

Eingeschränkte Nierenfunktion

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

nehmern 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 einer Nierenfunktionseinschränkung immer noch innerhalb der Sicherheitsgrenzen von Bilastin liegen.

Eingeschränkte Leberfunktion

Es gibt keine pharmakokinetischen Daten von Patienten mit einer eingeschränkten Leberfunktion. Bilastin wird beim Menschen nicht signifikant metabolisiert. Da die Ergebnisse der Untersuchung zu Nierenfunktionseinschränkungen 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 Daten zu Studienteilnehmern, die älter sind als 65 Jahre, verfügbar. 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.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Nicht-klinische Daten mit Bilastin, basierend auf konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität nach wiederholter Gabe, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potenzial, lassen keine besondere Gefährdung für den Menschen erkennen.

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

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

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mikrokristalline Cellulose
Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) [aus Kartoffeln]
Hochdisperses wasserfreies Siliciumdioxid
Magnesiumstearat

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 Aufbewahrungsbedingungen 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 Hitzesiegellack (PVC-PVAC-Copolymer und Butylmethacrylatharz) mit dem Laminat thermoversiegelt, nachdem die Ausformungen erzeugt und die Tabletten hineingefüllt wurden.

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

Rhinolibre 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
8. Zulassungsnummer
1–30201
9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung
23. März 2011.
10. Stand der Information
Oktober 2015
Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:
Rezept- und apothekenpflichtig.