

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Bilaz 20 mg δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε δισκίο περιέχει 20 mg βιλαστίνης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλέπε παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Δισκίο.

Ωοειδή, αμφίκυρτα δισκία λευκού χρώματος με χαραγή (μήκος 10mm, πλάτος 5mm).

Η χαραγή χρησιμεύει μόνο για να διευκολύνει τη θραύση του δισκίου και την κατάποσή του και όχι για τον διαχωρισμό σε ίσες δόσεις.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Συμπτωματική θεραπεία της αλλεργικής ρινοεπιπεφυκίτιδας (εποχικής και χρόνιας) και της κνίδωσης.

Το Bilaz ενδείκνυται για χρήση σε ενήλικες και εφήβους (ηλικίας 12 ετών και άνω).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Ενήλικες και έφηβοι (ηλικίας 12 ετών και άνω)

20 mg βιλαστίνης (1 δισκίο) μία φορά την ημέρα για την ανακούφιση των συμπτωμάτων της αλλεργικής ρινοεπιπεφυκίτιδας (εποχικής και χρόνιας) και της κνίδωσης.

Το δισκίο θα πρέπει να λαμβάνεται μία ώρα πριν ή δύο ώρες μετά από την πρόσληψη φαγητού ή φρουτοχυμού (βλέπε παράγραφο 4.5).

Διάρκεια θεραπείας:

Στην αλλεργική ρινοεπιπεφυκίτιδα η θεραπεία θα πρέπει να περιορίζεται για το χρονικό διάστημα της έκθεσης στα αλλεργιογόνα. Για την εποχική αλλεργική ρινίτιδα η θεραπεία μπορεί να διακόπτεται εφόσον τα συμπτώματα έχουν υποχωρήσει και να ξαναρχίζει με την επανεμφάνισή τους. Σε ασθενείς με χρόνια αλλεργική ρινίτιδα, μπορεί να προτείνεται συνεχής θεραπεία κατά τη διάρκεια των περιόδων έκθεσής τους στα αλλεργιογόνα. Για την κνίδωση η διάρκεια θεραπείας εξαρτάται από τον τύπο, τη διάρκεια και την εξέλιξη των συμπτωμάτων.

Ειδικοί Πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης στους ηλικιωμένους ασθενείς (βλέπε παραγράφους 5.1 και 5.2).

Νεφρική δυσλειτουργία

Μελέτες που πραγματοποιήθηκαν σε ενήλικες σε ειδικές ομάδες κινδύνου (ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία) υποδεικνύουν ότι δεν είναι απαραίτητη η προσαρμογή της δόσης της βιλαστίνης σε ενήλικες (βλέπε παράγραφο 5.2).

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν υπάρχει κλινική εμπειρία σε ενήλικες ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία. Ωστόσο, από τη στιγμή που η βιλαστίνη δεν μεταβολίζεται και αποβάλλεται ως αμετάβλητη στα ούρα και τα κόπρανα, η ηπατική δυσλειτουργία δεν αναμένεται να αυξήσει τη συστηματική έκθεση πάνω από το όριο ασφαλείας σε ενήλικες ασθενείς. Επομένως, δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ενήλικες ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία (βλέπε παράγραφο 5.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός

- Παιδιά ηλικίας 6 έως 11 ετών με σωματικό βάρος τουλάχιστον 20 kg
Βιλαστίνη 10 mg δισκία διασπειρόμενα στο στόμα και πόσιμο διάλυμα βιλαστίνης 2,5 mg / ml είναι κατάλληλα για χορήγηση σε αυτό τον πληθυσμό.

- Παιδιά κάτω των 6 ετών και κάτω των 20 κιλών

Τα επί του παρόντος διαθέσιμα δεδομένα περιγράφονται στις παραγράφους 4.4, 4.8, 5.1 και 5.2, αλλά δεν μπορεί να γίνει σύσταση για τη δοσολογία. Επομένως, η βιλαστίνη δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε αυτή την ηλικιακή ομάδα.

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της βιλαστίνης σε παιδιά με νεφρική και ηπατική δυσλειτουργία δεν έχει τεκμηριωθεί.

Τρόπος χορήγησης

Από στόματος χρήση.

Το δισκίο είναι για να καταπίνεται με νερό. Συνιστάται η λήψη της ημερήσιας δόσης σε μία εφάπαξ πρόσληψη.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η αποτελεσματικότητα και ασφάλεια της βιλαστίνης σε παιδιά κάτω των 2 ετών δεν έχει τεκμηριωθεί και υπάρχει μικρή κλινική εμπειρία σε παιδιά ηλικίας 2 έως 5 ετών, επομένως η βιλαστίνη δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε αυτές τις ηλικιακές ομάδες.

Σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία, η συγχορήγηση βιλαστίνης με αναστολείς της Ρ-γλυκοπρωτεΐνης, όπως είναι η κετοκοναζόλη, η ερυθρομυκίνη, η κυκλοσπορίνη, η ριτοναβίρη ή η διλτιαζέμη, μπορεί να αυξήσει τα επίπεδα της βιλαστίνης στο πλάσμα και κατά συνέπεια να αυξήσει τον κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών από τη βιλαστίνη. Έτσι, η συγχορήγηση της βιλαστίνης με αναστολείς της Ρ-γλυκοπρωτεΐνης, θα πρέπει να αποφεύγεται σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία.

Περιστατικά παρατεταμένου QT στο ηλεκτροκαρδιογράφημα έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που χρησιμοποιούν βιλαστίνη (βλ. παραγράφους 4.8, 4.9 και 5.1). Τα φαρμακευτικά προϊόντα που προκαλούν παράταση του QT/QTc πιθανολογείται ότι αυξάνουν τον κίνδυνο ταχυκαρδίας δίκην ριπιδίου (Torsades de pointes).

Ως εκ τούτου, απαιτείται προσοχή κατά τη χορήγηση βιλαστίνης σε ασθενείς που διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης παράτασης του QT/QTc. Αυτό περιλαμβάνει ασθενείς με ιστορικό καρδιακών αρρυθμιών, ασθενείς με υποκαλιαιμία, υπομαγνησιαιμία, υπασβεστιαίμία, ασθενείς με γνωστή παράταση του διαστήματος QT ή σημαντική βραδυκαρδία, ασθενείς με ταυτόχρονη χρήση άλλων φαρμακευτικών προϊόντων που σχετίζονται με παράταση του QT/QTc.

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δισκίο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Μελέτες αλληλεπίδρασης έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες και συνοψίζονται παρακάτω.

Αλληλεπίδραση με το φαγητό: Το φαγητό μειώνει σημαντικά την από του στόματος βιοδιαθεσιμότητα της βιλαστίνης κατά 30%.

Αλληλεπίδραση με τον χυμό από γκρέιφφρουτ: η ταυτόχρονη λήψη 20 mg βιλαστίνης και χυμού από γκρέιφφρουτ μείωσε τη βιοδιαθεσιμότητα της βιλαστίνης κατά 30%. Η επίδραση αυτή μπορεί να υφίσταται και με τους χυμούς άλλων φρούτων. Ο βαθμός της μείωσης της βιοδιαθεσιμότητας μπορεί να ποικίλει μεταξύ των παραγωγών και των φρούτων. Ο μηχανισμός για αυτή την αλληλεπίδραση είναι μια αναστολή του OATP1A2, ενός μεταφορέα πρόσληψης για το οποίο η βιλαστίνη είναι ένα υπόστρωμα (βλέπε παράγραφο 5.2). Φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία είναι υποστρώματα ή αναστολείς του OATP1A2, όπως η ριτοναβίρη ή η ριφαμπικίνη, μπορεί επίσης να έχουν την δυνατότητα να μειώσουν τις συγκεντρώσεις στο πλάσμα της βιλαστίνης.

Αλληλεπίδραση με την κετοκοναζόλη ή την ερυθρομυκίνη: Η ταυτόχρονη λήψη βιλαστίνης 20 mg o.d. μία φορά την ημέρα και κετοκοναζόλης 400 mg o.d. μία φορά την ημέρα ή ερυθρομυκίνης 500 mg t.i.d. τρεις φορές την ημέρα αύξησε την AUC της βιλαστίνης κατά δύο φορές και τη C_{max} κατά 2-3 φορές. Οι αλλαγές αυτές μπορεί να εξηγηθούν από την αλληλεπίδραση με τους εντερικούς μεταφορείς εκροής, καθώς η βιλαστίνη είναι υπόστρωμα για τη P-gp και δεν μεταβολίζεται (βλέπε παράγραφο 5.2). Οι αλλαγές αυτές δεν φαίνεται να επηρεάζουν το προφίλ ασφάλειας της βιλαστίνης και της κετοκοναζόλης ή της ερυθρομυκίνης, αντίστοιχα. Άλλα φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία είναι υποστρώματα ή αναστολείς της P-gp, όπως η κυκλοσπορίνη, μπορεί επίσης να έχουν την δυνατότητα να αυξήσουν τις συγκεντρώσεις στο πλάσμα της βιλαστίνης.

Αλληλεπίδραση με τη διλτιαζέμη: Η ταυτόχρονη λήψη βιλαστίνης 20 mg o.d. μία φορά την ημέρα και 60 mg o.d. διλτιαζέμης μία φορά την ημέρα αύξησε τη C_{max} της βιλαστίνης κατά 50%. Η επίδραση αυτή μπορεί να αποδοθεί στην αλληλεπίδραση με τους εντερικούς μεταφορείς εκροής (βλέπε παράγραφο 5.2.), αλλά δεν φαίνεται να επηρεάζει το προφίλ ασφάλειας της βιλαστίνης.

Αλληλεπίδραση με το αλκοόλ: Η ψυχοκινητική απόδοση μετά από την ταυτόχρονη λήψη αλκοόλ και 20 mg o.d. μία φορά την ημέρα βιλαστίνης ήταν παρόμοια με αυτή που παρατηρήθηκε μετά από την κατανάλωση αλκοόλ και τη λήψη εικονικού φαρμάκου.

Αλληλεπίδραση με τη λοραζεπάμη: Η ταυτόχρονη λήψη 20 mg βιλαστίνης o.d. μία φορά την ημέρα και 3 mg λοραζεπάμης o.d. μία φορά την ημέρα για 8 ημέρες δεν ενίσχυσε την κατασταλτική δράση της λοραζεπάμης στο ΚΝΣ.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Μελέτες αλληλεπιδράσεων έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες. Δεδομένου ότι δεν υπάρχει κλινική εμπειρία σχετικά με την αλληλεπίδραση της βιλαστίνης με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα, φαγητό ή χυμό φρούτων σε παιδιά, τα αποτελέσματα που έχουν ληφθεί από τις μελέτες αλληλεπίδρασης σε ενήλικες θα πρέπει

προς το παρόν να ληφθούν υπόψη όταν συνταγογραφείται η βιλαστίνη σε παιδιά. Δεν υπάρχουν κλινικά δεδομένα σε παιδιά που να δηλώνουν κατά πόσο οι αλλαγές στην AUC ή στην C_{max} λόγω αλληλεπιδράσεων επηρεάζουν το προφίλ ασφαλείας της βιλαστίνης.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση: Δεν υπάρχουν ή υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα από τη χρήση της βιλαστίνης σε εγκύους. Οι μελέτες σε ζώα δεν καταδεικνύουν άμεσες ή έμμεσες επικίνδυνες επιπτώσεις όσον αφορά στην τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα, στον τοκετό ή τη μεταγεννητική ανάπτυξη (βλέπε παράγραφο 5.3). Ως μέτρο προφύλαξης, είναι προτιμότερο να αποφεύγεται η χρήση του Bilaz κατά τη διάρκεια της κύησης.

Θηλασμός: Δεν είναι γνωστό εάν η βιλαστίνη εκκρίνεται στο ανθρώπινο μητρικό γάλα. Τα διαθέσιμα φαρμακοκινητικά δεδομένα σε ζώα έδειξαν απέκκριση της βιλαστίνης στο γάλα (βλέπε παράγραφο 5.3). Πρέπει να αποφασιστεί εάν θα συνεχιστεί/διακοπεί ο θηλασμός ή θα διακοπεί/θα αποφευχθεί η θεραπεία, λαμβάνοντας υπόψη το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος της θεραπείας με τη βιλαστίνη για τη μητέρα.

Γονιμότητα: Δεν υπάρχουν ή υπάρχουν περιορισμένα κλινικά δεδομένα. Μία μελέτη σε αρουραίους δεν έδειξε καμία αρνητική επίδραση στη γονιμότητα (βλέπε παράγραφο 5.3).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Μια μελέτη που πραγματοποιήθηκε σε ενήλικες για να εκτιμηθούν οι επιδράσεις της βιλαστίνης στην ικανότητα οδήγησης έδειξε ότι η θεραπεία με 20 mg δεν επηρέασε την ικανότητα οδήγησης. Παρόλα αυτά, καθώς η ατομική απόκριση στο φάρμακο μπορεί να ποικίλλει, στους ασθενείς θα πρέπει να δίνεται η συμβουλή να μην οδηγούν ή να μην χρησιμοποιούν μηχανήματα μέχρι να καθοριστεί η δική τους απόκριση στη βιλαστίνη.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σύνοψη του προφίλ ασφαλείας σε ενήλικες και έφηβους ασθενείς

Η συχνότητα εμφάνισης των ανεπιθύμητων ενεργειών σε ενήλικες και έφηβους ασθενείς που έπασχαν από αλλεργική ρινοεπιπεφυκίτιδα ή χρόνια ιδιοπαθή κνίδωση, οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με 20 mg βιλαστίνης στις κλινικές μελέτες ήταν συγκρίσιμη με την συχνότητα εμφάνισης σε ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο (12,7% έναντι 12,8%).

Οι κλινικές δοκιμές φάσης II και III που έλαβαν χώρα κατά τη διάρκεια του προγράμματος κλινικής ανάπτυξης περιλάμβαναν 2.525 ενήλικες και έφηβους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με διαφορετικές δόσεις βιλαστίνης, από τους οποίους 1.697 έλαβαν βιλαστίνη 20mg. Σε αυτές τις δοκιμές 1.362 ασθενείς έλαβαν εικονικό φάρμακο. Οι συχνότερα αναφερθείσες ανεπιθύμητες ενέργειες από ασθενείς που έλαβαν 20 mg βιλαστίνη για την ένδειξη της αλλεργικής ρινοεπιπεφυκίτιδας ή της χρόνιας ιδιοπαθούς κνίδωσης ήταν ο πονοκέφαλος, η υπνηλία, η ζάλη και η κόπωση. Η συχνότητα αυτών των ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν συγκρίσιμη με αυτή των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο.

Συνοπτικός πίνακας ανεπιθύμητων ενεργειών σε ενήλικες και έφηβους ασθενείς

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες τουλάχιστον πιθανώς συσχετιζόμενες με τη βιλαστίνη που αναφέρθηκαν σε περισσότερο από το 0,1% των ασθενών που έλαβαν 20 mg βιλαστίνης κατά τη διάρκεια του προγράμματος κλινικής ανάπτυξης (N=1.697) παρατίθενται στη συνέχεια σε μορφή πίνακα.

Οι συχνότητες ορίζονται ως εξής:

Πολύ συχνές ($\geq 1/10$)

Συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$)

Όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$)

Σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$)

Πολύ σπάνιες (<1/10.000)

Μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)

Οι σπάνιες, πολύ σπάνιες και οι ανεπιθύμητες ενέργειες με μη γνωστή συχνότητα δεν έχουν συμπεριληφθεί στον πίνακα.

Κατηγορία οργανικού συστήματος		Βιλαστίνη 20 mg N=1.697	Όλες οι δόσεις βιλαστίνης N=2.525	Placebo N=1362
Συχνότητα	Ανεπιθύμητη ενέργεια			
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις				
Όχι συχνές	Επιχείλιος έρπης	2 (0,12%)	2 (0,08%)	0 (0.0%)
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης				
Όχι συχνές	Αυξημένη όρεξη	10 (0,59%)	11 (0,44%)	7 (0.51%)
Ψυχιατρικές διαταραχές				
Όχι συχνές	Άγχος	6 (0,35%)	8 (0,32%)	0 (0.0%)
	Αϋπνία	2 (0.12%)	4 (0,16%)	0 (0.0%)
Διαταραχές του νευρικού συστήματος				
Συχνές	Υπνηλία	52 (3,06%)	82 (3,25%)	39 (2.86%)
	Κεφαλαλγία	68(4,01%)	90 (3,56%)	46 (3.38%)
Όχι συχνές	Ζάλη	14 (0,83%)	23 (0,91%)	8 (0.59%)
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου				
Όχι συχνές	Εμβοές	2 (0,12%)	2 (0,08%)	0 (0.0%)
	Τιγγος	3 (0,18%)	3 (0,12%)	0 (0.0%)
Καρδιακές διαταραχές				
Όχι συχνές	Αποκλεισμός δεξιού σκέλους	4 (0,24%)	5 (0,20%)	3 (0.22%)
	Φλεβοκομβική αρρυθμία	5 (0,30%)	5 (0,20%)	1 (0.07%)
	Ηλεκτροκαρδιογραφική ή παράταση του QT*	9 (0,53%)	10 (0,40%)	5 (0.37%)
	Άλλες ανωμαλίες στο ΗΚΓ	7 (0,41%)	11 (0,44%)	2 (0.15%)
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου				
Όχι συχνές	Δύσπνοια	2 (0,12%)	2 (0,08%)	0 (0.0%)
	Ρινική δυσφορία	2 (0,12%)	2 (0,08%)	0 (0.0%)
	Ξηρότητα ρινικού βλεννογόνου	3 (0,18%)	6 (0,24%)	4 (0.29%)
Διαταραχές του γαστρεντερικού				
Όχι συχνές	Άλγος άνω κοιλίας	11 (0,65%)	14 (0,55%)	6 (0.44%)
	Κοιλιακό άλγος	5 (0,30%)	5 (0,20%)	4 (0.29%)
	Ναυτία	7 (0,41%)	10 (0,40%)	14 (1.03%)
	Δυσφορία στομάχου	3 (0,18%)	4 (0,16%)	0 (0.0%)
	Διάρροια	4 (0,24%)	6 (0,24%)	3 (0.22%)
	Ξηροστομία	2 (0,12%)	6 (0,24%)	5 (0.37%)

Κατηγορία οργανικού συστήματος		Βιλαστίνη 20 mg N=1.697	Όλες οι δόσεις βιλαστίνης N=2.525	Placebo N=1362
Συχνότητα	Ανεπιθύμητη ενέργεια			
	<i>Δυσπεψία</i>	2 (0,12%)	4 (0,16%)	4 (0.29%)
	<i>Γαστρίτιδα</i>	4 (0,24%)	4 (0,16%)	0 (0.0%)
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού				
<i>Όχι συχνές</i>	<i>Κνησμός</i>	2 (0,12%)	4 (0,16%)	2 (0.15%)
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης				
<i>Όχι συχνές</i>	<i>Κόπωση</i>	14 (0,83%)	19 (0,75%)	18 (1.32%)
	<i>Δίψα</i>	3 (0,18%)	4 (0,16%)	1 (0.07%)
	<i>Βελτίωση προϋπάρχουσας κατάστασης</i>	2 (0,12%)	2 (0,08%)	1 (0.07%)
	<i>Πυρεξία</i>	2 (0,12%)	3 (0,12%)	1 (0.07%)
	<i>Εξασθένιση</i>	3 (0,18%)	4 (0,16%)	5 (0.37%)
Παρακλινικές εξετάσεις				
<i>Όχι συχνές</i>	<i>Αυξημένη γ- γλουταμυλτρανσφεράσ η</i>	7 (0,41%)	8 (0,32%)	2 (0.15%)
	<i>Αυξημένη αμινοτρανσφεράση της αλανίνης</i>	5 (0,30%)	5 (0,20%)	3 (0.22%)
	<i>Αυξημένη ασπαρτική αμινοτρανσφεράση</i>	3 (0,18%)	3 (0,12%)	3 (0.22%)
	<i>Αυξημένη κρεατινίνη αίματος</i>	2 (0,12%)	2 (0,08%)	0 (0.0%)
	<i>Αυξημένα τριγλυκερίδια αίματος</i>	2 (0,12%)	2 (0,08%)	3 (0.22%)
	<i>Αύξηση σωματικού βάρους</i>	8 (0,47%)	12 (0,48%)	2 (0.15%)

*Παρατεταμένα QT στο ηλεκτροκαρδιογράφημα έχουν επίσης αναφερθεί μετά την κυκλοφορία στην αγορά.

Συχνότητα μη-γνωστή (δεν μπορεί να εκτιμηθεί από τα διαθέσιμα δεδομένα): Αίσθημα παλμών, ταχυκαρδία, αντιδράσεις υπερευαισθησίας (όπως αναφυλαξία, αγγειοοίδημα, δύσπνοια, εξάνθημα, εντοπισμένο οίδημα / τοπική φλεγμονή και ερύθημα), και έμετος παρατηρήθηκαν κατά τη διάρκεια της περιόδου μετά την κυκλοφορία στην αγορά.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών σε ενήλικες και έφηβους ασθενείς

Υπνηλία, κεφαλαλγία, ζάλη και κόπωση παρατηρήθηκαν είτε σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με βιλαστίνη 20 mg ή με εικονικό φάρμακο. Η συχνότητα που αναφέρθηκε ήταν 3,06% vs. 2,86% για υπνηλία, 4,01% vs. 3,38% για κεφαλαλγία, 0,83% vs. 0,59% για ζάλη και 0,83% vs. 1,32% για κόπωση.

Οι πληροφορίες που συλλέχθηκαν κατά την διάρκεια της παρακολούθησης μετά την κυκλοφορία στην αγορά έχουν επιβεβαιώσει το προφίλ ασφαλείας που παρατηρήθηκε κατά την κλινική ανάπτυξη.

Σύνοψη του προφίλ ασφαλείας στον παιδιατρικό πληθυσμό

Κατά τη διάρκεια του προγράμματος της κλινικής ανάπτυξης η συχνότητα, ο τύπος και η σοβαρότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών στους εφήβους (ηλικίας 12 ετών έως 17 ετών) ήταν όμοια με αυτά που παρατηρήθηκαν στους ενήλικες. Οι πληροφορίες που συγκεντρώθηκαν σε αυτόν τον πληθυσμό κατά την

διάρκεια της παρακολούθησης μετά την κυκλοφορία στην αγορά, επιβεβαίωσαν τα ευρήματα των κλινικών δοκιμών.

Το ποσοστό των παιδιών (2-11 ετών) το οποίο ανέφερε ανεπιθύμητες ενέργειες (ΑΕ) μετά τη θεραπεία με βιλαστίνη 10 mg για αλλεργική ρινοεπιπεφυκίτιδα ή χρόνια ιδιοπαθή κνίδωση σε μια ελεγχόμενη κλινική δοκιμή διάρκειας 12 εβδομάδων, ήταν συγκρίσιμο με αυτό των ασθενών που έπαιρναν εικονικό φάρμακο (68,5% έναντι 67,5%).

Οι σχετικές πιο συχνά αναφερθείσες ανεπιθύμητες ενέργειες από 291 παιδιά (2-11 ετών) που έλαβαν βιλαστίνη (σε μορφή διασπειρόμενου από το στόμα δισκίου) κατά τη διάρκεια κλινικών δοκιμών (# 260 παιδιά που εκτέθηκαν στην κλινική μελέτη ασφάλειας, 31 παιδιά που εκτέθηκαν στη φαρμακοκινητική μελέτη) ήταν πονοκέφαλος, αλλεργική επιπεφυκίτιδα, ρινίτιδα και κοιλιακό άλγος. Η συχνότητα αυτών των ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν συγκρίσιμη με αυτή 249 ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο.

Συνοπτικός πίνακας ανεπιθύμητων ενεργειών στον παιδιατρικό πληθυσμό

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες τουλάχιστον πιθανώς συσχετιζόμενες με τη βιλαστίνη που αναφέρθηκαν σε περισσότερα από το 0,1% των παιδιών (2-11 ετών) που έλαβαν βιλαστίνη κατά τη διάρκεια του προγράμματος της κλινικής ανάπτυξης παρατίθενται στη συνέχεια σε μορφή πίνακα.

Οι συχνότητες ορίζονται ως εξής:

Πολύ συχνές ($\geq 1/10$)

Συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$)

Όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$)

Σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$)

Πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$)

Μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)

Οι σπάνιες, πολύ σπάνιες και οι ανεπιθύμητες ενέργειες με μη γνωστή συχνότητα δεν έχουν συμπεριληφθεί στον πίνακα.

Κατηγορία οργανικού συστήματος		Bilastine 10 mg (n=291) [#]	Placebo (n=249)
Συχνότητα	Ανεπιθύμητη ενέργεια		
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις			
Συχνές	Ρινίτιδα	3 (1.0 %)	3 (1.2 %)
Διαταραχές του νευρικού συστήματος			
Συχνές	Πονοκέφαλος	6 (2.1 %)	3 (1.2 %)
Όχι συχνές	Ζάλη	1 (0.3 %)	0 (0.0 %)
	Απώλεια αισθήσεων	1 (0.3 %)	0 (0.0 %)
Οφθαλμικές διαταραχές			
Συχνές	Αλλεργική επιπεφυκίτιδα	4 (1.4 %)	5 (2.0 %)
Όχι συχνές	Ερεθισμός ματιών	1 (0.3 %)	0 (0.0 %)
Διαταραχές του γαστρεντερικού			
Συχνές	Κοιλιακό άλγος/Άλγος άνω κοιλίας	3 (1.0 %)	3 (1.2 %)
Όχι συχνές	Διάρροια	2 (0.7 %)	0 (0.0 %)
	Ναυτία	1 (0.3 %)	0 (0.0 %)
	Πρήξιμο χειλιών	1 (0.3 %)	0 (0.0 %)
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού			
Όχι συχνές	Έκζεμα	1 (0.3 %)	0 (0.0 %)
	Κνίδωση	2 (0.7 %)	2 (0.8 %)
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης			
Όχι συχνές	Κόπωση	2 (0.7 %)	0 (0.0 %)

[#] 260 παιδιά που εκτέθηκαν στην κλινική μελέτη ασφάλειας, 31 παιδιά που είχαν εκτεθεί στη φαρμακοκινητική μελέτη

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών στον παιδιατρικό πληθυσμό

Πονοκέφαλος, κοιλιακό άλγος, αλλεργική επιπεφυκίτιδα και ρινίτιδα παρατηρήθηκαν είτε σε παιδιά που λάμβαναν θεραπεία με 10 mg βιλαστίνης είτε με εικονικό φάρμακο. Η συχνότητα που αναφέρθηκε ήταν 2,1% έναντι 1,2% για πονοκέφαλο; 1,0% έναντι 1,2% για κοιλιακό άλγος; 1,4% έναντι 2,0% για την αλλεργική επιπεφυκίτιδα και 1,0% έναντι του 1,2% για τη ρινίτιδα.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς:

Ελλάδα

Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων

Μεσογείων 284

GR-15562 Χολαργός, Αθήνα

Τηλ: + 30 2132040337

Ιστότοπος:

<http://www.eof.gr>

<http://www.kitrinikarta.gr>

Κύπρος

Φαρμακευτικές Υπηρεσίες

Υπουργείο Υγείας

CY-1475 Λευκωσία

Τηλ: +357 22608607

Φαξ: + 357 22608669

Ιστότοπος: www.moh.gov.cy/phs

4.9 Υπερδοσολογία

Οι πληροφορίες σε σχέση με την οξεία υπερδοσολογία της βιλαστίνης ανακτήθηκαν από την εμπειρία των κλινικών μελετών που πραγματοποιήθηκαν κατά τη διάρκεια του προγράμματος ανάπτυξης και της παρακολούθησης μετά την κυκλοφορία στην αγορά. Σε κλινικές δοκιμές, μετά από χορήγηση βιλαστίνης σε δόσεις 10 έως 11 φορές πάνω από τη θεραπευτική δόση (220 mg μία δόση μόνο, ή 200 mg/ημέρα για 7 ημέρες) σε 26 ενήλικες υγιείς εθελοντές, η συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών που οφείλονταν στη θεραπεία ήταν δύο φορές υψηλότερη σε σχέση με το εικονικό φάρμακο. Οι συχνότερα αναφερθείσες ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν ζάλη, κεφαλαλγία και ναυτία. Δεν αναφέρθηκε καμία σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια και καμία σημαντική παράταση του διαστήματος QTc. Οι πληροφορίες που συλλέχθηκαν κατά την παρακολούθηση μετά την κυκλοφορία στην αγορά είναι σύμφωνες με αυτές που αναφέρθηκαν στις κλινικές δοκιμές.

Η κριτική αξιολόγηση της επίδρασης των πολλαπλών δόσεων βιλαστίνης (100 mg x4 ημέρες) στην κοιλιακή επαναπόλωση με «εκτενή διασταυρούμενη μελέτη του QT/QTc» στην οποία συμμετείχαν 30 υγιείς ενήλικες εθελοντές δεν έδειξε σημαντική παράταση του QTc.

Δεν υπάρχουν πληροφορίες για υπερδοσολογία σε παιδιά.

Στην περίπτωση υπερδοσολογίας συνιστάται συμπτωματική και υποστηρικτική θεραπεία.

Δεν υπάρχει γνωστό ειδικό αντίδοτο για τη βιλαστίνη.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντιϊσταμινικά για συστηματική χρήση, άλλα αντιϊσταμινικά για συστηματική χρήση

Κωδικός ATC: R06AX29.

Μηχανισμός δράσης

Η βιλαστίνη είναι ένας μη κατασταλτικός, μακράς δράσης ανταγωνιστής της ισταμίνης με εκλεκτική ανταγωνιστική συγγένεια στον περιφερικό υποδοχέα H₁ και χωρίς συγγένεια για τους μουσκαρινικούς υποδοχείς.

Η βιλαστίνη ανέστειλε τις επαγόμενες από την ισταμίνη δερματικές αντιδράσεις πομφού και ερυθήματος για 24 ώρες μετά από τη λήψη εφάπαξ δόσης.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Σε κλινικές μελέτες που πραγματοποιήθηκαν σε ενήλικες και εφήβους ασθενείς με ρινοεπιπεφυκίτιδα (εποχιακή και χρόνια), τα 20 mg βιλαστίνης, χορηγούμενα μία φορά την ημέρα για 14-28 ημέρες, ήταν αποτελεσματικά στην ανακούφιση συμπτωμάτων όπως είναι ο παρμόζ, η ρινική καταρροή, ο ρινικός κνησμός, η ρινική συμφόρηση, ο οφθαλμικός κνησμός, η δακρύρροια και η ερυθρότητα των οφθαλμών. Η βιλαστίνη έλεγξε αποτελεσματικά τα συμπτώματα για 24 ώρες.

Σε δύο κλινικές μελέτες που πραγματοποιήθηκαν σε ασθενείς με χρόνια ιδιοπαθή κνίδωση, τα 20 mg βιλαστίνης, χορηγούμενα μία φορά την ημέρα για 28 ημέρες ήταν αποτελεσματικά στην ανακούφιση της έντασης του κνησμού και του αριθμού και του μεγέθους των πομφών, καθώς και της δυσφορίας των ασθενών λόγω της κνίδωσης. Οι συνθήκες του ύπνου και η ποιότητα ζωής βελτιώθηκαν σε αυτούς τους ασθενείς.

Δεν παρατηρήθηκε καμία κλινικά σχετική παράταση του διαστήματος QTc ή άλλη καρδιαγγειακή επίδραση στις κλινικές μελέτες που πραγματοποιήθηκαν με τη βιλαστίνη, ακόμα και σε δόσεις των 200 mg ημερησίως (10 φορές πάνω από την κλινική δόση) για 7 ημέρες σε 9 άτομα, ή ακόμα και κατά τη συγχορήγηση με αναστολείς της P-gr, όπως είναι η κετοκοναζόλη (24 άτομα) και η ερυθρομυκίνη (24 άτομα). Επιπλέον, πραγματοποιήθηκε εκτενής μελέτη του QT στην οποία συμμετείχαν 30 εθελοντές.

Σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες στη συνιστώμενη δόση των 20 mg άπαξ ημερησίως, το προφίλ ασφαλείας στο ΚΝΣ της βιλαστίνης ήταν παρόμοιο με αυτό του εικονικού φαρμάκου και η επίπτωση της υπνηλίας δεν διέφερε στατιστικά από αυτή του εικονικού φαρμάκου. Η βιλαστίνη σε δόσεις έως και 40 mg ημερησίως δεν επηρέασε την ψυχοκινητική απόδοση στις κλινικές μελέτες και δεν επηρέασε την ικανότητα οδήγησης στη συνήθη δοκιμασία οδήγησης.

Ηλικιωμένοι ασθενείς (≥ 65 ετών) που συμπεριελήφθησαν στις μελέτες φάσης II και III δεν εμφάνισαν διαφορά στην αποτελεσματικότητα ή την ασφάλεια σε σχέση με τους ασθενείς μικρότερης ηλικίας. Μία μετά την κυκλοφορία μελέτη σε 146 ηλικιωμένους ασθενείς δεν έδειξε καμία διαφορά στο προφίλ ασφαλείας σε σχέση με τον πληθυσμό ενηλίκων.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Έφηβοι (ηλικίας 12 ετών έως 17 ετών) συμπεριελήφθησαν στο πρόγραμμα κλινικής ανάπτυξης. 128 έφηβοι έλαβαν βιλαστίνη κατά τη διάρκεια των κλινικών μελετών (81 σε διπλά τυφλές μελέτες σε αλλεργική ρινοεπιπεφυκίτιδα). Άλλοι 116 έφηβοι κατανεμήθηκαν τυχαία σε δραστικά συγκριτικά φάρμακα ή εικονικό φάρμακο. Δεν παρατηρήθηκαν διαφορές στην ασφάλεια και αποτελεσματικότητα ανάμεσα στους ενήλικες και τους εφήβους.

Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες, η αποδεδειγμένη αποτελεσματικότητα σε ενήλικες και εφήβους μπορεί να αναχθεί στα παιδιά, αφού έχει αποδειχτεί ότι η συστηματική έκθεση σε 10mg βιλαστίνης σε παιδιά ηλικίας 6 έως 11 ετών με σωματικό βάρος τουλάχιστον 20 kg ισοδυναμεί με την έκθεση σε ενήλικες με 20 mg βιλαστίνης (βλέπε παράγραφο 5.2). Η αναγωγή των δεδομένων των ενηλίκων και των εφήβων κρίθηκε κατάλληλη για αυτό το προϊόν, καθώς η παθοφυσιολογία της αλλεργικής ρινοεπιπεφυκίτιδας και της κνίδωσης είναι η ίδια για όλες τις ηλικιακές ομάδες.

Σε μια ελεγχόμενη κλινική δοκιμή διάρκειας 12 εβδομάδων με παιδιά ηλικίας 2-11 ετών (σύνολο 509 παιδιά, 260 έλαβαν θεραπεία με 10 mg βιλαστίνης: 58 ηλικίας 2 έως <6 ετών, 105 ηλικίας 6 έως <9 ετών και 97 ηλικίας 9 έως <12 ετών και 249 έλαβαν θεραπεία με εικονικό φάρμακο: 58 ηλικίας 2 έως <6 ετών, 95 ηλικίας 6 έως <9 ετών και 96 ηλικίας 9 έως <12 ετών), στη συνιστώμενη παιδιατρική δόση των 10 mg μία φορά ημερησίως, το προφίλ ασφαλείας της βιλαστίνης (n=260) ήταν παρόμοιο με το εικονικό φάρμακο (n=249), με ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν στο 5,8% και 8,0% των ασθενών που έλαβαν βιλαστίνη 10 mg και εικονικό φάρμακο, αντίστοιχα. Κατά τη διάρκεια αυτής της μελέτης και η βιλαστίνη 10 mg και το εικονικό φάρμακο έδειξαν μια μικρή μείωση στα σκορ της υπνηλίας και καταστολής στο Παιδιατρικό Ερωτηματολόγιο

Υπνου, χωρίς στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των ομάδων θεραπείας. Σε αυτά τα παιδιά ηλικίας 2 έως 11 ετών, δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές στο QTc μετά από 10 mg βιλαστίνης ημερησίως σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Ερωτηματολόγια Ποιότητας Ζωής ειδικά για παιδιά με αλλεργική ρινοεπιπεφυκίτιδα ή χρόνια κνίδωση έδειξαν μια γενική αύξηση στα σκορ μετά από 12 εβδομάδες χωρίς όμως σημαντικές διαφορές μεταξύ της βιλαστίνης και του εικονικού φαρμάκου. Ο συνολικός πληθυσμός των 509 παιδιών περιλαμβάνει: 479 υποκείμενα με αλλεργική ρινοεπιπεφυκίτιδα και 30 υποκείμενα με διάγνωση χρόνιας κνίδωσης. 260 παιδιά έλαβαν βιλαστίνη, 252 (96,9%) για αλλεργική ρινοεπιπεφυκίτιδα και 8 (3,1%) για χρόνια κνίδωση. Αναλογικά, 249 παιδιά έλαβαν εικονικό φάρμακο, 227 (91,2%) για αλλεργική επιπεφυκίτιδα και 22 (8,8%) για χρόνια κνίδωση.

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με βιλαστίνη σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού ηλικίας κάτω των 2 ετών (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Η βιλαστίνη απορροφάται ταχέως μετά από του στόματος χορήγηση με χρόνο έως τη μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα περίπου 1,3 ώρες. Δεν παρατηρήθηκε συσσώρευση. Η μέση τιμή βιοδιαθεσιμότητας της από του στόματος βιλαστίνης είναι 61%.

Κατανομή

In vitro και *in vivo* μελέτες έχουν δείξει ότι η βιλαστίνη είναι ένα υπόστρωμα της P-gr (βλέπε παράγραφο 4.5 «Αλληλεπίδραση με την κετοκοναζόλη, την ερυθρομυκίνη και τη διλτιαζέμη») και του OATP (βλέπε παράγραφο 4.5 «Αλληλεπίδραση με τον χυμό από γκρέιπφρουτ»). Η βιλαστίνη δεν εμφανίζεται να είναι υπόστρωμα άλλων μεταφορέων όπως η BCRP ή νεφρικών μεταφορέων OCT2, OAT1 και OAT3. Με βάση τις *in vitro* μελέτες, η βιλαστίνη δεν αναμένεται να αναστέλλει τους ακόλουθους μεταφορείς στη συστηματική κυκλοφορία: P-gr, MRP2, BCRP, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, OATP2B1, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2 και NTCP, εφόσον ανιχνεύτηκε ήπια μόνο αναστολή για P-gr, OATP2B1 και OCT1 με μία εκτιμώμενη $IC_{50} \geq 300 \mu M$ πολύ μεγαλύτερη από την υπολογισμένη κλινική C_{max} στο πλάσμα και επομένως αυτές οι αλληλεπιδράσεις δεν θα είναι κλινικά σχετικές. Παρόλα αυτά, με βάση αυτά τα αποτελέσματα η αναστολή από τη βιλαστίνη των άλλων μεταφορέων που υπάρχουν στο εντερικό βλεννογόνο, π.χ. P-gr, δεν μπορεί να αποκλειστεί.

Σε θεραπευτικές δόσεις η βιλαστίνη δεσμεύεται κατά 84-90% από τις πρωτεΐνες του πλάσματος.

Βιομετασχηματισμός

Η βιλαστίνη δεν προκάλεσε ούτε ανέστειλε τη δραστηριότητα των ισοενζύμων του CYP450 στις *in vitro* μελέτες.

Αποβολή

Σε μια μελέτη ισοζυγίου μάζας (mass balance study) που πραγματοποιήθηκε σε υγιείς ενήλικες εθελοντές, μετά από τη χορήγηση μίας εφάπαξ δόσης 20 mg ^{14}C -βιλαστίνης, σχεδόν το 95% της χορηγηθείσας δόσης ανακτήθηκε στα ούρα (28,3%) και τα κόπρανα (66,5%) ως αμετάβλητη βιλαστίνη, επιβεβαιώνοντας ότι η βιλαστίνη δεν μεταβολίζεται σημαντικά στους ανθρώπους. Η μέσος χρόνος ημίσειας ζωής αποβολής που υπολογίστηκε σε υγιείς εθελοντές ήταν 14,5 ώρες.

Γραμμικότητα

Η βιλαστίνη παρουσιάζει γραμμική φαρμακοκινητική στο μελετηθέν εύρος δόσεων (5 έως 220mg), με μικρή διατομική ποικιλία.

Νεφρική δυσλειτουργία

Σε μία μελέτη σε άτομα με νεφρική δυσλειτουργία, η μέση (SD) $AUC_{0-\infty}$ αυξήθηκε από 737,4 ($\pm 260,8$) ngxh/ml στα άτομα χωρίς δυσλειτουργία (GFR: > 80 ml/min/1,73 m²) σε: 967,4 ($\pm 140,2$) ngxh/ml στα άτομα με ήπια δυσλειτουργία (GFR: 50-80 ml/min/1,73 m²), 1.384,2 ($\pm 263,23$) ngxh/ml σε άτομα με μέτρια δυσλειτουργία (GFR: 30 - < 50 ml/min/1,73 m²), και 1.708,5 ($\pm 699,0$) ngxh/ml σε άτομα με σοβαρή

δυσλειτουργία (GFR: < 30 ml/min/1,73 m²). Ο μέσος (SD) χρόνος ημίσειας ζωής της βιλαστίνης ήταν 9,3 ώρες (± 2,8) στα άτομα χωρίς δυσλειτουργία, 15,1 ώρες (± 7,7) στα άτομα με ήπια δυσλειτουργία, 10,5 ώρες (± 2,.) στα άτομα με μέτρια δυσλειτουργία και 18,4 ώρες (± 11,4) στα άτομα με σοβαρή δυσλειτουργία. Η απέκκριση της βιλαστίνης στα ούρα ολοκληρώθηκε ουσιαστικά μετά από 48 -72 ώρες σε όλα τα άτομα. Οι φαρμακοκινητικές αυτές αλλαγές δεν αναμένεται να έχουν κλινικά σχετική επίδραση στην ασφάλεια της βιλαστίνης, από τη στιγμή που τα επίπεδα της βιλαστίνης στο πλάσμα σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία εξακολουθούν να βρίσκονται εντός του εύρους ασφαλείας της βιλαστίνης.

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν υπάρχουν φαρμακοκινητικά δεδομένα για τα άτομα με ηπατική δυσλειτουργία. Η βιλαστίνη δεν μεταβολίζεται στους ανθρώπους. Από τη στιγμή που τα αποτελέσματα της μελέτης για τη νεφρική δυσλειτουργία δείχνουν ότι η νεφρική απέκκριση συμβάλλει σημαντικά στην απέκκριση της βιλαστίνης, η έκκριση από τη χολή αναμένεται να εμπλέκεται οριακά μόνο στην απέκκριση της βιλαστίνης. Οι αλλαγές στην ηπατική λειτουργία δεν αναμένεται να έχουν κλινικά σχετική επίδραση στη φαρμακοκινητική της βιλαστίνης.

Ηλικιωμένοι

Μόνο περιορισμένα φαρμακοκινητικά δεδομένα είναι διαθέσιμα για άτομα ηλικίας άνω των 65 ετών. Δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές σε σχέση με τη ΦΚ της βιλαστίνης σε ηλικιωμένους ηλικίας άνω των 65 ετών σε σύγκριση με τον ενήλικο πληθυσμό ηλικίας μεταξύ 18 και 35 ετών.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα φαρμακοκινητικά δεδομένα για έφηβους (ηλικίας 12 ετών έως 17 ετών) καθώς η αναγωγή των δεδομένων των ενηλίκων κρίθηκε κατάλληλη για αυτό το προϊόν.

Τα φαρμακοκινητικά δεδομένα σε παιδιά ελήφθησαν από φαρμακοκινητική μελέτη Φάσης II που περιλάμβανε 31 παιδιά ηλικίας 4 έως 11 ετών με αλλεργική ρινοεπιπεφυκίτιδα ή χρόνια κνίδωση, χορηγούμενα μία φορά την ημέρα με διασπειρόμενο δισκίο βιλαστίνης 10 mg. Η φαρμακοκινητική ανάλυση των δεδομένων συγκέντρωσης στο πλάσμα έδειξε ότι η παιδιατρική δόση της βιλαστίνης 10 mg άπαξ ημερησίως οδηγεί σε συστηματική έκθεση ισοδύναμη με εκείνη που παρατηρήθηκε μετά από δόση 20 mg σε ενήλικες και εφήβους, με μέση τιμή AUC 1014 ng x hr/mL για παιδιά 6 έως 11 ετών. Αυτά τα αποτελέσματα ήταν σε μεγάλο βαθμό χαμηλότερα από το όριο ασφαλείας βάσει δεδομένων από δόση 80 mg μία φορά την ημέρα σε ενήλικες σύμφωνα με το προφίλ ασφαλείας του φαρμάκου. Αυτά τα αποτελέσματα επιβεβαίωσαν την επιλογή της βιλαστίνης 10 mg από το στόμα μία φορά την ημέρα ως κατάλληλη θεραπευτική δόση για τον παιδιατρικό πληθυσμό ηλικίας 6 έως 11 ετών με σωματικό βάρος τουλάχιστον 20 kg.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τα μη κλινικά δεδομένα με τη βιλαστίνη δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφαλείας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων, γονοτοξικότητας και ενδεχόμενης καρκινογόνου δράσης.

Σε μελέτες τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα, επιδράσεις της βιλαστίνης στο έμβρυο (απώλεια πριν και μετά από την εμφύτευση σε αρουραίους και ατελής οστεοποίηση των οστών του κρανίου, του στέρνου και των άκρων σε κουνέλια) παρατηρήθηκαν μόνο σε τοξικές δόσεις της μητέρας. Τα επίπεδα έκθεσης όπου δεν παρατηρείται καμία επίδραση (NOEL) υπερβαίνουν επαρκώς (>30 φορές) την ανθρώπινη έκθεση στη συνιστώμενη θεραπευτική δόση.

Σε μια μελέτη γαλουχίας, η βιλαστίνη ταυτοποιήθηκε στο γάλα αρουραίων που θήλαζαν μετά από τη χορήγηση μίας εφάπαξ δόσης (20 mg/kg). Οι συγκεντρώσεις βιλαστίνης στο γάλα ήταν περίπου το μισό από εκείνες στο μητρικό πλάσμα. Η σημασία των αποτελεσμάτων αυτών για τον άνθρωπο είναι άγνωστη.

Σε μια μελέτη γονιμότητας σε αρουραίους, η βιλαστίνη χορηγούμενη από του στόματος έως και 1.000 mg/kg/ημέρα δεν επηρέασε τα γυναικεία και ανδρικά αναπαραγωγικά όργανα. Οι δείκτες ζευγαρώματος, γονιμότητας και κύησης δεν επηρεάστηκαν.

Όπως βρέθηκε σε μία μελέτη διασποράς (distribution study) σε αρουραίους με καθορισμένες συγκεντρώσεις του φαρμάκου μέσω αυτοραδιογραφίας, η βιλαστίνη δεν συσσωρεύεται στο ΚΝΣ.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Κυτταρίνη, μικροκρυσταλλική
Γλυκολικό Νατρίουχο Αμυλο τύπουΑ (προερχόμενο από πατάτα)
Πυρίτιο, άνυδρο κολλοειδές
Μαγνήσιο Στεατικό

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

5 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Το φαρμακευτικό προϊόν συσκευάζεται σε κυψέλη (blister), η οποία αποτελείται από δύο μέρη: Laminate (φύλλο πολλών στιβάδων) που αποτελείται από προσανατολισμένο πολυαμίδιο (εξωτερική πλευρά του laminate), αλουμίνιο και PVC (εσωτερική πλευρά του laminate)

Αλουμινόφυλλο

Το αλουμινόφυλλο θερμοσυγκλλάται με heat-sealacquer (συμπολυμερές PVC-PVAC και ρητίνες butylmethacrylate) στο laminate μετά τη διαμόρφωση και το γέμισμα με δισκία.

Κάθε κυψέλη (blister) περιέχει 10 δισκία. Οι κυψέλες (blisters) συσκευάζονται σε χάρτινα κουτιά.

Συσκευασίες: 10, 20, 30, 40 ή 50 δισκία.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

MENARINI INTERNATIONAL OPERATIONS LUXEMBOURG SA
1, Avenue de la Gare
L-1611 Luxembourg, Λουξεμβούργο

Τοπικός αντιπρόσωπος:

Menarini Hellas AE
Πάτμου 16-18,
151 23 Μαρούσι
Αττική
Τηλ: 210 8316111-3
Φαξ: 210 8317343

8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Ελλάδα: 44881

Κύπρος: 21475

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης

Ελλάδα: 7-7-2011

Κύπρος: 21-9-2012

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης

Ελλάδα: 10-11-2017

Κύπρος: 13-07-2018

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ (ΜΕΡΙΚΗΣ) ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Ελλάδα:

Κύπρος: