

DEL VI: SAMMANFATTNING AV RISKHANTERINGSPLAN EFTER PRODUKT

Innehållet i del VI som rapporterats här tillämpas lika på alla läkemedel till vilka denna riskhanteringsplan hänvisar: dvs. bilastin 20 mg tabletter, bilastin 10 mg munsönderfallande tabletter och bilastin 2,5 mg/ml oral lösning.

VI.2 Delområden av en offentlig sammanfattning

VI.2.1 Information om sjukdomsförekomst

Allergisk rinokonjunktivit

Årstidsbunden allergisk rinit är ett vanligt problem som drabbar 15 % av den europeiska populationen och 20 % av den amerikanska populationen. Under barndomen är den vanligare hos pojkar. Hos vuxna är den lika vanlig hos båda könen. Även om allergisk rinit är vanligare i barndomen, ungdomen och hos unga vuxna, kan den förekomma vid vilken ålder som helst.

Både genetiska och miljöfaktorer påverkar utvecklingen av allergisk rinit. Det vanligaste allergenet är husdammskvalster och de näst vanligaste är katter och hundar.

Människor som löper störst risk är

- patienter som tidigare haft atopi
- patienter som haft rinit i familjen
- förstfödda barn
- invandrare.

Tillståndet läker ofta med åren – särskilt årstidsbunden allergisk rinit, som kan läka spontant hos upp till 20 % av patienterna.

Urtikaria

Ungefär 20 % av alla människor har urtikaria (nässelutslag) någon gång i livet. Även om urtikaria kan uppstå vid vilket ålder som helst, uppstår kronisk urtikaria oftast vid 30–49 års ålder. Den kan förekomma hos alla befolkningsgrupper och den är vanligare hos kvinnor (60 %). Det finns vissa faktorer som kan leda till att urtikaria utvecklas, såsom stress, hetta, kyla, tryck, solljus, vissa medicinska tillstånd, tidigare angioödem eller angioödem i familjen eller läkemedel.

VI.2.2 Sammanfattning av nyttan av behandlingen

Allergisk rinokonjunktivit

Åtta studier har inkluderat ungefär 3 900 patienter runtom i världen som fick bilastin under 2–4 veckor. En studie inkluderade också fler än 500 patienter som behandlades med bilastin i upp till ett år.

Dessa studier bekräftade effekten av bilastin 20 mg en gång dagligen för symtomatisk behandling av allergisk rinokonjunktivit. Tillgängliga data visar att bilastin är effektivt vid

24 timmar efter administrering. Bilastin har också visats förbättra livskvaliteten vid allergisk rinokonjunktivit.

Urtikaria

Två studier har inkluderat ungefär 800 patienter runtom i världen. En av studierna inkluderade cirka 500 patienter som fick bilastin 20 mg jämfört med levocetirizin och placebo för symtomatisk behandling av kronisk idiopatisk urtikaria efter 4 veckors behandling.

Bilastin 20 mg har bekräftats ha en statistiskt bättre effektivitetsprofil jämfört med placebo när det gäller att minska symtom på kronisk urtikaria under en 28 dagars behandlingsperiod med en aktivitet som är mycket lika med levocetirizin 5 mg. Bilastin har också visats förbättra livskvaliteten vid kronisk urtikaria.

VI.2.3 Okända faktorer för nyttan av behandlingen

I huvudstudier och studier innan ansökan lämnas in var nästan alla patienter vita kaukasier över 12 år. Flera studier pågår för närvarande eller planeras hos asiatiska populationer: 5 pågående studier i Japan och 4 planerade studier i Kina. Ytterligare en studie genomfördes i Sydkorea (inklusive ungdomar) och 2 genomfördes i Japan.

Hos barn från 2 till < 12 år genomfördes 2 studier. För närvarande har 449 barn under 18 år exponerats för bilastin i kliniska studier.

Det finns ingen information tillgänglig om barn under 2 år.

Det finns ingen evidens som tyder på att resultaten skulle vara olika hos icke-kaukasier eller yngre patienter.

VI.2.4 Sammanfattning av säkerhetsfrågor

Viktiga kända risker

Inga.

Viktiga eventuella risker

Risk	Vad är känt (inklusive orsaken till varför det anses vara en eventuell risk)
Yrsel och sömnhighet	Sömnhighet är den vanligaste rapporterade biverkningen (<i>vanlig</i> ($\geq 1\%$ och $< 10\%$)) vid användning av bilastin, men var inte statistiskt olik jämfört med placebo i kliniska studier. Dessa biverkningar anses utgöra en eventuell risk eftersom sådana har rapporterats vid användning av andra liknande produkter (klasseffekt).
Förlängd QT-tid i EKG	I kliniska studier har fall av förlängd QT-tid i EKG har observerats med låg frekvens. Denna biverkning anses utgöra en eventuell risk eftersom den har rapporterats vid användning av andra liknande produkter (klasseffekt).
Takykardi och/eller medvetenhet om hjärtslag (hjärtklappningar)	Mycket få fall av takykardi och/eller medvetenhet om hjärtslag (hjärtklappningar) har observerats i kliniska studier (hos vuxna patienter) med en frekvens som inte statistiskt skiljer sig från

Risk	Vad är känt (inklusive orsaken till varför det anses vara en eventuell risk)
	placebo. Inga fall har observerats i pediatrika kliniska studier. Dessa biverkningar anses utgöra en eventuell risk eftersom sådana har rapporterats vid användning av andra liknande produkter (klasseffekt).

Återstående information

Risk	Vad är känt
Användning under graviditet och amning	Det finns inga tillgängliga data om användning av bilastin hos gravida eller ammande kvinnor. Det är okänt om bilastin utsöndras i modersmjölk. Två prekliniska studier har visat att bilastin kan passera placentabariären och utsöndras i mjölken i djurmodeller.
Användning för barn under 6 år	Det finns lite klinisk erfarenhet av användning av bilastin hos barn mellan 2 och 5 år. Därför är bilastin inte indikerat för denna åldersgrupp. Säkerheten och effekten av bilastin är okänd hos barn under 2 år. Användning av bilastin hos barn under 6 år rekommenderas inte.
Användning hos barn mellan 6 och 11 år som väger mindre än 20 kg	Det finns lite klinisk erfarenhet av användning hos barn mellan 6 och 11 år som väger mindre än 20 kg.

VI.2.5 Sammanfattning av riskminimeringsåtgärder

För alla läkemedel finns det en produktresumé som ger läkare, apotekspersonal och annan hälso- och sjukvårdspersonal information om hur läkemedlet används, risker gällande användning och rekommendationer för minimering av dem. En allmänspråklig kortversion av produktresumén finns i form av bipacksedel. Åtgärderna som anges i produktresumén och bipacksedeln är rutinmässiga riskminimeringsåtgärder.

Detta läkemedel har inte några ytterligare riskminimeringsåtgärder.

VI.2.6 Utvecklingsplan efter godkännande för försäljning

Förteckning över studier i utvecklingsplanen efter godkännande för försäljning

Studie/aktivitet (studienummer)	Mål	Identifierade frågeställningar gällande säkerhet/effekt	Status	Planerat datum för interim- och slutresultat
BILA-3009/PED: En internationell, öppen multicenterstudie	Målet med denna studie var att utvärdera farmakokinetiken	Användning hos barn	Slutförd	10.3.2015

Studie/aktivitet (studienummer)	Mål	Identifierade frågeställningar gällande säkerhet/effekt	Status	Planerat datum för interims- och slutresultat
om farmakokinetiken av upprepade doser hos barn	av bilastin hos barn (mellan 2 och < 12 år) med antingen allergisk rinokonjunktivit (årstidsbunden allergisk rinit och/eller perenn allergisk rinit eller kronisk urtikaria för att säkerställa att den systematiska exponeringen som uppnåtts med en dos på 10 mg en gång dagligen eller mindre är jämförbar med den exponering som uppnåtts med en dos på 20 mg en gång dagligen hos vuxna och ungdomar.			
ICPCT-2011-UA-FF: Effekten av bilastin vid behandling av nästäppa i en klinisk modell med nasal allergenprovokation hos patienter med allergisk rinit	Utvärdera effekten av bilastin 20 mg för behandling av nästäppa vid symtomatisk allergisk rinit hos patienter efter nasal provokation med ett allergen som patienten blivit överkänslig för	Nästäppa	Första patient, första besök (29.2.2012)	Planerat 27.12.2016
Farmakokinetisk studie om bilastin hos		Farmakokinetik	Planerat	Januari

Studie/aktivitet (studienummer)	Mål	Identifierade frågeställningar gällande säkerhet/effekt	Status	Planerat datum för interimsoch slutresultat
	den kinesiska populationen	hos icke-kaukasiska patienter	godkännande	2016
	Effekt och säkerhet av bilastin 20 mg jämfört med levocetirizin 5 mg vid behandling av kronisk idiopatisk urtikaria hos den kinesiska populationen	Effekt hos icke-kaukasiska patienter	Planerat godkännande	Januari 2016
	Effekt och säkerhet av bilastin 20 mg jämfört med desloratadin 5 mg vid behandling av årstidsbunden allergisk rinit hos den kinesiska populationen	Effekt hos icke-kaukasiska patienter	Planerat godkännande	Januari 2016
	Effekt och säkerhet av bilastin 20 mg jämfört med cetirizin 10 mg vid behandling av perenn allergisk rinit hos den kinesiska populationen	Effekt hos icke-kaukasiska patienter	Planerat godkännande	Januari 2016
10055030:	Fas II/III jämförande studie om effekten och säkerheten av TAC-202/bilastin jämfört med fexofenadin och placebo hos patienter med perenn allergisk rinit	Effekt hos japanska patienter	Slutförd	25.8.2015
10055040:	Fas III långtidsstudie för att utvärdera säkerheten och effekten av TAC-202/bilastin hos patienter med perenn allergisk rinit och årstidsbunden allergisk rinit	Effekt hos japanska patienter	Slutförd	9.2.2016
10055050:	Dubbelblind, placebokontrollerad, randomiserad fas II/III dos-responsstudie för utvärdering av effekt och säkerhet av TAC-202/bilastin hos patienter med kronisk idiopatisk urtikaria	Effekt hos japanska patienter	Slutförd	25.8.2015
10055060:	Fas III långtidsstudie för att utvärdera säkerheten och effekten av TAC-202/bilastin hos patienter med kronisk idiopatisk urtikaria och klåda med hudsjukdomar	Effekt hos japanska patienter	Slutförd	11.12.2015
10055070:	Klinisk farmakologisk studie för att utvärdera effekten av mat på farmakokinetiken av engångsdosen på TAC-202 Primärt mål: Utvärdera	Matinteraktion hos den japanska populationen	Slutförd	24.7.2015

Studie/aktivitet (studienummer)	Mål	Identifierade frågeställningar gällande säkerhet/effekt	Status	Planerat datum för interimsoch slutresultat
farmakokinetiken av TAC-202 administrerat som engångsdos vid fasta och normalt födointag	Sekundärt mål: Utvärdera farmakokinetiken av TAC-202 vid fasta och normalt matintag			
BUCSU: Proof-of-concept (PoC), forskarinitierad studie (IIT, investigator-initiated trial) med tre faser som utvärderar sjukdomens aktivitet och med kontrollerad doseskalering (doshöjning)	Utvärdera effekten och säkerheten av bilastin 20 mg, 40 mg och 80 mg vid behandling av kronisk spontan urtikaria	Identifiera effekten och säkerheten av bilastin hos svårbehandlade patienter med kronisk spontan urtikaria	Första besök/första patient (1.11.2014)	Planerad 1.5.2016

Studier som är ett villkor för godkännande för försäljning

Studieprotokollen N° 10055030, N° 10055040, N° 10055050, N° 10055060 och N° 10055070 är ett villkor för godkännande för försäljning i Japan. Likaså är studier på den kinesiska populationen ett villkor för godkännande för försäljning i Kina (inga studienamn är tillgängliga).

VI.2.7 Sammanfattning av uppdateringar i riskhanteringsplan

Tabell 1 Avsevärda uppdateringar i riskhanteringsplan

Version	Datum	Säkerhetsfrågor	Anmärkning
01.00	Februari 2009	<p>Viktiga kända risker: Inga</p> <p>Viktiga eventuella risker:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Yrsel • Huvudvärk • Sömnighet Förlängd QT-tid i EKG <p>Återstående information:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Användning under graviditet • Användning hos barn • Användning hos äldre 	

Version	Datum	Säkerhetsfrågor	Anmärkning
02.00	Juli 2010	Inga förändringar i säkerhetsfrågorna	Riskhanteringsplanen har också uppdaterats med ny information från studier. Omvärdering av risker baserad på nya tillgängliga data.
03.00	Maj 2012	Inga förändringar i säkerhetsfrågorna	Riskhanteringsplanen har också uppdaterats med ny information från studier. Omvärdering av risker baserad på nya tillgängliga data.
04.00	Maj 2013	Inga förändringar i säkerhetsfrågorna	Riskhanteringsplanen har anpassats efter den nya mallen enligt riktlinjerna EMA/838713/2011. Riskhanteringsplanen har också uppdaterats med ny information från studier. Omvärdering av risker baserad på nya tillgängliga data.
05.00	Maj 2014	Inga förändringar i säkerhetsfrågorna	Riskhanteringsplanen har också uppdaterats med ny information från studier och information efter godkännande för försäljning. Omvärdering av risker baserad på nya tillgängliga data.
06.00	November 2014	Användning hos den äldre populationen ska inte längre anses som återstående information.	Riskhanteringsplanen har också uppdaterats med ny information från studier och information efter godkännande för försäljning. Omvärdering av risker baserad på nya tillgängliga data.
06.01	April 2015	Huvudvärk anses inte längre vara en viktig säkerhetsfråga.	Omvärdering av säkerhetsfrågor efter den tyska

Version	Datum	Säkerhetsfrågor	Anmärkning
			läkemedelsmyndighetens (BfArM) utvärdering.
06.02	December 2015	Takykardi och hjärtklappningar anses som viktiga eventuella risker.	Omvärdering av säkerhetsfrågor efter den tyska läkemedelsmyndighetens (BfArM) utvärdering.
06.03	Mars 2016	Inga förändringar i säkerhetsfrågorna	Riskhanteringsplanen har uppdaterats enligt de förändringar som BfArM har föreslagit under utvärderingen av versionen 06.02. "Hjärtklappningar och takykardi" har lagts till i "nyligen identifierade säkerhetsfrågor" (modul SVII); begränsningar av konfidensgraden 95 % för de rapporterade säkerhetsfrågorna har specificerats; nämnaren som har använts för att beräkna rapporteringsfrekvensen av händelser efter godkännande för försäljning har specificerats; den statistiska metoden som använts för att jämföra data som samlats från klinisk erfarenhet har förklarats i detalj.
07.00	September 2015	Det finns ingen återstående information om barn mellan 2 och 12 år. Endast information om säkerheten och effekten hos barn under 2 år saknas.	Riskhanteringsplanen för godkännande av bilastin för barn över 2 år har lämnats.
07.01	Augusti 2016	Takykardi och hjärtklappningar har lags till som viktiga eventuella risker.	Riskhanteringsplanen har uppdaterats enligt de förändringar som BfArM har föreslagit under utvärderingen av versionen 07.00 som en del av den pediatrika dokumentationen.
07.02	Mars 2017	Inga förändringar i	Riskhanteringsplanen

Version	Datum	Säkerhetsfrågor	Anmärkning
		säkerhetsfrågorna	har uppdaterats enligt de förändringar (endast relaterade till administrativ information) som föreslagits av BfArM i referensmedlemsstatens förslag till utredningsrapport dag 120.
07.03	Maj 2017	Den återstående informationen "Användning för barn under 2 år" har uppdaterats till "Användning för barn under 4 år". Den återstående informationen "Begränsad erfarenhet av användning hos barn mellan 4 och 5 år" har lagts till.	Riskhanteringsplanen har uppdaterats enligt svarsdokumentet som lämnats in som svar till referensmedlemsstatens förslag till utredningsrapport dag 180 (resultat av klinisk evaluering (MO)).
7.04	Maj 2017	Den återstående informationen "Användning för barn under 4 år" har ändrats till "Användning för barn under 6 år", den återstående informationen "Begränsad information om erfarenhet av användning för barn mellan 4 och 5 år" har avlägsnats. Den återstående informationen "Användning hos barn mellan 6 och 11 år som väger mindre än 20 kg" har lagts till.	Riskhanteringsplanen har uppdaterats enligt svaret till dag 180 förslag till utredningsrapport och dag 195 kommentarer. Eftersom indikationen för bilastin inkluderar barn över 6 år, med begränsad kroppsvikt, har riskhanteringsplanen reviderats enligt detta.