

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20230132
Разрешение №	62806 / 22-06-2023
ВГ/МА/МР	
Одобрение №	

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Фортекал 20 mg диспергиращи се в устата таблетки
Fortecal 20 mg orodispersible tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка диспергираща се в устата таблетка съдържа 20 mg биластин (bilastine).

Помощни вещества с известно действие: всяка диспергираща се в устата таблетка съдържа 0,0030 mg етанол.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Диспергираща се в устата таблетка.

Бели, кръгли, плоски таблетки с означение "20" от едната страна с диаметър 8 mm.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Симптоматично лечение на алергичен риноконюнктивит (сезонен и целогодишен) и уртикария. Фортекал 20 mg диспергиращи се в устата таблетки е показан при възрастни и юноши (на възраст 12 години и повече)

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Възрастни и юноши (на възраст 12 години и повече).

20 mg биластин веднъж дневно за облекчаване на симптомите на алергичен риноконюнктивит (сезонен алергичен ринит и целогодишен алергичен ринит) и уртикария.

Таблетка трябва да се приема един час преди или два часа след прием на храна или плодов сок (вижте точка 4.5).

Продължителност на лечението

При алергичен риноконюнктивит лечението трябва да бъде ограничено до периода на излагане към алергените. При сезонен алергичен ринит лечението трябва да бъде преустановено след отшумяване на симптомите и да започне отново при повторната им поява. При целогодишен алергичен ринит на пациентите може да се предложи продължително лечение по време на периодите на излагане към алергените. При уртикария продължителността на лечението зависи от вида, продължителността и тежестта на оплакванията.



Специални популации

Старческа възраст

Не е необходимо адаптиране на дозировката при пациенти в старческа възраст (вж. точка 5.1 и 5.2).

Бъбречно нарушение

Проведените проучвания при възрастни в специални рискови групи (пациенти с бъбречно нарушение) показват, че не е необходимо адаптиране на дозировката на биластин при възрастни (вижте точка 5.2).

Чернодробно нарушение

Няма клиничен опит при възрастни и педиатрични пациенти с чернодробно нарушение. Тъй като биластин не се метаболизира и се елиминира непроменен чрез урината и фекалиите, не се очаква чернодробното нарушение да увеличи системната експозиция над границите на безопасност при възрастни пациенти. Следователно не е необходимо адаптиране на дозировката при възрастни пациенти и пациенти с чернодробно нарушение (вижте точка 5.2).

Педиатрична популация

- Деца на възраст от 6 до 11 години с телесно тегло най-малко 20 kg

Биластин 10 mg таблетки, диспергиращи се в устата и биластин 2,5 mg/ml перорален разтвор са подходящи за приложение в тази популация.

- Деца под 6-годишна възраст и под 20 kg

Наличните понастоящем данни са описани в точка 4.4, 4.8, 5.1 и 5.2, но не може да се препоръча дозировка. Поради това, биластин не трябва да се използва в тази възрастова група.

Безопасността и ефикасността на билистин при деца с бъбречно и чернодробно увреждане не са установени.

Начин на приложение

Перорално приложение

Диспергиращата се в устата таблетка се поставя в устата, където се разтваря бързо в слюнката и така може да се глътне лесно.

Другият начин е диспергиращата се в устатата таблетка да се разтвори във вода преди приложение. Не трябва да се използва сок от грейпфрут или други плодови сокове за разтварянето (вижте точка 4.5).

4.3 Противопоказания

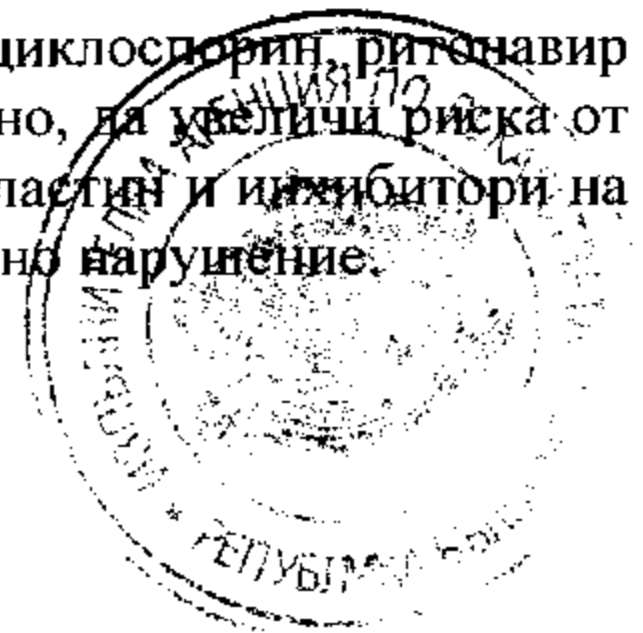
Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Педиатрична популация

Ефикасността и безопасността на биластин при деца на възраст под 2 години не са установени и има малък клиничен опит при деца на възраст от 2 до 5 години, следователно биластин не трябва да се използва в тези възрастови групи.

При пациенти с умерено до тежко бъбречно нарушение, приложение на биластин съвместно с инхибиторите на P-гликопротеин, като например кетоназол, еритромицин, циклоспорин, ритонавир или дилтиазем, може да повиши плазмените нива на биластин и, следователно, да увеличи риска от нежелани реакции на биластин. Ето защо едновременното приложение на биластин и инхибитори на P-гликопротеин трябва да се избягва при пациенти с умерено до тежко бъбречно нарушение.



Помощни вещества

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на диспергираща се в устата таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

Това лекарство съдържа 0,0030 mg алкохол (етанол) във всяка диспергираща се в устата таблетка, което е еквивалентно на 1,6 mg/100 g (0,0016 % т/т). Количеството в една диспергираща се в устата таблетка с тегло 185 mg е еквивалентно на по-малко от 1 ml бира или 1 ml вино.

Малкото количество алкохол в това лекарство няма да има забележими ефекти.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Проучвания за взаимодействие са провеждани единствено при възрастни и са обобщени по-долу.

Взаимодействие с храни: Храната значимо намалява оралната бионаличност на биластин с 30%.

Взаимодействие със сок от грейпфрут: Едновременният прием на биластин 20 mg и сок от грейпфрут понижава бионаличността на биластин с 30%. Този ефект може да се отнася също за други плодови сокове. Степента на понижаване на бионаличността може да варира според производители и плодове. Механизмът на това взаимодействие е инхибиране на OATP1A2, транспортна система за усвояване, за която биластин е субстрат (вижте точка 5.2). Лекарствени продукти, които са субстрати или инхибитори на OATP1A2, като ритонавир или рифампицин, може да имат потенциал да намаляват по подобен начин плазмената концентрация на биластин.

Взаимодействие с кетоконазол или еритромицин: Едновременният прием на биластин 20 mg веднъж дневно и кетоконазол 400 mg веднъж дневно или еритромицин 500 mg три пъти дневно повишава два пъти AUC на биластин и 2-3 пъти C_{max} . Тези промени могат да бъдат обяснени с взаимодействието с чревните транспортни системи за отделяне, тъй като биластин е субстрат за P-gp и не се метаболизира (вижте точка 5.2). Тези промени изглежда не повлияват профила на безопасност на биластин и, съответно, на кетоконазол или еритромицин. Други лекарствени продукти, които са субстрати или инхибитори на P-gp, като циклоспорин, може да имат потенциал да увеличават по подобен начин плазмената концентрация на биластин.

Взаимодействие с дилтиазем: Едновременният прием на биластин 20 mg веднъж дневно и дилтиазем 60 mg веднъж дневно повишава C_{max} на биластин с 50%. Този ефект може да се обясни с взаимодействието с чревните транспортни системи за отделяне (вижте точка 5.2) и изглежда не повлиява профила на безопасност на биластин.

Взаимодействие с алкохол: Психомоторната дейност след едновременен прием на алкохол и 20 mg биластин веднъж дневно е подобна на наблюдаваната след прием на алкохол и плацебо.

Взаимодействие с лоразепам: Едновременният прием на биластин 20 mg веднъж дневно и лоразепам 3 mg веднъж дневно в продължение на 8 дни не усилва подтискащия ефект на лоразепам върху ЦНС.

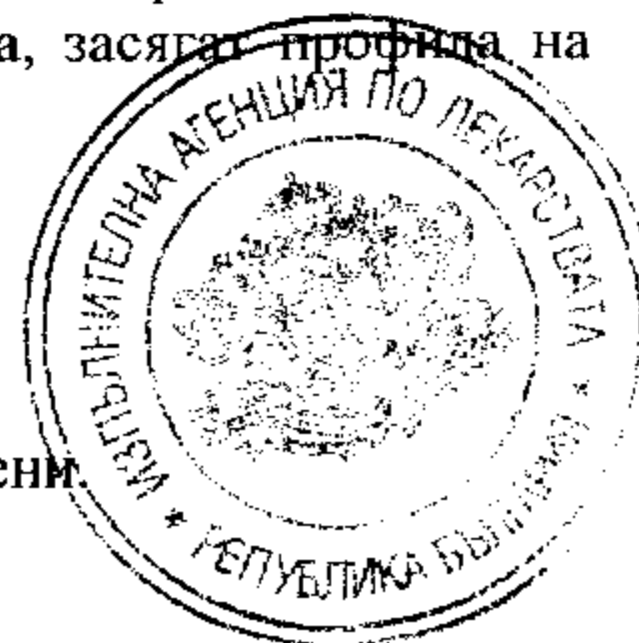
Педиатрична популация

Проучвания за взаимодействия са проведени само при възрастни. Тъй като няма клиничен опит по отношение на взаимодействието на биластин с други лекарствени продукти, храни или плодови сокове при деца, резултатите, получени при проучвания за взаимодействия при възрастни, трябва да се вземат предвид при предписването на биластин на деца. Няма клинични данни при деца, за да се посочи дали промените в AUC или C_{max} , дължащи се на взаимодействията, засягат профила на безопасност на биластин.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Липсват или има ограничени данни за употребата на биластин при бременни жени.



Проучванията при животни не показват преки или непреки вредни ефекти по отношение на репродуктивна токсичност, раждане или постнатално развитие (вижте точка 5.3). Като предпазна мярка е за предпочитане да се избягва употребата на Фортекал 20 mg диспергиращи се в устата таблетки по време на бременност.

Кърмене

Екскрецията на биластин в кърмата не е проучена при хора. Наличните фармакокинетични данни при животни показват екскреция на биластин в млякото (вж. точка 5.3). Трябва да се вземе решение дали да се преустанови/да не се приложи терапията с Фортекал 20 mg диспергиращи се в устата таблетки, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията с биластин за майката.

Фертилитет

Липсват или има ограничени клинични данни. Проучване при плъхове не показва негативен ефект върху фертилитета (вижте точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Извършено проучване при възрастни за оценка на ефектите на биластин върху способността за шофиране показва, че лечение с 20 mg биластин не повлиява способността за шофиране. Въпреки това, тъй като индивидуалната реакция към лекарствения продукт може да се различава, пациентите трябва да бъдат съветвани да не шофират и да не работят с машини, докато не установят каква е собствената им реакция към биластин.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност при възрастни пациенти и юноши

Честотата на нежелани реакции при възрастни пациенти и юноши, страдащи от алергичен риноконюнктивит или хронична идиопатична уртикария, лекувани с 20 mg биластин, в клинични изпитвания, е сравнима с честотата при пациенти, получили плацебо (12,7% спрямо 12,8%).

Клинични проучвания фаза II и III, проведени по време на клиничната разработка включват 2525 възрастни пациенти и юноши, лекувани с различни дози биластин, от които 1697 получават биластин 20 mg. В тези проучвания 1362 пациенти получават плацебо.

Нежеланите лекарствени реакции, които най-често се съобщават от пациенти, получаващи 20 mg биластин при показание алергичен риноконюнктивит или хронична идиопатична уртикария са главоболие, сънливост, виене на свят и умора. Тези нежелани реакции се появяват със сравнима честота при пациенти, получаващи плацебо.

Обобщение на нежеланите реакции в табличен вид при възрастни пациенти и юноши

Нежеланите лекарствени реакции, които е вероятно да са свързани с биластин и съобщавани при повече от 0,1% от пациенти, получаващи 20 mg биластин по време на клиничната разработка (N = 1697), са представени в таблицата по-долу.

Честотите се определят както следва:

Много чести ($\geq 1/10$)

Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)

Нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$)

Редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$)

Много редки ($< 1/10\ 000$)

С неизвестна честота (не може да бъде оценена, от наличните данни)

Редки, много редки и реакции с неизвестна честота не са включени в таблицата.



Системно-органна класификация		Биластин 20 mg N=1697	Всички дози биластин Doses N=2525	Плацебо N=1362
Честота	Нежелана реакция			
<i>Инфекции и инфестации</i>				
Нечести	Херпес на устните	2 (0,12%)	2 (0,08%)	0 (0,0%)
<i>Нарушения на метаболизма и храненето</i>				
Нечести	Повишен апетит	10 (0,59%)	11 (0,44%)	7 (0,51%)
<i>Психични нарушения</i>				
Нечести	Тревожност	6 (0,35%)	8 (0,32%)	0 (0,0%)
	Безсъние	2 (0,12%)	4 (0,16%)	0 (0,0%)
<i>Нарушения на нервната система</i>				
Чести	Сънливост	52 (3,06%)	82 (3,25%)	39 (2,86%)
	Главоболие	68 (4,01%)	90 (3,56%)	46 (3,38%)
Нечести	Виене на свят	14 (0,83%)	23 (0,91%)	8 (0,59%)
<i>Нарушения на ухото и лабиринта</i>				
Нечести	Тинитус	2 (0,12%)	2 (0,08%)	0 (0,0%)
	Вертиго	3 (0,18%)	3 (0,12%)	0 (0,0%)
<i>Сърдечни нарушения</i>				
Нечести	Десен бедрен блок	4 (0,24%)	5 (0,20%)	3 (0,22%)
	Синусова аритмия	5 (0,30%)	5 (0,20%)	1 (0,07%)
	Удължен QT интервал в електрокардиограма	9 (0,53%)	10 (0,40%)	5 (0,37%)
	Други отклонения в ЕКГ	7 (0,41%)	11 (0,44%)	2 (0,15%)
<i>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</i>				
Нечести	Диспнея	2 (0,12%)	2 (0,08%)	0 (0,0%)
	Дискомфорт в носа	2 (0,12%)	2 (0,08%)	0 (0,0%)
	Сухота в носа	3 (0,18%)	6 (0,24%)	4 (0,29%)
<i>Стомашно-чревни нарушения</i>				
Нечести	Болки в горната част на корема	11 (0,65%)	14 (0,55%)	6 (0,44%)
	Коремни болки	5 (0,30%)	5 (0,20%)	4 (0,29%)
	Гадене	7 (0,41%)	10 (0,40%)	14 (1,03%)
	Стомашен дискомфорт	3 (0,18%)	4 (0,16%)	0 (0,0%)
	Диария	4 (0,24%)	6 (0,24%)	3 (0,22%)
	Сухота в устата	2 (0,12%)	6 (0,24%)	5 (0,37%)
	Диспепсия	2 (0,12%)	4 (0,16%)	4 (0,29%)
	Гастрит	4 (0,24%)	4 (0,16%)	0 (0,0%)
<i>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</i>				
Нечести	Сърбеж	2 (0,12%)	4 (0,16%)	2 (0,15%)
<i>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</i>				



Системно-органна класификация		Биластин 20 mg N=1697	Всички дози биластин Doses N=2525	Плацебо N=1362
Честота	Нежелана реакция			
Нечести	Умора	14 (0,83%)	19 (0,75%)	18 (1,32%)
	Жажда	3 (0,18%)	4 (0,16%)	1 (0,07%)
	Подобрение на предшестващо състояние	2 (0,12%)	2 (0,08%)	1 (0,07%)
	Висока температура	2 (0,12%)	3 (0,12%)	1 (0,07%)
	Астения	3 (0,18%)	4 (0,16%)	5 (0,37%)
<i>Изследвания</i>				
Нечести	Повишена гама- глутамилтрансфераза	7 (0,41%)	8 (0,32%)	2 (0,15%)
	Повишена аланин- аминотрансфераза	5 (0,30%)	5 (0,20%)	3 (0,22%)
	Повишена аспартат- аминотрансфераза	3 (0,18%)	3 (0,12%)	3 (0,22%)
	Повишен креатинин в кръвта	2 (0,12%)	2 (0,08%)	0 (0,0%)
	Повишени триглицериди в кръвта	2 (0,12%)	2 (0,08%)	3 (0,22%)
	Повишено тегло	8 (0,47%)	12 (0,48%)	2 (0,15%)

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка): Палпитации, тахикардия, реакции на свръхчувствителност (като анафилаксия, ангиоедем, диспнея, обрив, локализиран оток/локален оток и еритема) и повръщане са наблюдавани по време на постмаркетинговия период.

Описание на избрани нежелани реакции при възрастни пациенти и юноши

Сънливост, главоболие, световъртеж и умора са наблюдавани или при пациенти, лекувани с биластан 20 mg или с плацебо. Съобщаваната честота е 3,06% спрямо 2,86% за сънливост; 4,01% срещу 3,38% за главоболие; 0,83% срещу 0,59% за замаяност и 0,83% спрямо 1,32% за умора.

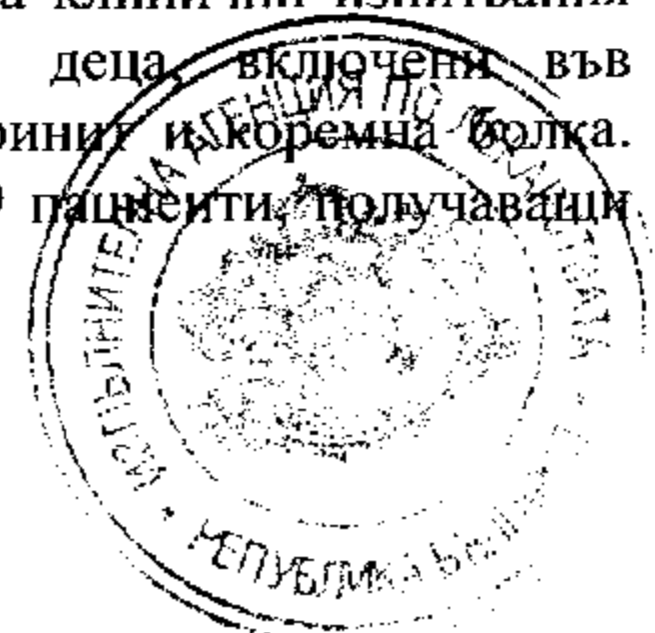
Информацията, събирана по време на постмаркетинговото наблюдение, потвърждава профила на безопасност, наблюдаван по време на клиничната разработка.

Обобщение на профила на безопасност в педиатричната популация

По време на клиничната разработка честотата, типът и сериозността на нежеланите реакции при юноши (12 години до 17 години) са същите, както тези, наблюдавани при възрастни. Информацията, събрана при тази популация (юноши) по време на постмаркетинговото наблюдение, потвърждава данните от клиничните проучвания.

Процентът на децата (на възраст от 2 до 11 години), които съобщават за нежелани реакции (НР) след лечение с биластин 10 mg на алергичен риноконюнктивит или хронична идиопатична уртикария в 12-седмично контролирано клинично изпитване, е сравним с този на групата, приемаща плацебо (68,5% срещу 67,5%).

Свързаните НР, съобщавани най-често от 291 деца (на възраст от 2 до 11 години), получаващи биластин (под формата на диспергиращи се в устата таблетки) по време на клинични изпитвания (#260 деца, включени в проучване на клиничната безопасност и 31 деца, включени във фармакокинетичното проучване), са главоболие, алергичен конюнктивит, ринит и коремна болка. Тези свързани нежелани реакции се появяват със сравнима честота при 249 пациенти, получаващи плацебо.



Таблично обобщение на нежеланите реакции при педиатричната популация

Нежеланите събития, които вероятно са свързани с биластин и се съобщават при повече от 0,1% от децата (2-11 години), приемащи билистин по време на клиничното развитие са представени в таблицата по-долу.

Честотите са посочени, както следва:

Много чести ($\geq 1 / 10$)

Чести ($\geq 1 / 100$ до $< 1 / 10$)

Нечести ($\geq 1 / 1,000$ до $< 1 / 100$)

Редки ($\geq 1 / 10,000$ до $< 1 / 1,000$)

Много редки ($< 1 / 10,000$)

Неизвестно (не може да бъде оценено от наличните данни)

Редки, много редки и реакции с неизвестна честота не са включени в таблицата.

Системо-органна класификация		Биластин 10 mg (n=291) [#]	Плацебо (n=249)
Честота	Нежелана реакция		
Инфекции и инфестации			
Чести	Ринит	3 (1,0 %)	3 (1,2 %)
Нарушения на нервната система			
Чести	Главоболие	6 (2,1 %)	3 (1,2 %)
Нечести	Замайване	1 (0,3 %)	0 (0,0 %)
	Загуба на съзнание	1 (0,3 %)	0 (0,0 %)
Нарушения на очите			
Чести	Алергичен конюнктивит	4 (1,4 %)	5 (2,0 %)
Нечести	Дразнене на очите	1 (0,3 %)	0 (0,0 %)
Стомашно-чревни нарушения			
Чести	Коремна болка/болка в горната част на корема	3 (1,0 %)	3 (1,2 %)
Нечести	Диария	2 (0,7 %)	0 (0,0 %)
	Гадене	1 (0,3 %)	0 (0,0 %)
	Подуване на устните	1 (0,3 %)	0 (0,0 %)
Нарушения на кожата и подкожната тъкан			
Нечести	Екзема	1 (0,3 %)	0 (0,0 %)
	Уртикария	2 (0,7 %)	2 (0,8 %)
Общи нарушения и състояния на мястото на приложение			
Нечести	Умора	2 (0,7 %)	0 (0,0 %)

[#]260 деца, включени в проучването за клиничната безопасност и 31 деца, включени във фармакокинетичното проучване

Описание на избрани нежелани реакции в педиатричната популация

Главоболие, коремна болка, алергичен конюнктивит и ринит са наблюдавани и при деца, лекувани с биластин 10 mg, и при деца, лекувани с плацебо. Съобщената честота е 2,1% срещу 1,2% за главоболие; 1,0% срещу 1,2% за коремна болка; 1,4% срещу 2,0% за алергичен конюнктивит и 1,0% срещу 1,2% за ринит.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване:

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев” № 8

1303 София

тел.: +359 28903417

уебсайт: www.bda.bg



4.9 Предозиране

Информацията относно остро предозиране на биластин е получена от опита от клинични изпитвания, проведени по време на разработката при възрастни, както и по време на постмаркетинговото наблюдение. При клиничните проучвания след приложение на биластин в дози 10 до 11 пъти по-високи от терапевтичната доза (220 mg единична доза или 200 mg дневно в продължение на 7 дни) при 26 възрастни здрави доброволци, честотата на свързани с лечението възникнали нежелани реакции е два пъти по-висока отколкото при плацебо. Нежеланите реакции, които са съобщавани най-често, са замаяване, главоболие и гадене. Не са докладвани сериозни нежелани реакции и значимо удължаване на QTc интервала. Информацията, събрана при постмаркетинговото наблюдение, съответства с тази, докладвана в клиничните проучвания.

Критичната оценка на ефекта на многократната доза на биластин (100 mg x 4 дни) върху вентрикуларната реполяризация чрез „цялостно QT/QTc кросоувър проучване“ с участие на 30 здрави възрастни доброволци не показва значимо удължаване на QTc.

Няма данни за предозиране при деца.

В случай на предозиране се препоръчва симптоматично и подкрепящо лечение.

Няма известен специфичен антидот за биластин.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антихистамини за системно приложение; Други антихистамини за системно приложение. АТС код: R06AX29.

Механизъм на действие

Биластин е неседативен хистаминов антагонист с продължително действие и селективен периферен H₁-рецепторен антагонистичен афинитет без афинитет към мускаринови рецептори.

Биластин потиска индуцираните от хистамина кожни реакции тип „wheal and flare“ за 24 часа след приема на единични дози.

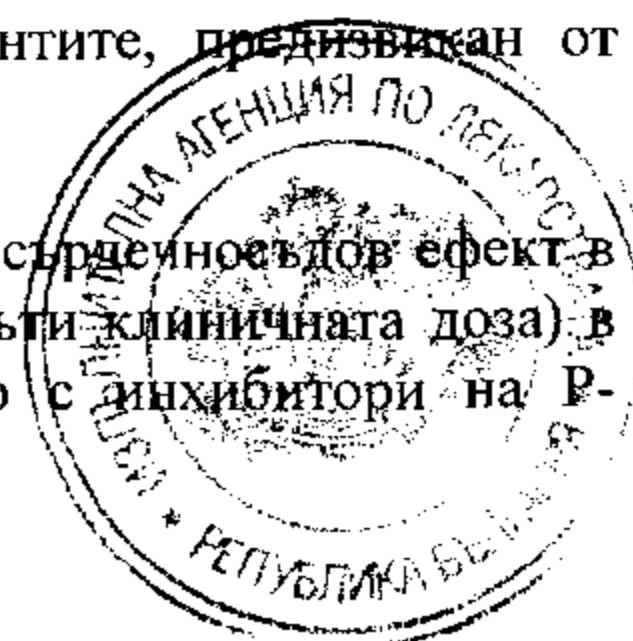
Клинична ефикасност и безопасност

Проучванията за ефикасност и безопасност са проведени с таблетната форма, за която е доказано, че биластин 20 mg диспергиращи се в устата таблетки е биоеквивалентен.

В клинични проучвания на възрастни пациенти и пациенти в юношеска възраст с алергичен риноконюнктивит (сезонен и целогодишен) биластин 20 mg, прилаган веднъж дневно в продължение на 14-28 дни, е ефективен при облекчаване на такива симптоми като кихане, течащ нос, сърбеж в носа, запушване на носа, сърбеж на очите, сълзене и зачервяване на очите. Биластин ефективно контролира симптомите в продължение на 24 часа.

В две клинични проучвания на пациенти с хронична идиопатична уртикария, биластин 20 mg, прилаган веднъж дневно в продължение на 28 дни, е ефективен за облекчаване на интензивността на сърбежа и броя и размера на мехурите, както и дискомфорта на пациентите, предизвикан от уртикарията. Пациентите подобряват своя сън и качеството на живот.

Не се наблюдава клинично значимо удължаване на QTc интервала или друг сърдечносъдов ефект в клиничните проучвания с биластин, дори при дози от 200 mg дневно (10 пъти клиничната доза) в продължение на 7 дни при 9 лица, или дори когато се прилага заедно с инхибитори на P-



гликопротеин, такива като кетоконазол (24 лица) и еритромицин (24 лица). В допълнение е извършено цялостно QT изследване, включващо 30 доброволци.

В контролирани клинични проучвания при препоръчана доза от 20 mg веднъж дневно, профилът на безопасност по отношение на ЦНС на биластин е съизмерим с този на плацебо и появата на сънливост статистически не се различава от плацебо. Биластин в дози до 40 mg еднократно дневно не засяга психомоторното функциониране в клинични проучвания и не засяга способността за шофиране в стандартен шофьорски изпит.

Пациенти в старческа възраст (≥ 65 години), включени във фаза II и III на изследванията, не показват разлика по отношение на ефикасността или безопасността спрямо по-млади пациенти. Пост-регистрационно проучване при 146 пациенти в старческа възраст не показва разлики в профила на безопасност по отношение на възрастта на популацията.

Педиатрична популация

Юноши (12 години до 17 години) са включени в клиничната разработка. 128 юноши получават биластин по време на клиничните проучвания (81 при двойно слепи проучвания при алергичен риноконюнктивит). Други 116 юноши са разпределени на случаен принцип на активна контрола или плацебо. Не е наблюдавана разлика в ефикасността и безопасността между възрастните и юноши.

Според препоръките, доказаната ефикасност при възрастни и юноши може да бъде екстраполирана към деца, като е доказано, че системната експозиция с 10 mg биластин при деца от 6 до 11 години с телесно тегло най-малко 20 kg е еквивалентна на експозицията при възрастни, приемащи 20 mg биластин (вж. точка 5.2). Екстраполацията от данни за възрастни и юноши се счита за подходяща за този продукт, тъй като патофизиологията на алергичния риноконюнктивит и уртикария е еднаква за всички възрастови групи.

В 12-седмично контролирано клинично проучване с деца на възраст от 2 до 11 години (общо 509 деца, 260 лекувани с биластин 10 mg: 58 на възраст от 2 до <6 години, 105 на възраст от 6 до <9 години, 97 на възраст от 9 до <12 години и 249 лекувани с плацебо: 58 на възраст от 2 до <6 години, 95 на възраст от 6 до <9 години и 96 на възраст от 9 до <12 години) при препоръчителната педиатрична доза от 10 mg веднъж дневно профилът на безопасност на биластин (n=260) е сходен с този на плацебо (n=249), като нежелани лекарствени реакции се проявяват при 5,8% и 8,0% от пациентите, приемащи съответно биластин 10 mg и плацебо. При това проучване и биластин 10 mg, и плацебо демонстрират леко намаляване на резултатите за сънливост и седация в педиатричния въпросник за съня (Paediatric Sleep Questionnaire), като между лекуваните групи няма статистически значими разлики. При децата на възраст от 2 до 11 години няма наблюдавани значими разлики в QTc след лечението с 10 mg биластин дневно в сравнение с плацебо. Специални въпросници за качеството на живот за деца с алергичен риноконюнктивит или хронична уртикария демонстрират общо увеличение в резултатите за период от 12 седмици без статистически значима разлика между рамената на лечение с биластин и плацебо. Общата популация от 509 деца обхваща: 479 лица с алергичен риноконюнктивит и 30 лица с диагностицирана хронична уртикария. 260 деца са приемали биластин, 252 (96,9%) за алергичен риноконюнктивит и 8 (3,1%) за хронична уртикария. По аналогия, 249 деца са приемали плацебо, 227 (91,2%) за алергичен риноконюнктивит и 22 (8,8%) за хронична уртикария.

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за представяне на резултатите от проучванията с биластин във всички подгрупи на педиатричната популация под 2-годишна възраст (вж. точка 4.2 за информацията относно педиатричната употреба).

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетичните проучвания са проведени с таблетната форма.

Проведени са две фармакокинетични проучвания при здрави доброволци за сравняване на биластин 20 mg диспергиращи се в устата таблетки и биластин 20 mg таблетки, които демонстрират биеквивалентността на двете форми.



Абсорбция

Биластин бързо се абсорбира след перорално приложение с време за достигане на максимална плазмена концентрация от около 1,3 часа. Не се наблюдава акумулация. Средното ниво на бионаличност на биластин при перорално приложение е 61%.

Разпределение

In vitro и *in vivo* проучвания показват, че биластин е субстрат на Р-гликопротеин (вж. точка 4.5 Взаимодействие с кетоконазол, еритромицин и дилтиазем) и OATP (вж. точка 4.5 Взаимодействие със сок от грейпфрут). Биластин не е субстрат на транспортна система BCRP или на бъбречни транспортни системи OCT2, OAT1 и OAT3. На базата на *in vitro* проучване биластин не се очаква да инхибира следните транспортни системи в системната циркулация: Р- гликопротеин, MRP2, BCRP, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, OATP2B1, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2 и NTCP, тъй като се наблюдава само слабо инхибиране Р- гликопротеин, OATP2B1 и OCT1, с определена $IC_{50} \geq 300 \mu M$, много висока от изчислената клинична плазмена C_{max} и поради това тези взаимодействия не са клинично значими. Въпреки това, въз основа на тези резултати, инхибиране от биластин на други транспортни системи на чревната лигавица, напр. Р- гликопротеин, не може да се изключи.

В терапевтични дози биластин се свързва с плазмените протеини в 84-90%.

Биотрансформация

Биластин не индуцира и не потиска активността на CYP450 изоензими в проучвания *in vitro*.

Елиминиране

В проучване при възрастни здрави доброволци с балансирана маса след приложение на единична доза от 20 mg ^{14}C -биластин, почти 95% от приложената доза се открива в урината (28,3%) и изпражненията (66,5%) като непроменен биластин, което потвърждава, че биластин не се метаболизира значимо при хората. Средният полуживот на елиминиране, изчислен при здрави доброволци, е 14,5 ч.

Линейност

Биластин показва линеен фармакокинетичен профил при проследяване на различни дози (5 до 220 mg) с ниски индивидуални различия.

Бъбречно нарушение

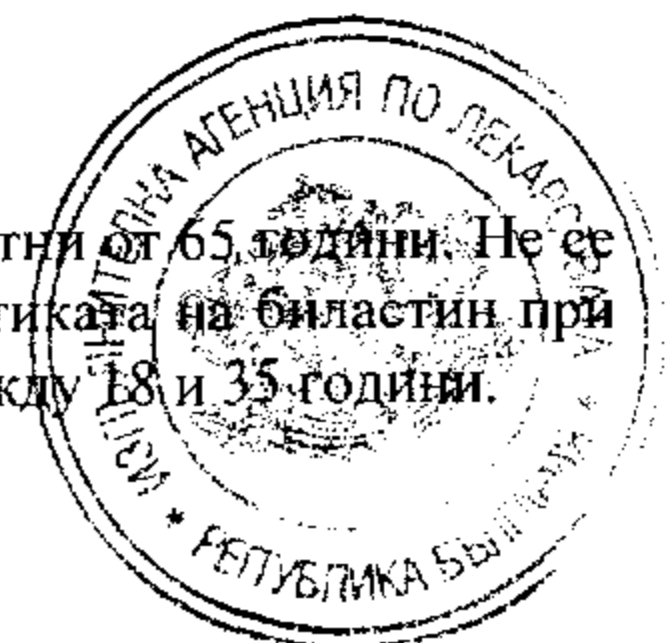
В проучване с лица с бъбречно нарушение средната (SD) $AUC_{0-\infty}$ нараства от 737,4 ($\pm 260,8$) ngxh/ml при лица без нарушения (GFR: $> 80 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) до: 967,4 ($\pm 140,2$) ngxh/ml при лица с леко нарушение (GFR: 50-80 ml/min/1,73 m²), 1384,2 ($\pm 263,23$) ngxh/ml при лица с умерено нарушение (GFR: 30 – $< 50 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) и 1708,5 ($\pm 699,0$) ngxh/ml при лица с тежко нарушение (GFR: $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). Средният (SD) полуживот на биластин е 9,3 ч ($\pm 2,8$) при лица без нарушение, 15,1 ч ($\pm 7,7$) при лица с леко нарушение, 10,5 ч ($\pm 2,3$) при лица с умерено нарушение и 18,4 ч ($\pm 11,4$) при лица с тежко нарушение. Уринарната екскреция на биластин приключва окончателно след 48-72 ч при всички лица. Тези фармакокинетични промени не се очаква да имат клинично значимо влияние върху безопасността на биластин, защото плазмените нива на биластин при пациенти с бъбречни нарушения са все пак в границите на безопасност на биластин.

Чернодробни нарушения

Няма фармакокинетични данни при лица с чернодробни нарушения. Биластин не се метаболизира при хората. Тъй като резултатите от проучването при бъбречно нарушение показват, че бъбречната елиминация има основен принос за елиминацията, очаква се жлъчната екскреция да има незначителна роля в елиминацията на биластин. Не се очаква промените в чернодробната функция да имат клинично значимо влияние върху фармакокинетиката на биластин.

Старческа възраст

Налични са само ограничени фармакокинетични данни при субекти по-възрастни от 65 години. Не се наблюдават статистически значими различия по отношение на фармакокинетиката на биластин при пациенти в старческа възраст в сравнение с възрастни пациенти на възраст между 18 и 35 години.



Педиатрична популация

Не са налични фармакокинетични данни при юноши (12 години до 17 години), тъй като екстраполирането на данните от възрастните лица се счита за подходящо за този продукт.

Фармакокинетичните данни при деца са получени от фаза II на фармакокинетично проучване, включващо 31 деца на възраст от 4 до 11 години с алергичен риноконюнктивит или хронична уртикария, на които е прилагана веднъж дневно биластин 10 mg диспергираща се в устата таблетка. Фармакокинетичният анализ на данните за плазмената концентрация показва, че прилагането на педиатричната доза биластин 10 mg веднъж дневно води до системна експозиция, еквивалентна на тази, наблюдавана след прилагане на доза от 20 mg при възрастни и юноши, като средните стойности на AUC са 1014 ng x hr/mL за деца на възраст от 6 до 11 години. Тези резултати са значително под прага за безопасност въз основа на данните от прилагане на еднократна дневна доза от 80 mg при възрастни в съответствие с профила на безопасност на лекарството. Тези резултати потвърждават избора на биластин 10 mg за перорално приложение веднъж дневно като подходяща терапевтична доза за педиатричната популация на възраст от 6 до 11 години с телесно тегло над 20 kg.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск на биластин за хора на базата на конвенционалните фармакологични изпитвания за безопасност, токсичност при многократно прилагане, генотоксичност и канцерогенен потенциал.

В изследванията на репродуктивната токсичност ефектите на биластин върху фетуса (пре- и постимплантационна загуба при плъхове и непълна осификация на черепните кости, гръдната кост и крайниците при зайци) се наблюдават само при дози, токсични за майката. Нивата на експозиция, при които не се наблюдават нежелани лекарствени реакции (NOAEL), значително надхвърлят (> 30 пъти) експозиция при хората при препоръчаната терапевтична доза.

В проучване за лактацията е установен биластин в млякото на кърмещи плъхове, при прилагане на еднократна перорална доза (20 mg/kg). Концентрациите на биластин в млякото са около половината от тези в майчината плазма. Значението на тези резултати за хората не е известно.

В изследване за фертилитета при плъхове, биластин, прилаган перорално до 1000 mg/kg/ден, не предизвиква никакъв ефект върху женските и мъжките репродуктивни органи. Показателите за чифтосване, фертилитет и бременност не се повлияват.

От изпитвания за разпределение при плъхове с определяне на концентрациите на лекарството чрез автордиография се вижда, че биластин не се акумулира в ЦНС.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Манитол (E421)

Кроскармелоза натрий

Натриев стеарилфумарат

Сукралоза (E955)

Аромат на червено грозде (основни компоненти: гума арабика, етилбутират, триацетин, метилантранилат, етанол, d-лимонен, линалол)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност



4 години

6.4 Специални условия за съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия за съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

OPA/Alu/PVC/Alu перфорирани еднодозови блистери от 10 x 1, 20 x 1, 30 x 1, 40 x 1 или 50 x 1 диспергиращи се в устата таблетки, опаковани в картонена кутия.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Menarini International Operations Luxembourg S.A.,
1, Avenue de la Gare, L-1611, Люксембург

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване:

Дата на последно подновяване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

01/2023

