

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА

Кратка характеристика на продукта - Приложение 1

Към Рег. № 20120738Разрешение № 19577 / 19. 09. 2012

Одобрение № /

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Фортекал 20 mg таблетки
Fortecal 20 mg tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 20 mg биластин (bilastine).
За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка.
Овални, двойно изпъкнали бели таблетки с делителна черта.
Делителната черта е само за улесняване на счупването за по-лесно поглъщане, а не за разделяне на равни дози.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ**4.1 Терапевтични показания**

Симптоматично лечение на алергичен риноконюнктивит (сезонен и целогодишен) и уртикария.

4.2 Дозировка и начин на приложение**Път на въвеждане:****Перорално приложение****Възрастни и юноши (над 12-годишна възраст)**

20 mg (1 таблетка) веднъж дневно за облекчаване на симптомите на алергичен риноконюнктивит (сезонен и целогодишен) и уртикария.

Таблетката трябва да се приема перорално един час преди или два часа след поемане на храна или плодов сок. Препоръчва се дневната доза да се приема в един отделен прием.

Напреднала възраст

Не е необходимо адаптиране на дозировката при пациенти в напреднала възраст (вижте точка 5.1 и 5.2). Има малък опит при пациенти над 65 години.

Деца под 12-годишна възраст

Безопасността и ефикасността при деца под 12 години все още не е добре установена.

Бъбречни нарушения

Не е необходимо адаптиране на дозировката при пациенти с бъбречни нарушения. (Вижте точка 5.2).

Чернодробни нарушения

Няма клиничен опит при пациенти с чернодробни нарушения. Тъй като bilastine не се метаболизира и бъбречният клирънс е основният път за неговото елиминиране, не се очаква чернодробното нарушение да увеличи системното въздействие над границите на безопасността. Следователно, не е необходимо адаптиране на дозировката при пациенти с чернодробни нарушения (вижте точка 5.2).

Продължителност на лечението

При алергичен ринит 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 пациентът може да се предложи продължително лечение по време на периода на излагане към алергените. При уртикария продължителността на лечението зависи от вида, продължителността и тежестта на оплакванията.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество bilastine или към някое от помощните вещества.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Ефикасността и безопасността на bilastine при деца под 12-годишна възраст не са установени.

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

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми взаимодействие

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

Взаимодействие със сок от грейпфрут: Едновременният прием на bilastine 20 mg и сок от грейпфрут понижава бионаличността на bilastine с 30%. Този ефект може да се отнася също за други плодови сокове. Степента на снижаване 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 кетоназол или еритромицин: Едновременният прием на bilastine и кетоназол или еритромицин повишава AUC на bilastine двойно, а C_{max} – 2-3 пъти. Тези промени могат да бъдат обяснени с взаимодействието с чревните транспортни системи за отделяне, тъй като bilastine е субстрат за P-gp и не се метаболизира (вижте точка 5.2). Тези промени изглежда не повлияват профила на безопасност на bilastine и, съответно, на кетоназол или еритромицин. Други лекарствени продукти, които са субстрати или инхибитори P-gp, като циклоспорин, също така може да имат потенциал да увеличават плазмената концентрация на bilastine.

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

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



Взаимодействие с лоразепам: Едновременният прием на bilastine 20 mg и lorazepam 3 mg в продължение на 8 дни не усилва подтискащия ефект на лоразепама върху ЦНС.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

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

Бременност: Липсват или има ограничени данни от употребата на bilastine 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 по време на бременност.

Кърмене: Не е известно дали bilastine се екскретира в кърмата. Екскрецията на bilastine в млякото не е проучвана при животни. Решение дали да се продължи/преустанови кърменето или да се продължи/преустанови терапията с Фортекал трябва да се приеме вземайки под внимание ползата на кърменето за детето и ползата на терапията с bilastine за майката.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Проучване за оценка на ефектите на bilastine върху способността за шофиране показва, че лечение с 20 mg bilastine не повлиява способността за шофиране. Въпреки това пациентите трябва да бъдат информирани, че много рядко при някои хора може да се появи замаяност, което може да повлияе способността им за шофиране или управление на машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Броят на нежелани реакции, проявени при пациенти, страдащи от алергичен риноконюнктивит или хронична идиопатична уртикария, лекувани с 20 mg bilastine в клинични изпитвания, е сравним с пациенти, получили плацебо (12,7% спрямо 12,8%).

Нежеланите реакции, които най-често се съобщават от пациенти, получаващи 20 mg bilastine по време на фаза II и III на клиничните изпитвания, са главоболие, сънливост, виене на свят и умора. Тези нежелани реакции се появяват със съпоставима честота при пациенти, получаващи плацебо.

Нежеланите лекарствени реакции, които вероятно са свързани с bilastine и съобщавани при повече от 0,1% от пациенти, получаващи 20 mg bilastine по време на клиничната разработка, 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 (от наличните данни не може да бъде направена оценка)

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



Системо-органна класификация		Bilastine 20 mg N=1697	Всички дози Bilastine N=2525	Плацебо N=1362
Честота	Нежелана реакция			
Инфекции и инфестации				
Нечести	Херпес на устните	2 (0.12%)	2 (0.08%)	0 (0.0%)
Нарушения на метаболизма и храненето				
Нечести	Повишен апетит	10 (0.59%)	11 (0.44%)	7 (0.51%)
Психични нарушения				
Нечести	Тревожност	6 (0.35%)	8 (0.32%)	0 (0.0%)
	Безсъние	2 (0.12%)	4 (0.16%)	0 (0.0%)
Нарушения на ухото и лабиринта				
Нечести	Тинитус	2 (0.12%)	2 (0.08%)	0 (0.0%)
	Вертиго	3 (0.18%)	3 (0.12%)	0 (0.0%)
Сърдечни нарушения				
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%)
Нарушения на нервната система				
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%)
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения				
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%)
Стомашно-чревни нарушения				
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%)
Нарушения на кожата и подкожната тъкан				
Нечести	Сърбеж	2 (0.12%)	4 (0.16%)	2 (0.15%)
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение				
Нечести	Умора	14 (0.83%)	19 (0.75%)	18 (1.32%)



Системо-органна класификация		Bilastine 20 mg N=1697	Всички дози Bilastine N=2525	Плацебо N=1362
Честота	Нежелана реакция			
	Жажда	3 (0.18%)	4 (0.16%)	1 (0.07%)
	Усилване на преди съществуващо заболяване	2 (0.12%)	2 (0.08%)	1 (0.07%)
	Треска	2 (0.12%)	3 (0.12%)	1 (0.07%)
	Астения	3 (0.18%)	4 (0.16%)	5 (0.37%)
Изследвания				
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%)

4.9 Предозиране

Информацията относно остро предозиране е ограничена до опита от клинични изпитвания, проведени по време на разработката на bilastine. След приложение на bilastine в дози 10 до 11 пъти по-високи от терапевтичната доза (220 mg (единична доза); или 200 mg дневно в продължение на 7 дни) на 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 виене на свят, главоболие и гадене. Не са докладвани сериозни нежелани реакции и значимо удължаване на QTc интервала.

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

В случай на предозиране се препоръчва симптоматично и подкрепящо лечение.

Няма известен специфичен антидот за bilastine.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антихистамини за системно приложение, други антихистамини за системно приложение

ATC код R06AX29.

Bilastine е неседативен хистаминов антагонист с продължително действие и селективна периферна H₁-рецепторна антагонистична активност без афинитет към мускаринови рецептори.

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



В клинични проучвания на възрастни пациенти и пациенти в юношеска възраст с алергичен риноконюктивит (сезонен и целогодишен) bilastine 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. Bilastine ефективно контролира симптомите в продължение на 24 часа.

В две клинични проучвания на пациенти с хронична идиопатична уртикария, bilastine 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. Подобряват се сънят и качеството на живот на пациентите.

Не се наблюдава клинично значимо удължаване на QTc интервала или друг кардиоваскуларен ефект в клиничните проучвания с Bilastine, 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-gp, такива като кетоназол (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 bilastine е съизмерим с този на плацебо и появата на сънливост статистически не се различава от плацебо. Bilastine в дози до 40 mg q.d. не засяга психомоторното функциониране в клинични проучвания и не засяга способността за шофиране в стандартен шофьорски изпит.

Пациенти в напреднала възраст (≥ 65 години), включени във фаза II и III на изследванията, не показват разлика по отношение на ефикасността или безопасността спрямо по-млади пациенти.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Bilastine бързо се усвоява 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 bilastine е субстрат на Pgp (вижте точка 4.5 Взаимодействие с кетоназол, еритромицин и дилтиазем) и OATP (вижте 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 bilastine не се очаква да инхибира следните транспортни системи в системната циркулация: P-gp, MRP2, BCRP, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, OATP2B1, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, and NTCP, тъй като се наблюдава само слабо инхибиране P-gp, OATP2B1 и OCT1, с определена $IC_{50} \geq 300$ μ M, много по-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. P-gp, не може да се изключи.

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



Биотрансформация

Bilastine не индуцира и не подтиска активността на CYP450 изоензими в проучвания *in vitro*.

Елиминиране

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

Линейност

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

Пациенти с бъбречни нарушения:

В изследване на лица с бъбречни нарушения, средната (SD) AUC_{0-∞} нараства от 737.4 (±260.8) ngxh/ml при лица без нарушения (GFR: > 80 ml/min/1.73 m²) до: 967.4 (±140.2) ngxh/ml при лица с леко нарушение (GFR: 50-80 ml/min/1.73 m²), 1384.2 (±263.23) ngxh/ml при лица с умерено нарушение (GFR: 30 - <50 ml/min/1.73 m²), и 1708.5 (±699.0) ngxh/ml при лица с тежко нарушение (GFR: < 30 ml/min/1.73 m²). Средният (SD) полуживот на bilastine е 9.3 ч (± 2.8) при лица без нарушение, 15.1 ч (± 7.7) при лица с леко нарушение, 10.5 ч (± 2.3) при лица с умерено нарушение и 18.4 ч (± 11.4) при лица с тежко нарушение. Уринарната екскреция на bilastine приключва окончателно след 48-72 ч при всички лица. Тези фармакокинетични промени не се очаква да имат клинично значимо влияние върху безопасността на bilastine, защото плазмените нива на bilastine при пациенти с бъбречни нарушения са все пак в границите на безопасност на bilastine.

Пациенти с чернодробни нарушения:

Няма фармакокинетични данни при лица с чернодробни нарушения. Bilastine не се метаболизира при хората. Тъй като резултатите от проучването на бъбречните нарушения показват, че бъбречната елиминация има основния принос за елиминацията, жлъчната екскреция се очаква да бъде само маргинално въввлечена в елиминацията на bilastine. Не се очаква промените в чернодробната функция да имат клинично значимо влияние върху фармакокинетиката на bilastine.

Пациенти в напреднала възраст:

Има само ограничени данни за лица, по-възрастни от 65 години. Не се наблюдават статистически значими различия по отношение на ФК на bilastine при стари хора по сравнение с по-млади лица.

5.3 Предклинични данни за безопасност

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

В изследванията на репродуктивната токсичност ефектите на bilastine върху фетуса (пре- и постимплантационна загуба при плъхове и непълна осификация на черепните кости, гръдната кост и крайниците при зайци) се наблюдават само при



доза, индуциращи майчина токсичност. Нивата на експозиция, при които не се наблюдават нежелани лекарствени реакции (NOAEL), значително надхвърлят (> 30 пъти) експозиция при хората при препоръчаната терапевтична доза.

В изследване на плодовитостта при плъхове bilastine, 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, bilastine не акумулира в ЦНС.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Микрокристална целулоза

Натриев нишестен гликолат (тип А) (получен от картоф)

Колоиден силициев анхидрид

Магнезиев стеарат

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

5 години

6.4 Специални условия за съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия за съхранение.

6.5 Данни за опаковката

Лекарственият продукт се опакова в блистер, състоящ от две части:

1. Ламинат, състоящ от полиран полиамид (външна страна на ламината), алуминий и PVC (вътрешна страна на ламината)

2. Алуминиево фолио

Алуминиевото фолио термично се залепва с термолак (PVC-PVAC кополимер и бутил-метакрилатни смоли) към ламината след изработване и поставяне на таблетките.

Всеки блистер съдържа 10 таблетки. Блистерите се опаковат в картонени кутии.

Опаковките са по 10, 20, 30, 40 или 50 таблетки. Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Инструкции за употреба/работа

Няма специални изисквания. 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, 1611, Люксембург



8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

II-11273/17.11.2010

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

17.11.2010

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Януари, 2012 г.

