

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

РЕПУБЛИКАНСКА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Характеристика на продукта Приложение 1	
Към Рег. №	20230005/06
Разрешение №	67267-8 03-12-2024
BG/MA/MP -	
Одобрение №	

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Биластин Тева 10 mg таблетки, диспергиращи се в устата
Bilastine Teva 10 mg orodispersible tablets

Биластин Тева 20 mg таблетки, диспергиращи се в устата
Bilastine Teva 20 mg orodispersible tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка, диспергираща се в устата съдържа 10 mg биластин (bilastine).

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

Помощни вещества с известно действие:

Всяка таблетка, диспергираща се в устата съдържа следи от серен диоксид (вж. точка 4.4). За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка, диспергираща се в устата

Приблизително 7,5 mm, бели до почти бели, едноцветни до петнисти, двойноизпъкнали, кръгли таблетки, с вдлъбнато релефно означение "10" от едната страна и гладки от другата страна.

Приблизително 10,3 x 5,5 mm, бели до почти бели, едноцветни до петнисти, двойноизпъкнали продълговати таблетки, с вдлъбнато релефно означение „20“ от едната страна и гладки от другата страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

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

Биластин Тева 10 mg таблетки, диспергиращи се в устата е показан при деца на 6 и повече години с телесно тегло поне 20 kg и е показан също при възрастни и юноши.

Биластин Тева 20 mg таблетки, диспергиращи се в устата е показан при възрастни и юноши (на 12 и повече години).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Възрастни и юноши (на 12 и повече години)

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



диспергираща се в устата трябва да се приема един час преди или два часа след прием на храна или плодов сок (вж. точка 4.5).

Педиатрична популация

Деца от 6 до 11 години с телесно тегло минимум 20 kg

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

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

Деца под 6 години и под 20 kg

Наличните към момента данни са описани в точки 4.4, 4.8, 5.1 и 5.2, но не може да се направи препоръка относно дозировката. Поради това биластин не трябва да се използва в тази възрастова група.

Продължителност на лечението:

При алергичния риноконюнктивит лечението трябва да бъде ограничено до периода на излагане на алергени. За сезонния алергичен ринит лечението може да бъде прекратено след отзвучаване на симптомите и да се възобнови при тяхната повторна поява. При целогодишния алергичен ринит може да се предложи продължително лечение на пациентите по време на периодите на експозиция на алергени. При уртикария продължителността на лечението зависи от вида, продължителността и повлияването на оплакванията.

Специални популации

Старческа възраст

При пациенти в старческа възраст не е необходима корекция на дозировката (вж. точки 5.1 и 5.2).

Бъбречно увреждане

Безопасността и ефикасността на биластин при деца с бъбречно увреждане не са установени. Проучвания, проведени при възрастни в специални рискови групи (пациенти с бъбречно увреждане) показват, че при възрастни не е необходимо да се коригира дозата на биластин (вж. точка 5.2).

Чернодробно увреждане

Безопасността и ефикасността на биластин при деца с чернодробно увреждане не са установени. Няма клиничен опит както при възрастни, така и при педиатрични пациенти с чернодробно увреждане. Обаче, тъй като биластин не се метаболизира и се елиминира непроменен в урината и фецеса, не се очаква чернодробно увреждане да увеличи системната експозиция над безопасната граница при възрастни пациенти. Поради това не се налага корекция на дозировката при пациенти с чернодробно увреждане (вж. точка 5.2).

Начин на приложение

Перорално приложение.

Таблетката, диспергираща се в устата трябва да се постави в устата, където се диспергира бързо в слюнката, така че да може лесно да се поглъща. Алтернативно, таблетката, диспергираща се в устата може да се диспергира във вода преди приложение. Сок от грейпфрут или други плодови сокове не трябва да се използват за дисперсия (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 под 2-годишна възраст не са установени и има недостатъчен клиничен опит при деца на възраст от 2 до 5 години, поради което биластин не трябва да се използва в тези възрастови групи.

При пациенти с умерено или тежко бъбречно увреждане едновременното приложение на биластин с инхибитори на Р-гликопротеини, като например кетоконазол, еритромицин, циклоспорин, ритонавир или дилтиазем, може да повиши плазмените нива на биластин и следователно да увеличи риска от поява на нежелани реакции вследствие на биластин. Следователно, при пациенти с умерено или тежко бъбречно увреждане трябва да се избягва едновременното приложение на биластин с инхибитори на Р-гликопротеин.

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

Това лекарство съдържа серен диоксид, който в редки случаи може да причини тежки реакции на свръхчувствителност и бронхоспазм.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Проучвания за взаимодействието са провеждани само при възрастни и са обобщени по-долу.

Взаимодействие с храна: Храната значително намалява пероралната бионаличност на биластин 20 mg таблетки с 30% и тази на биластин 10 mg диспергиращи се таблетки с 20%.

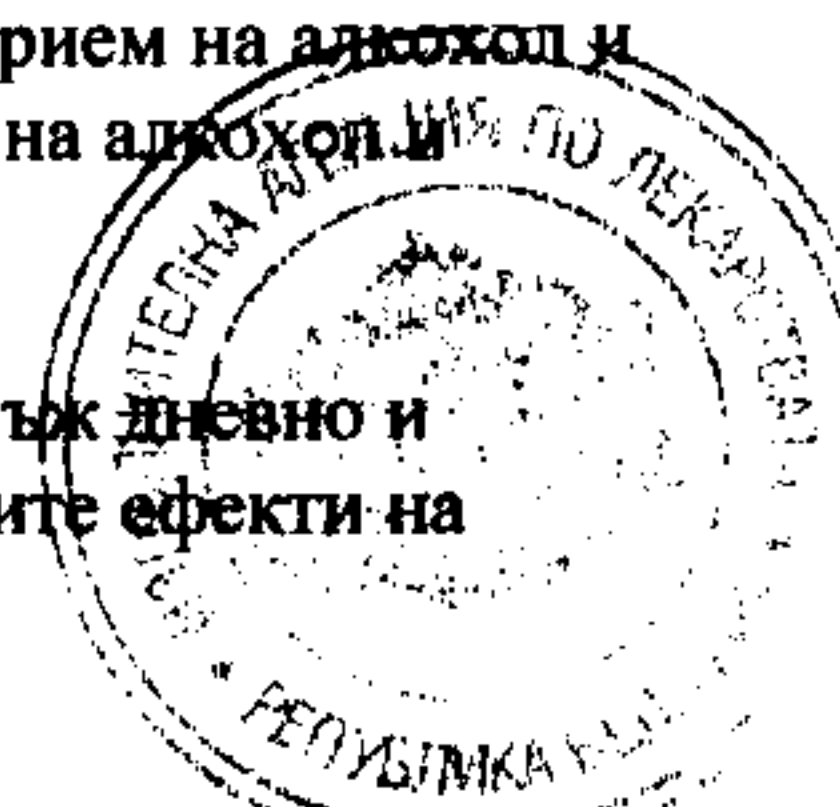
Взаимодействие със сок от грейпфрут: едновременният прием на 20 mg биластин и сок от грейпфрут намалява бионаличността на биластин с 30%. Този ефект може да се отнася също и за други плодови сокове. Степента на намаляване на бионаличността може да варира в зависимост от производителите и плодовете. Механизмът за това взаимодействие е инхибиране на OATP1A2 (ъптейк транспортер), за който биластин е субстрат (вж. точка 5.2). Лекарствени продукти, които са субстрати или инхибитори на OATP1A2, като ритонавир или рифампицин, също могат да имат потенциал да намалят плазмените концентрации на биластин.

Взаимодействие с кетоконазол или еритромицин: едновременният прием на 20 mg биластин веднъж дневно и кетоконазол 400 mg веднъж дневно или еритромицин 500 mg три пъти дневно повишава AUC на биластин 2 пъти и C_{max} 2-3 пъти. Тези промени могат да се обяснят с взаимодействие с чревни ефлуксни транспортери, тъй като биластин е субстрат за Р-гр и не се метаболизира (вж. точка 5.2). Изглежда, че тези промени не засягат профила на безопасност на биластин и съответно на кетоконазол или еритромицин. Други лекарствени продукти, които са субстрати или инхибитори на Р-гр, като циклоспорин, също могат да имат потенциал да повишат плазмените концентрации на биластин.

Взаимодействие с дилтиазем: едновременният прием на 20 mg биластин веднъж дневно и дилтиазем 60 mg веднъж дневно повишава C_{max} на биластин с 50%. Този ефект може да се обясни с взаимодействие с чревни ефлуксни транспортери (вж. точка 5.2) и изглежда не влияе върху профила на безопасност на биластин.

Взаимодействие с алкохол: психомоторните показатели след едновременен прием на алкохол и 20 mg биластин веднъж дневно са подобни на тези, наблюдавани след прием на алкохол и плацебо.

Взаимодействие с лоразепам: едновременният прием на 20 mg биластин веднъж дневно и лоразепам 3 mg веднъж дневно в продължение на 8 дни не засилва потискащите ефекти на лоразепам върху ЦНС.



Педиатрична популация

При деца не са провеждани проучвания за взаимодействие с биластин диспергиращи се в устата таблетки. Тъй като при деца няма клиничен опит относно взаимодействието на биластин с други лекарствени продукти, храни или плодови сокове, понастоящем когато биластин се предписва на деца трябва да се взимат предвид резултатите, получени в проучванията за взаимодействия при възрастни. Няма клинични данни при деца, които да сочат дали промените в AUC или C_{max} поради взаимодействия засягат профила на безопасност на биластин.

4.6 Бременност, кърмене и фертилитет

Бременност

Липсват или има ограничени данни от употребата на биластин при бременни жени. Проучванията при животни не показват преки или непреки вредни ефекти, свързани с репродуктивната токсичност, раждането или постнаталното развитие (вж. точка 5.3). Като предпазна мярка е за предпочитане да се избягва употребата на биластин по време на бременност.

Кърмене

Екскрецията на биластин в млякото 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 продължи/преустанови кърменето или да се преустанови/ не се приложи терапията с биластин, като се вземе 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 (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Проучване, проведено при възрастни за оценка на ефектите на биластин върху способността за шофиране, показва, че лечението с 20 mg биластин не оказва влияние върху способността за шофиране. Тъй като обаче индивидуалният отговор на лекарствения продукт може да варира, пациентите трябва да бъдат посъветвани да не шофират или да работят с машини, докато не се установи как им влияе биластин.



4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност при педиатричната популация

По време на клиничното разработване честотата, видът и тежестта на нежеланите реакции при юноши (12 години до 17 години) са същите като наблюдаваните при възрастни. Информацията, събрана в тази популация (юноши) по време на постмаркетинговото наблюдение потвърждава резултатите от клиничните проучвания.

Процентът на децата (2-11 години), които съобщават за нежелани събития (НС) след лечение с биластин 10 mg за алергичен риноконюнктивит или хронична идиопатична уртикария в 12-седмично контролирано клинично проучване, е сравним с този на пациентите, приемащи плацебо (68,5% спрямо 67,5%).

Свързаните НС, съобщавани най-често от 291 деца (2-11 години), приемащи биластин (лекарствена форма диспергираща се в устата таблетка), по време на клинични проучвания (#260 деца, изложени на експозиция в клиничното проучване за безопасност, 31 деца, експонирани във фармакокинетичното проучване), са главоболие, алергичен конюнктивит, ринит и коремна болка. Тези свързани нежелани събития се наблюдават със сравнима честота при 249 пациенти, получаващи плацебо.

Таблично обобщение на нежеланите реакции при педиатричната популация

Нежеланите лекарствени реакции, които са поне възможно свързани с биластин и са съобщени при повече от 0,1% от децата (2-11 години), приемащи биластин по време на клиничното разработване, са представени по-долу в таблица.

Честотите са определени както следва:

Много чести ($\geq 1/10$)

Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)

Нечести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$)

Редки ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$)

Много редки ($< 1/10000$)

С неизвестна честота (не може да бъде направена оценка от наличните данни)

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

Системо-органични класове		Биластин 10mg (n = 291) #	Плацебо (n=249)
Честота	Нежелани реакции		
Инфекции и инфестации			
Чести	Ринит	3 (1,0%)	3 (1,2 %)
Нарушения на нервната система			
Чести	Главоболие	6 (2,1 %)	3 (1,2 %)
Нечести	Замаяност	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	Очно дразнене	1 (0,3 %)	0 (0,0 %)
Стомашно-чревни нарушения			
Чести	Абдоминална 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 ефекти на мястото на приложение			
Нечести	Умора	2 (0,7 %)	0 (0,0 %)

#260 деца, изложени в клиничното проучване за безопасност; 31 деца, изложени във фармакокинетичното проучване

Описание на избрани нежелани реакции при педиатричната популация

Главоболие, коремна болка, алергичен конюнктивит и ринит са наблюдавани или при деца, лекувани с 10 mg биластин или с плацебо. Отчетената 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.

Обобщение на профила за безопасност при възрастни пациенти и юноши

Честотата на нежеланите събития при възрастни пациенти и юноши, страдащи от алергичен риноконюнктивит или хронична идиопатична уртикария, лекувани с 20 mg биластин в клинични проучвания е сравнима с честотата при пациенти, приемали плацебо (12,7% срещу 12,8%).

Клинични проучвания фаза II и III, проведени по време на клиничното развитие, включват 2 525 възрастни пациенти и юноши, лекувани с различни дози биластин, от които 1 697 са получавали 20 mg биластин. В тези проучвания 1 362 пациенти са приемали плацебо. Нежеланите лекарствени реакции, най-често съобщавани от пациенти, получавали 20 mg биластин за показанието алергичен риноконюнктивит или хронична идиопатична уртикария са главоболие, сънливост, замаяност и умора. Тези нежелани събития настъпват със сравнима честота при пациенти, приемащи плацебо.

Таблично обобщение на нежеланите реакции при възрастни пациенти и юноши

Нежеланите лекарствени реакции, които са поне възможно свързани с биластин и са съобщени при повече от 0,1% от пациентите, получили 20 mg биластин по време на клиничното разработване (N = 1 697), са представени по-долу в таблица.

Честотите са определени 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 направена оценка от наличните данни)

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

Системо-органи класове		Биластин 20 mg N=1 697	Всички дозы биластин N=2 525	Плацебо N=1 362
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 нервната система				
Чести	Сомнолентност	52 (3,06%)	82 (3,25%)	39 (2,86%)
	Главоболие	68 (4,01%)	90 (3,56%)	46 (3,38%)
Нечести	Замаяност	14 (0,83%)	23 (0,91%)	8 (0,59%)
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 на електрокардиограмата	9 (0,53%)	10 (0,40%)	5 (0,37%)
	Други ECG отклонения	7 (0,41%)	11 (0,44%)	2 (0,15%)
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	Болка в горната част на корема	11 (0,65%)	14 (0,55%)	6 (0,44%)
	Абдоминална болка	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%)
	Жажда	3 (0,18%)	4 (0,16%)	1 (0,07%)
	Влошено съпътстващо заболяване	2 (0,12%)	2 (0,08%)	1 (0,07%)
	Пирексия	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 аланинаминотрансфераза	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%)

	Увеличено тегло	8 (0,47%)	12 (0,48%)	2 (0,15%)
--	-----------------	-----------	------------	-----------

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

Описание на избрани нежелани реакции при възрастни пациенти и юноши

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

Информацията, събрана по време на постмаркетинговото наблюдение, потвърждава профила на безопасност, наблюдаван по време на клиничното разработване.

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 Изпълнителна агенция по лекарствата ул. „Дамян Груев“ № 8, 1303 София, тел.: +359 2 8903417, уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозиране

Няма данни за предозиране при деца.

Информация относно остро предозиране на биластин е получена от опита в клинични проучвания, проведени по време на разработването при възрастни и от постмаркетинговото наблюдение. В клинични проучвания, след прилагане на биластин в дози 10 до 11 пъти терапевтичната доза (220 mg като единична доза; или 200 mg/ден в продължение на 7 дни) на 26 възрастни здрави доброволци, честотата на възникналите по време на лечението нежелани събития е била два пъти по-висока, отколкото при плацебо. Най-често съобщаваните нежелани реакции са замаяност, главоболие и гадене. Няма съобщения за сериозни нежелани събития и за значимо удължаване на QTc интервала. Информацията, събрана при постмаркетинговото наблюдение, е в съответствие с информацията, докладвана в клинични проучвания.

Критичната оценка на ефекта от многократно приложение на биластин (100 mg x4 дни) върху вентрикуларната реполяризация чрез „обстойно кръстосано проучване на QT/QTc“, включващо 30 здрави възрастни доброволци, не показва значително удължаване на QTc. В случай на предозиране се препоръчва симптоматично и поддържащо лечение. Не е известен специфичен антидот на биластин.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антихистамини за системна употреба, други антихистамини за системна употреба; АТС код R06AX29.



Механизъм на действие

Биластин е неседативен, дългодействащ хистаминов антагонист със селективен антагонистичен афинитет към периферните H1-рецептори, без афинитет към мускариновите рецептори. Биластин инхибира хистамин индуцираните обриви и настъпилите кожни реакции в продължение на 24 часа след единични дози.

Клинична ефикасност

Ефикасността на биластин е проучена при възрастни и юноши. В клиничното разработване са включени юноши (от 12 до 17 години). 128 юноши са приемали биластин по време на клиничните изпитвания (81 в двойно-слепи проучвания при алергичен риноконюнктивит). Още 116 юноши са рандомизирани на активни компаратори или плацебо. Не е наблюдавана разлика в ефикасността и безопасността между възрастни и юноши. Съгласно ръководствата, доказаната ефикасност при възрастни и юноши може да бъде екстраполирана за деца, след 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 с 20 mg биластин (вж. точка 5.2). Екстраполацията от данните за възрастни и юноши се счита за подходяща за този продукт, тъй като патофизиологията на алергичния риноконюнктивит и уртикарията е еднаква за всички възрастови групи.

В клинични проучвания, проведени при възрастни пациенти и юноши с алергичен риноконюнктивит (сезонен и целогодишен), 20 mg биластин, прилаган веднъж дневно в продължение на 14-28 дни, е бил ефективен за облекчаване на симптоми като кихане, назални секрети, назален сърбеж, назална конгестия, очен сърбеж, сълзене и очно зачервяване. Биластин ефективно контролира симптомите за 24 часа.

В две клинични проучвания, проведени при пациенти с хронична идиопатична уртикария, 20 mg биластин, прилаган веднъж дневно в продължение на 28 дни, е бил ефективен за облекчаване на интензивността на сърбежа и броя и размера на уртиките, както и на дискомфорта на пациентите вследствие на уртикария. Пациентите подобряват условията си за сън и качеството си на живот.

В клиничните проучвания, проведени с биластин не е наблюдавано клинично значимо удължаване на QTc интервала или какъвто и да е друг сърдечно-съдов ефект, дори при дози от 200 mg дневно (10 пъти клиничната доза) в продължение на 7 дни при 9 индивида или дори когато се прилага едновременно с P gr инхибитори, като кетоконазол (24 индивида) и еритромицин (24 индивида). Допълнително е проведено обстойно проучване на QT интервала, включващо 30 доброволци.

В контролирани клинични проучвания при препоръчителната доза от 20 mg веднъж дневно, профилът на безопасност на биластин по отношение на ЦНС е подобен на плацебо и честотата на сънливост не се различава статистически от плацебо. В клинични проучвания биластин, приложен в дози до 40 mg два пъти дневно не засяга психомоторните показатели и не повлиява способността за шофиране при стандартния изпит за шофиране.

При пациенти в старческа възраст (≥ 65 години), включени във фази II и III проучвания, не се наблюдава разлика в ефикасността или безопасността в сравнение с по-млади пациенти.

Проучване след получаване на разрешението за употреба при 146 пациенти в старческа възраст не показва разлики в профила на безопасност по отношение на популацията възрастни.

Клинична безопасност

В 12-седмично контролирано клинично проучване при деца на възраст 2-11 години (общо 509 деца, 260 са лекувани с 10 mg биластин: 58 на възраст от 2 до <6 години, 105 на възраст от 6 до <9 години и 97 на 9 до <12 години и 249 са лекувани с плацебо: 58 на възраст от 2 до <6 години, 95 на възраст от 6 до <9 години и 96 на 9 до <12 години) с препоръчителната педиатрична доза от 10 mg веднъж дневно, профилът на безопасност на биластин (n = 260) е подобен на плацебо (n = 249), като нежелани лекарствени реакции се наблюдават съответно при 5,8% и 8,0% от пациентите, приемали съответно 10 mg биластин и плацебо. Както биластин 10 mg, така и плацебо показват леко намаляване на скората за сънливост и седация в Педиатричния Въпросник за Съня (Paediatric Sleep Questionnaire) по време на това проучване,

без статистически значими разлики между лечебните групи. При тези деца на възраст от 2 до 11 години не се наблюдават значителни разлики в QTc след ежедневно приложение на 10 mg биластин в сравнение с плацебо. Специфичните въпросници за Качеството на живот (Quality of Life questionnaires) при деца с алергичен риноконюнктивит или хронична уртикария, показват общо увеличение на скората в продължение на 12 седмици, без статистически значима разлика в рамената между биластин и плацебо. Общата популация от 509 деца обхваща 479 пациенти с алергичен риноконюнктивит и 30 пациенти с диагноза хронична уртикария. 260 деца са получили биластин, 252 (96,9%) за алергичен риноконюнктивит и 8 (3,1%) за хронична уртикария. По аналогия 249 деца са получили плацебо - 227 (91,2%) за алергичен риноконюнктивит и 22 (8,8%) за хронична уртикария.

Педиатрична популация

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

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Биластин се абсорбира бързо след перорално приложение с време за достигане на максимална плазмена концентрация от около 1,3 часа. Не се наблюдава кумулиране. Средната стойност на пероралната бионаличност на биластин е 61%.

Разпределение

Проучванията *in vitro* и *in vivo* показват, че биластин е субстрат на P-гр (вж. точка 4.5 „Взаимодействие с кетоназол и еритромицин“ и „Взаимодействие с дилтиазем“) и OATP (вж. точка 4.5 „Взаимодействие със сок от грейпфрут“). Биластин изглежда не е субстрат на транспортера BCRP или бъбречните транспортери OCT2, OAT1 и OAT3. Въз основа на *in vitro* проучвания, не се очаква биластин да инхибира следните транспортери в системната циркулация: P-гр, MRP2, BCRP, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, OATP2B1, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2 и NTCP, тъй като е установено само леко инхибиране за P-гр, OATP2B1 и OCT1, с прогнозна IC50 $\geq 300 \mu\text{M}$, много по-висока от изчислената клинична плазмена C_{max} и поради това тези взаимодействия не са от клинично значение. Въпреки това, въз основа на тези резултати инхибирането на транспортерите, които се намират в чревната лигавица от биластин, напр. P-гр, не може да се изключи.

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

Биотрансформация

Биластин не индуцира или инхибира активността на CYP450 изоензимите при *in vitro* проучвания.

Елиминиране

В *mass balance* проучване, проведено при здрави възрастни доброволци, след прилагане на еднократна доза от 20 mg ¹⁴C-биластин, почти 95% от приложената доза се открива в урината (28,3%) и фекалиите (66,5%) като непроменен биластин, потвърждавайки че биластин не се метаболизира значително при хората. Средният елиминационен полуживот, изчислен при здрави доброволци, е 14,5 часа.

Линейност

Биластин показва линейна фармакокинетика в изследвания дозов диапазон (5 до 220 mg) с ниска интериндивидуална вариабилност.

Бъбречно увреждане

Ефектите на бирастин при пациенти с бъбречно увреждане са изследвани при възрастни.



В проучване при индивиди с бъбречно увреждане средната ($\pm$ SD) $AUC_{0-\infty}$ се увеличава от 737,4 ($\pm$ 260,8) ng x hr/ml при лица без увреждане ($GFR > 80$ ml/min/1,73 m²) до: 967,4 ($\pm$ 140,2) ng x hr/ml при пациенти с леко увреждане ($GFR: 50-80$ ml/min/1,73 m²), 1384,2 ($\pm$ 263,23) ng x hr/ml при лица с умерено увреждане ($GFR: 30 - <50$ ml/min/1,73 m²) и 1708,5 ($\pm$ 699,0) ng x hr/ml при пациенти с тежко увреждане ($GFR: <30$ ml/min/1,73 m²). Средният ($\pm$ SD) полуживот на биластин е бил 9,3 часа ($\pm$ 2,8) при пациенти без увреждане, 15,1 часа ($\pm$ 7,7) при пациенти с леко увреждане, 10,5 часа ($\pm$ 2,3) при лица с умерено увреждане и 18,4 часа ($\pm$ 11,4) при лица с тежко увреждане. Екскрецията на биластин с урината е приключила окончателно след 48 – 72 часа при всички пациенти. Не се очаква тези фармакокинетични промени да имат клинично значимо влияние върху безопасността на биластин, тъй като плазмените концентрации на биластин при пациенти с бъбречно увреждане все още са в безопасните граници на биластин.

Чернодробно увреждане

Няма фармакокинетични данни при пациенти с чернодробно увреждане. Биластин не се метаболизира при хора. Тъй като резултатите от проучването за бъбречно увреждане показват, че елиминирането чрез бъбреците е основен фактор за елиминирането, се очаква жлъчната екскреция да участва само незначително в елиминирането 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 за индивиди на възраст над 65 години. Не са наблюдавани статистически значими разлики по отношение на ФК на биластин при пациенти в старческа възраст над 65 години в сравнение с популацията възрастни между 18 и 35 години.

Педиатрична популация

Няма налични фармакокинетични данни при юноши (от 12 до 17 години), тъй като екстраполацията от данните за възрастни се счита за подходяща за този продукт.

Фармакокинетични данни при деца са получени във фаза II на фармакокинетично проучване, включващо 31 деца на възраст от 4 до 11 години с алергичен риноконюнктивит или хронична уртикария, с приложение на 10 mg биластин таблетка, диспергираща се в устата веднъж дневно. Фармакокинетичният анализ на данните за плазмената концентрация показва, че педиатричната доза биластин 10 mg веднъж дневно води до системна експозиция, еквивалентна на тази, наблюдавана след доза от 20 mg при възрастни и юноши, като средната стойност на AUC е 1 014 ng x hr/ml за деца от 6 до 11 години. Тези резултати до голяма степен са под прага на безопасност въз основа на данни за доза от 80 mg веднъж дневно при възрастни в съответствие с профила на безопасност на лекарството. Тези резултати потвърждават избора на биластин 10 mg перорално веднъж дневно като подходяща терапевтична доза за педиатричната популация във възрастовия диапазон от 6 до 11 години с телесно тегло най-малко 20 kg.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни с биластин не разкриват особен риск за хора на базата на конвенционални фармакологични проучвания за безопасност, проучвания за токсичност при многократно приложение, генотоксичност и канцерогенен потенциал.

При проучвания за репродуктивна токсичност ефектите на биластин върху плода (пре-и постимплантационна загуба при плъхове и непълна осификация на черепните кости, гръдната кост и крайниците при зайци) са наблюдавани само при токсични за майката дози. Нивата на експозиция, при които не се наблюдават нежелани реакции (NOAEL) значително надхвърлят (> 30 пъти) експозицията при хора при препоръчителната терапевтична доза.

В проучване за лактацията биластин е идентифициран в млякото на кърмещи плъхове, след еднократно перорално приложение (20 mg/kg). Концентрациите на биластин в млякото са около половината от тези в майчината плазма. Значението на тези резултати за хората е неизвестно.

В проучване на фертилитета при плъхове, биластин, прилаган перорално до 1 000 mg/kg/ден, не предизвиква никакъв ефект върху женските и мъжките репродуктивни органи. Показателите за чифтосване, фертилитет и бременност не са засегнати.

Както се вижда от проучване за разпределение, проведено върху плъхове с определяне на концентрациите на лекарството чрез автордиография, биластин не кумулира в ЦНС.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Манитол
Микрокристална целулоза
Кроскармелоза натрий
Магнезиев алуминометасиликат
Сукралоза
Аромат на ягода (съдържа ароматизиращи съставки, натрий и серен диоксид)
Магнезиев стеарат
Колоиден, безводен силициев диоксид

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Alu-Alu блистери или PVC/PVdC-Alu блистери, опаковани в картонени кутии, съдържащи 10, 20, 30 или 50 таблетки, диспергиращи се в устата.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

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

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Teva B.V.,
Swensweg 5, 2031 GA Haarlem
Нидерландия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

10 mg - Рег. № 20230005
20 mg - Рег. № 20230006



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

Дата на първо разрешаване: 10.01.2023

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

