

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ИЗДАТЕЛСКА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА

Характеристика на продукта Приложение 1

Към Рег. № **20210171**

Разрешение № **68721**

ВГ/МА/МР - **30-04-2025**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Биластин Тева 20 mg таблетки
Bilastine Teva 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

Кръгли, бели до почти бели двойноизпъкнали таблетки с диаметър приблизително 7 mm.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Симптоматично лечение на алергичен рино-конюнктивит (сезонен и целогодишен) и уртикария.

Биластин Тева 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 билистин (1 таблетка) веднъж дневно за облекчаване на симптомите на алергичен риноконюнктивит (сезонен и целогодишен) и уртикария.

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

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 4.1 и 5.2).



Бъбречно увреждане

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 Тева (вж. точка 5.2).

Чернодробно увреждане

Няма клиничен опит при 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).

Педиатрична популация

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

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

- Деца под 6-годишна възраст и под 20 kg

Наличните понастоящем данни са описани в точки 4.4, 4.8, 5.1 и 5.2, но не могат да се направят препоръки за дозировка. Следователно биластин не трябва да се използва в тази възрастова група.

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

Начин на приложение:

Перорално приложение.

Таблетката трябва да се поглъща с вода.

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

Съобщени са случаи на удължен QT-интервал на електрокардиограмата при пациенти, приемащи биластин (вж. точки 4.8, 4.9 и 5.1). Предполага се, че лекарствените продукти, които причиняват удължаване на QT/QTc-интервала, повишават риска от torsade de pointes.

Поради това се изисква повишено внимание при прилагане на биластин при пациенти, които са изложени на повишен риск от удължаване на QT/QTc-интервала.

Това включва пациенти с анамнеза за сърдечни аритмии, пациенти с хипокалиемия, хипомагнезиемия, хипокалцемию, пациенти с известно удължаване на QT-интервала или значителна брадикардия, пациенти със съпътстваща употреба на други лекарствени продукти, свързани с удължаване на QT/QTc-интервала.

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 кетоназол, еритромицин, циклоспорин, ритонавир или дилтиазем, може да повиши плазмените нива на биластин.



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.

Биластин Тева съдържа натрий:

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

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 с 30%.

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:

Проучвания за взаимодействие са провеждани само при възрастни. 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 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 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.

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-органични 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%)	1 (0,07%)
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%)

*Съобщава се и за удължен QT-интервал на електрокардиограма в постмаркетинговия период.

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.

Обобщение на профила на безопасност при педиатричната популация

По време на клиничното разработване честотата, видът и тежестта на нежеланите реакции при юноши (от 12 до 17 години) са същите като наблюдаваните при възрастни. Информацията, събрана при тази популация (юноши) по време на постмаркетинговото наблюдение, потвърждава резултатите от клиничните изпитвания. Процентът на децата (2-11 години), които съобщават за нежелани събития (НС) след лечение с 10 mg биластин за алергичен риноконюнктивит или хронична идиопатична уртикария в 12-седмично контролирано клинично изпитване, е сравним с пациентите, приемали плацебо (68,5% срещу 67,5%). Свързаните НЕ, които са най-често съобщавани при 291 деца (2-11 години), получили биластин (под формата на диспергираща се в устата таблетка) по време на клинични изпитвания (# 260 деца с експозиция в клиничното проучване за безопасност, 31 деца с експозиция във фармакокинетичното проучване) са главоболие, алергичен конюнктивит, ринит и коремна болка. Тези свързани нежелани събития са настъпили със сравнима честота при 249 пациенти, приемали плацебо.

Обобщение на нежеланите реакции в табличен вид при педиатричната популация

Нежеланите събития, които са поне възможно свързани с биластин и докладвани при повече от 0,1% от децата (2-11 години), получили биластин по време на клиничното разработване, са представени по-долу.

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 Честота Нежелана реакция		Биластин 10 mg (n=291) [#]	Плацебо (n=249)
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 %)
	Повръщане	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 с експозиция в клиничното проучване за безопасност, 31 деца с експозиция във фармакокинетичното проучване

Описание на избрани нежелани реакции при педиатрична популация

Главоболие, коремна болка, алергичен конюнктивит и ринит са наблюдавани или при деца, лекувани или с 10 mg биластин, или с плацебо. Съобщаваната честота е 2,1% срещу 1,2% за главоболие; 1,0% срещу 1,2% при 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 Изпълнителна агенция по лекарствата ул. „Дамян Груев“ № 8, 1303 София, тел.: +359 2 8903417, уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозиране

Информация относно остро предозиране на биластин е получена от опита в клинични проучвания, проведени по време на разработването и 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 значително 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.

Няма данни за предозиране при деца.

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 и безопасност

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 gp 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.

Педиатрична популация

В клиничното развитие са включени юноши (от 12 до 17 години). 128 юноши са приети в биластин по време на клиничните изследвания (81 в двойно-слепи проучвания при алергичен риноконюнктивит). Още 116 юноши са рандомизирани на активни компаратори и изследвани. Не са наблюдавани разлики в ефикасността и безопасността при възрастни и юноши.



Съгласно ръководствата, доказаната ефикасност при възрастни и юноши може да бъде екстраполирана за деца, след като демонстрира, 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 12-седмично контролирано клинично проучване с 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), при 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. Като 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.

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

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 Pgp (вж. точка 4.5 „Взаимодействие с кетоконазол, еритромицин и 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-gp, MRP2, BCRP, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, OATP2B1, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2 и NTCP, тъй като е установено само леко инхибиране за P-gp, OATP2B1 и OCT1, с прогнозна $IC_{50} \geq 300 \mu M$, 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-gp, 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 проучвания.



Елиминиране

В *mass balance* проучване, проведено при здрави възрастни доброволци, след прилагане на еднократна доза от 20 mg ^{14}C -биластин, почти 95% от приложената доза се открива в урината (28,3%) и фекалиите (66,5%) като непроменен биластин, потвърждавайки че биластинът 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

В проучване при индивиди с бъбречно увреждане средната (SD) $\text{AUC}_{0-\infty}$ се увеличава от 737,4 ($\pm 260,8$) ngxh/ml при лица без увреждане ($\text{GFR} > 80 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) до: 967,4 ($\pm 140,2$) ngxh/ml при пациенти с леко увреждане ($\text{GFR}: 50\text{-}80 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), 1384,2 ($\pm 263,23$) ngxh/ml при лица с умерено увреждане ($\text{GFR}: 30 - <50 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) и 1708,5 ($\pm 699,0$) ngxh/ml при пациенти с тежко увреждане ($\text{GFR}: <30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$).

Средният (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 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 $\text{AUC}_{0-\infty}$ е 1 014 ng x h/ml за деца от 6 до 11 години. Тези резултати до голяма степен са под протекта 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 (Е 421)

Микрокристална целулоза

Натриев нишестен гликолат

Магнезиев алуминометасиликат

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

PVC/PVdC-алуминиев блистер или OPA-Al-PVC/Al блистер, опакован в картонени кутии, съдържащи 10, 20, 30, 50 и 100 таблетки.

PVC/PVdC-алуминиеви или OPA-Al-PVC/Al перфорирани едnodозови блистери, съдържащи 10 x 1, 20 x 1 или 30 x 1 таблетка.

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

Рег. № 20210171

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

Дата на първо разрешаване: 18.06.2021 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

25.02.2025

