

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта Приложение 1	
Към Рег. №	20212232
Разрешение №	30-05-2023
BG/MA/MP -	62570
Одобрение №	

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Билергия 20 mg таблетки
Bilergia 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 таблетки с диаметър 7 mm.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

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

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

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.

Специални популации

Старческа възраст

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

Бъбречни нарушения

Не е необходимо адаптиране на дозировката при пациенти с бъбречни нарушения (вж. Точка 5.2)



Чернодробни нарушения

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

Педиатрична популация

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

Билергия 20 mg таблетки не е подходящ за деца под 12 годишна възраст. Има други подходящи лекарствени форми за деца от 6 до 11 години.

Деца под 6 години и с телесно тегло под 20 kg

Наличните до момента данни са описани в раздел 4.4, 4.8, 5.1 и 5.2, но не може да се даде препоръка за дозировката. Поради това биластин не трябва да се използва при тази възрастова група.

Безопасността и ефикасността на биластин при деца с нарушена бъбречна и чернодробна функция все още не е установена.

Начин на приложение

Перорално приложение.

Таблетката трябва да се погълне с вода. Препоръчително е да приемате дневната доза в единичен прием.

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

При пациенти с умерено до тежко бъбречно нарушение приложение на биластин съвместно с инхибиторите на Р-гликопротеин като например кетоконазол, 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 Р-гликопротеин трябва да се избягва при пациенти с умерени до тежки бъбречни нарушения.

Педиатрична популация

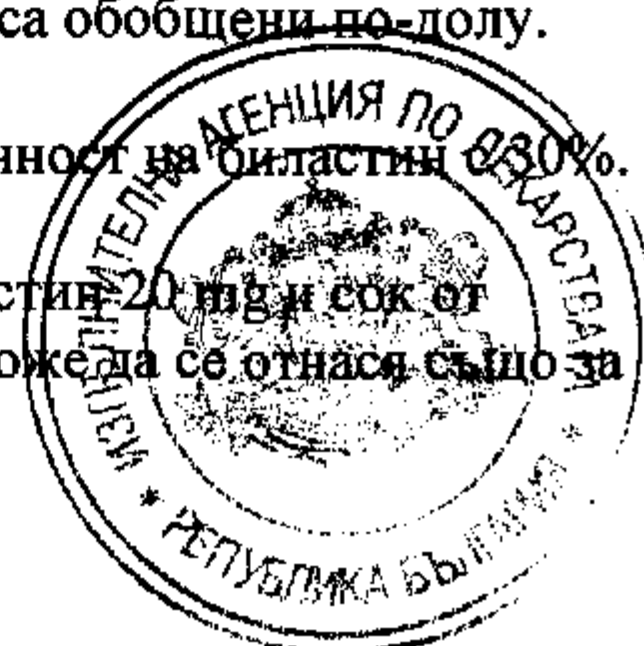
Ефикасността и безопасността на биластин при деца под 2 годишна възраст не са установени, а клиничният опит при деца на възраст между 2 и 5 години е ограничен. Затова биластин не трябва да се прилага при тези възрастови групи.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Проучванията за взаимодействия са провеждани само при възрастни и са обобщени по-долу.

Взаимодействие с храна: Храната значително намалява оралната бионаличност на биластин с 80%.

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 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 кетоконазол или еритромицин: Едновременният прием на биластин и кетоконазол или еритромицин повишава AUC на биластин 2 пъти, а C_{max} — 2-3 пъти. Тези промени могат да бъдат обяснени с взаимодействието с чревните транспортни системи за отделяне, тъй като биластин е субстрат за P-гликопротеин 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 P- гликопротеин, като циклоспорин, също така може да имат потенциал да увеличават плазмената концентрация на биластин.

Взаимодействие с дилтиазем: Едновременният прием на биластин 20 mg и дилтиазем 60 mg повишава C_{max} на биластин 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 биластин.

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

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

Педиатрична популация

Проучвания за взаимодействия са провеждани само при възрастни. Тъй като няма клиничен опит при деца относно взаимодействия на биластин с други лекарствени продукти, храна или плодови сокове, трябва да се вземат предвид резултатите от проучванията, направени при възрастни за взаимодействията, особено когато трябва да се предписва биластин на деца. Няма клинични данни от изпитвания при деца, които да установяват промени в AUC или C_{max} поради взаимодействия, повлияващи профила на безопасност на биластин.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност: Липсват или има ограничени данни от 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 (вж. точка 5.3). Като предпазна мярка е за предпочитане да се избягва употребата на Билергия 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 Билергия, 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 (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Проучване за оценка на ефектите на биластин върху способността за шофиране показва, че лечение с 20 mg биластин не повлиява способността за шофиране. Въпреки това пациентите трябва да



бъдат информирани, че много рядко при някои хора може да се появи сънливост, което може да повлияе способността им за шофиране или работа машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Честотата на нежелани реакции при пациенти, 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 пациенти, 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

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 (21/10)

Чести (21/100 до <1/10)

Нечести (21/1 000 до <1/100)

Редки (21/10 000 до <1/1 000)

Много редки (< 1/10 000)

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

Системо-органен клас Честота Нежелана реакция		Биластин 20 mg N=1697	Всички дозы биластин N=2525	Плацебо N=1362
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	Сънливост	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 лабиранта				



Системо-органен клас Честота Нежелана реакция		Биластин 20 mg N=1697	Всички дозы биластин N=2525	Плацебо N=1362
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 електрокардиограмата	9 (0.53%)	10 (0.40%)	5 (0.37%)
	Други отклонения в ЕКГ	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	Болки в горната част на корема	11 (0.65%)	14 (0.55%)	6 (0.44%)
	Коремна 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%)
	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%)
Изследвания				
Нечести	Повишена гама-глутамил-трансфераза	7 (0.41%)	8 (0.32%)	2 (0.15%)
	Повишена аланин-	5 (0.30%)	5 (0.20%)	3 (0.22%)



Системо-органен клас	Честота	Нежелана реакция	Биластин 20 mg N=1697	Всички дозы биластин N=2525	Плацебо N=1362
		<i>аминотрансфераза</i>			
		<i>Повишена аспаратаминовата трансфераза</i>	3 (0.18%)	3 (0.12%)	3 (0.22%)
		<i>Повишен креатинин в кръвта</i>	2 (0.12%)	2 (0.08%)	0 (0.0%)
		<i>Повишени триглицериди в кръвта</i>	2 (0.12%)	2 (0.08%)	3 (0.22%)
		<i>Повишено тегло</i>	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 едем/локализиран оток и еритема) и повръщане са наблюдавани по време на постмаркетинговия период.

Описание на избрани нежелани реакции

Най-често докладваните нежелани реакции са две чести (сънливост и главоболие) и две нечести (виене на свят и умора). Тяхната честота при биластин спрямо плацебо е 3,06% спрямо 2,86% за сънливост; 4,01 % спрямо 3,38% за главоболие; 0,83% спрямо 0,59% за виене на свят и 0,83% спрямо 1,32 % за умора.

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

Обобщение на профила на безопасност при педиатричната популация

По време на клиничната разработка честотата, типът и сериозността на нежелани реакции при юноши (12 години до 17 години) са същите, както тези, наблюдавани при възрастни.

Информацията, събрана при тази популация (юноши) по време на пост-маркетингово наблюдение, потвърждава данните от клиничните проучвания.

Процентът при децата (2-11 години), които съобщават за нежелани събития (AEs) след лечение с биластин 10 mg за алергичен риноконюнктивит или хронична идиопатична уртикария в 12-седмично контролирано клинично изпитване, е сравним с пациентите, получаващи плацебо (68,5% срещу 67,5%).

Свързаните с лечението нежелани реакции, за които най-често се съобщава при 291 деца (2-11 години), получаващи биластин (диспергираща се в устата таблетка) по време на клинични изпитвания (# 260 деца, изложени в клиничното проучване за безопасност, 31 деца, изложени във фармакокинетичното проучване), са главоболие, алергичен конюнктивит, ринит и коремна болка. Тези свързани нежелани събития настъпват със сравнима честота при 249 пациенти, получаващи плацебо.

Таблично обобщение на нежеланите реакции при педиатричната популация

Нежеланите реакции, най-малко вероятно свързани с биластин и докладвани при повече от 0,1% от децата (2-11 години), получаващи биластин по време на клиничното проучване, са представени 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 направена оценка от наличните данни)

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

Системо-органен клас		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	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	Дразнене в окото	1 (0.3%)	0 (0.0%)
Стомашно-чревни нарушения			
Чести	Коремна болка / Болки 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%)
	Възпаление 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 педиатрична популация

Главоболие, коремна болка, алергичен конюнктивит и ринит са наблюдавани или при деца, лекувани с биластин 10 mg, или с плацебо. Съобщаваната честота е 2,1% при биластин срещу 1,2% при плацебо за главоболие; съответстващи на 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:

Изпълнителна агенция по лекарствата



ул. „Дамян Груев“ № 8
1303 София
Тел.: +359 2 8903417
уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Информацията относно остро предозиране е ограничена до опита от клинични изпитвания, проведени по време на разработката на биластин. 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) 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. 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 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

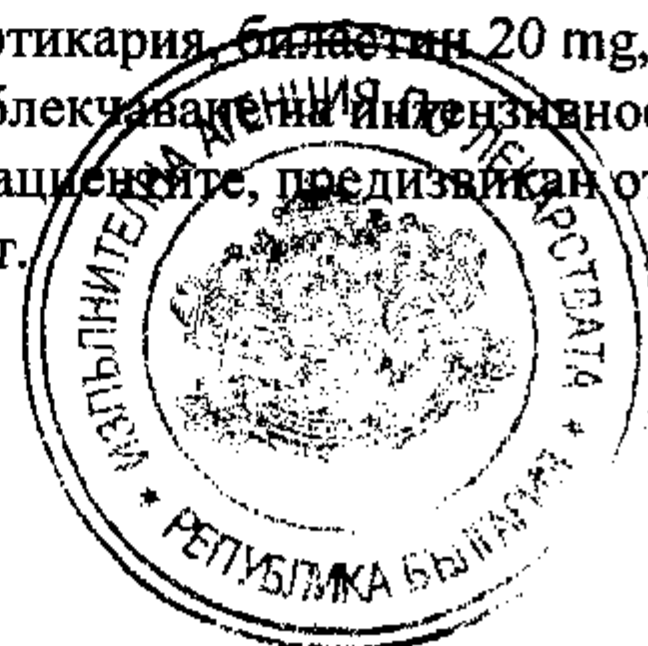
Механизъм на действие

Биластин е неседативен хистаминов антагонист с продължително действие и селективна периферна H₁-рецепторна антагонистична активност без афинитет към мускаринови рецептори. Биластин потиска индуцираните от хистамина кожни реакции тип „еритем и зачервяване“ за 24 часа след приема на единични дози.

Клинична ефикасност и безопасност

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, течаш 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 Р-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.

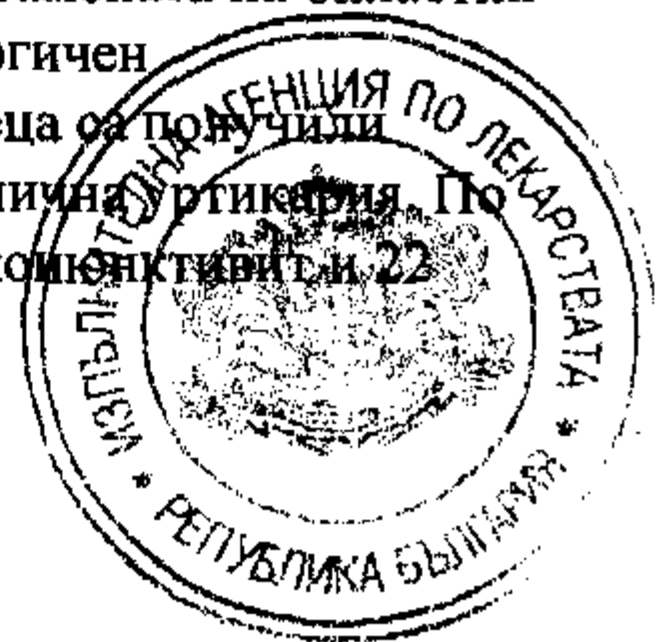
Пациенти в старческа възраст (≥ 65 години), включени във фаза II и на изследванията, не показват разлика по отношение на ефикасността или безопасността спрямо по-млади пациенти. Пост-регистрационно проучване при 146 пациенти в старческа възраст не показва разлики в профила на безопасност по отношение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

Съгласно ръководствата, данните за доказана ефикасност при възрастни и юноши може да бъде екстраполирана за деца, когато 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 билистин (вж. точка 5.2). Екстраполацията от данни за възрастни и юноши се счита за подходяща за този продукт, тъй като патофизиологията на алергичния рино-конюнктивит и уртикария е еднаква за всички възрастови групи.

В 12-седмично контролирано клинично изпитване с деца на възраст 2-11 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 и 97 на 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 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 нежеланите лекарствени реакции се наблюдават съответно при 5,8% и 8,0% от пациентите, приемащи билистин 10 mg и плацебо. Както биластин 10 mg, така и плацебо показват леко намаление на резултатите за сънливост и седация в педиатричния въпросник за съня по време на това проучване, без статистически значими разлики между лекуваните групи. При тези деца на възраст от 2 до 11 години не се наблюдават значителни разлики в QTc след прием на 10 mg биластин дневно в сравнение с плацебо. Въпросниците за качество на живот, определени за деца с алергичен риноконюнктивит или хронична уртикария, показват общо увеличение на резултатите в продължение на 12 седмици без статистически значима разлика между рамената на 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 лекарства е отложила задължението да се приложат резултатите от проучванията при биластин при една подгрупа от педиатричната популация под 2-годишна възраст (вижте точка 4.2 за информацията относно педиатричната употреба).

5.2 Фармакокинетични свойства

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 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. Р- гликопротеин, не може да се изключи.

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

Биотрансформация

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

Елиминиране

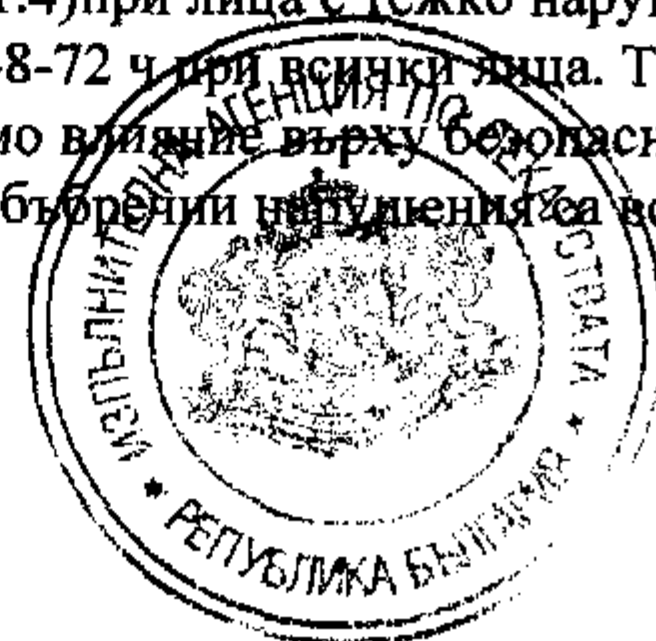
В проучване при здрави доброволци с балансирана маса след приложение на единична доза от 20 mg ^{14}C -биластин, почти 95% от приложената доза се открива в урината (28,3%) и изпражненията (66,5%) като непроменен биластин, което потвърждава, че биластин не се метаболизира значимо при хората. Средният полуживот на елиминиране, изчислен при здрави доброволци, е 10 h.

Линейност

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

Бъбречни нарушения

В изследване на лица с бъбречни нарушения, средната ($\pm SD$) $AUC_{0-\infty}$ нараства от 737,4 ($\pm 260,8$) ng x hr/mL при лица без нарушения ($GFR: > 80 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) до 967.4 (± 140.2) ng x hr/mL при лица с леко нарушение ($GFR: 50-80 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), 1384.2 (± 263.23) ng x hr/mL при лица с умерено нарушение ($GFR: 30 - \text{ml/min/1,73 m}^2$) и 1708.5 (± 699.0) ng x hr/mL при лица с тежко нарушение ($GFR: < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). Средният ($\pm SD$) 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, и 18.4 h (± 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 на бъбречните нарушения показват, че бъбречната елиминация има основния принос за елиминирането, жлъчната екскреция се очаква да бъде само маргинално въввлечена 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 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 във фаза II на фармакокинетично проучване, включващо 31 деца на възраст от 4 до 11 години с алергичен риноконюнктивит или хронична уртикария, прилагани веднъж дневно с биластин 10 mg диспергираща се в устата таблетка. 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 $AUC\ 1014\ ng\ *\ h\ /ml$ за деца 6 до 11 години. Тези резултати бяха до голяма степен под прага на безопасност въз основа на данни от доза от 80 mg веднъж дневно при възрастни в съответствие с профила на безопасност на лекарствения продукт. Тези резултати потвърдиха 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 не показват особен риск на биластин 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 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, 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 проучване за лактацията, биластин е открит в млякото на плъхове в лактация след приложение на еднократна перорална доза (20 mg/kg). Концентрациите на биластин в млякото са приблизително наполовина на тези в плазмата на майката. Не е известно дали тези резултати са приложими при хора.

В изследване за фертилитета при плъхове биластин, прилаган перорално до 1000mg/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, биластин не акумулира в ЦНС.



6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Микрокристална целулоза
Кросповидон (тип А)
Силициев хидроксид, колоиден, безводен
Магнезиев стеарат

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

Този лекарствен продукт е наличен в Al-Al блистери, поставени в картонени кутии, съдържащи 10, 20, 30, 40, 50 или 100 таблетки.

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 от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Германия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Регистрационен номер: 20210232

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

Дата на първо разрешаване: 05.08.2021

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

01/2023

