

Предлог текст на  
ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ  
НА ЛЕКОТ

**ALERGOFEN /АЛЕРГОФЕН**

**bilastine**  
**Таблети 20 mg**

**1. ИМЕ НА ЛЕКОТ**

ALERGOFEN 20 mg таблети

**2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ**

Една таблета содржи 20 mg биластин.

*За комплетната листа на ексципиенси видете дел 6.1*

**3. ФАРМАЦЕВТСКА ДОЗИРАНА ФОРМА**

Таблета

Бела, овална, биконвексна таблета со разделна линија (должина 10 mm, ширина 5 mm).

Разделната линија служи само за полесно кршење заради олесување на голтањето, а не за поделба на еднакви дози.

**4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ**

**4.1 ТЕРАПЕВТСКИ ИНДИКАЦИИ**

Симптоматска терапија на алергиски ринокоњуктивитис (сезонски и перинеален) и уртикарија.

ALERGOFEN е индициран кај возрасни и адолесценти (12 години и повеќе).

**4.2 ДОЗИРАЊЕ И НАЧИН НА УПОТРЕБА**

**Дозирање**

*Возрасни и адолесценти (возраст од 12 години и постари).*

20 mg биластин (1 таблета) еднаш на ден за олеснување на симптомите на алергиски ринокоњуктивитис (SAR и PAR) и уртикарија.

Таблетата треба да се земе 1-2 часа по земањето на храна или овошен сок (видете дел 4.5).

**Времетраење на терапијата**

За алергиски ринитис третманот треба да биде лимитиран на периодот на експозиција на алергените. За сезонски алергиски ринитис третманот треба да се прекине по исчезнувањето на симптомите и повторно да се започне при појав



1

н истите. За целогодишниот алергиски може да се примени континуиран третман кај пациентите во текот на периодите на експозиција. За уртикрија, времетраењето на третманот зависи од типот, времетраењето и циклусите на симптомите.

#### Посебни популации

##### *Постари пациенти*

Не е потребно прилагодување на дозата кај постарите пациенти (видете ги деловите 5.1 и 5.2).

##### *Бубрежни нарушувања*

Студиите спроведени к возрасни и специјални ризични групи (пациенти со ренални оштетувања) сугерираат дека не е потребно прилагодување на дозата на биластин кај возрасните пациенти (видете дел 5.2).

##### *Хепатално нарушување*

Нема клиничко искуство кај пациенти со нарушувања на хепаталната функција. Со оглед на тоа што биластинот не се метаболизира и реналниот клиренс е негов единствен пат на елиминација, не се очекува нарушувањето на хепаталната функција да ја зголеми системската експозиција над границите на безбедноста. Поради тоа, нема потреба од прилагодување на дозата кај пациентите со нарушена хепатална функција (видете дел 5.2).

##### *Педијатриска популација*

*Деца на возраст од 6 до 11 години со телесна тежина од најмалку 20 kg*  
Биластин ородисперзибилни таблети од 10 mg и Биластин 2.5 mg/mL перорален раствор се соодветни за употреба кај оваа популација.

##### *Деца на возраст под 6 години и со телесна тежина под 20 kg*

Моментално достапните податоци се опишани во деловите 4.4, 4.8, 5.1 и 5.2, но препораки за дозирање не може да се дадат. Поради тоа, биластин не треба да се употребува кај оваа возрасна група.

Безбедноста и ефикасноста на биластин кај деца со ренални и хепатални оштетувања не е утврдена.

#### **Начин на употреба**

Перорална употреба.

Таблетата треба да се проголта со вода. Препорачливо е дневната доза да се земе во една поединечна доза.

#### **4.3 КОНТРАИНДИКАЦИИ**

Хиперсензитивност на активната супстанца или на некој од ексципиенсите наведени во делот 6.1.

#### **4.4 ПОСЕБНИ И МЕРКИ НА ПРЕТпаЗЛИВОСТ И ПРЕДУПРЕДУВАЊА**

*Педијатриската популација*



Ефикасноста и безбедноста на биластин кај деца под 2 годишна возраст не е испитувана и има мало клиничко искуство кај деца на возраст од 2 до 5 години, поради тоа биластин не треба да се употребува кај овие возрасни групи.

Кај пациентите со тешко или умерено нарушена ренална функција, истовремената употреба на П-гликопротеинските инхибитори, како на пример кетоконазол, еритромицин, циклоспорин, ритоновир или дилтиазем, може да доведе до зголемување на плазмените концентрации на биластинот и со тоа да го зголеми ризикот од појава на несаканите дејства на биластинот. Поради тоа истовремената употреба на биластин и П-гликопротеинските инхибитори треба да се избегнува кај пациентите со умерено или тешко оштетување на реналната функција.

Овој лек содржи помалку од 1 mmol натриум (23 mg) по таблета, односно може да се смета дека практично 'е без натриум'.

#### **4.5 ИНТЕРАКЦИИ СО ДРУГИ ЛЕКОВИ И ДРУГИ ФОРМИ НА ИНТЕРАКЦИИ**

Интеракционите студии се спроведени само кај возрасни и сумарно се прикажани подолу.

*Интеракции со храна:* Храната значително ја намалува биорасположливоста на биластинот до 30%.

*Интеракција со сок од грејпфрут:* истовремена употреба на биластин 20 mg и сокот од грејпфрут ја намалува биорасположливоста на биластинот за 30%. Овој тип на интеракција може да се појави и при употребата и на други сокови. Степенот на намалување на биорасположливоста може да варира помеѓу производителите и овошјата. Механизмот на оваа интеракција е инхибицијата на OATP1A2, приемниот транспортер чиј супстрат е биластинот (видете дел 5.2). Медицинските производи кои се субстрати или инхибитори на OATP1A2, како што се ритонавиорот или рифампициноот, исто така можат да имаат потенцијал да ги намалат плазматските концентрации на биластин.

*Интеракцијата со кетоконазол или еритромицин:* Истовремената употреба на биластин 20 mg еднаш на ден и кетоконазол или еритромицин го зголемува AUC на биластинот два пати и максималната концентрација во серумот ( $C_{max}$ ) 2-3 пати. Овие промени се објаснуваат со интеракцијата на рефлукс пумпите во интестиналниот клеточен ѕид, бидејќи биластинот е супстрат за P-gp и не се метаболизира (видете дел 5.2). Овие промени не влијаат на безбедносниот профил на биластинот и кетоконазолот или еритромициноот. Останатите лекови кои се супстрати или инхибитори на P-gp, како што е циклоспоринот, можат да имаат потенцијал да ја зголемуваат плазматската концентрација на биластин.

*Интеракција со дилтиазем:* истовремената употреба на 20 mg биластин еднаш на ден и 60 mg дилтиазем ја зголемува максималната концентрација на биластинот во плазмата за 50 %. Овој ефект може да се објасни со интеракцијата на рефлукс пумпите во интестиналниот клеточен ѕид (видете дел 5.2) и не влијае на безбедносниот профил на биластинот.



*Интеракција со алкохол:* По истовремената употреба на алкохол и 20 mg биластин еднаш на ден психомоторните способности се слични на оние кои се забележуваат по употребата на алкохол и плацебо.

*Интеракции со лорезепам:* Истовремената употреба на 20 mg биластин еднаш на ден и 3 mg лоразепам еднаш на ден во текот на 8 дена не го потенцирала депресивното дејство на лоразепамот на ЦНС.

#### **Педијатриска популација**

Студиите за интеракција се изведени само кај возрасни. Бидејќи нема клиничко искуство во однос на интеракциите на биластин со другите медицински производи, храната или овошниот сок кај деца, треба да се земат во предвид резултатите добиени од интеракционите студии кај возрасните при препишувањето на биластин кај деца, Нема клинички податоци кај деца за да се каже дали промените во вредностите на AUC или C<sub>max</sub> поради интеракција влијаат на безбедносниот профил на биластин.

#### **4.6 Фертилитет, бременост и лактација**

Бременост: Нема податоци или нивниот број во врска со употребата на биластин кај бремени жени е ограничен. Студиите кај животни не укажуваат на директни или индиректни штетни ефекти во однос на репродуктивната токсичност, породувањето или постанаталниот развој (видете дел 5.3). Како безбедносна мерка, пожелно е да се избегнува употребата на лекот ALERGOFEN во текот на бременоста.

Доење: Екскрецијата на биластинот во млекото не е испитувана кај луѓето. Достапни фармакокинетски податоци кај животни покажале екскреција на биластин во млекото (видете дел 5.3). Одлуката за прекинувањето/откажувањето на терапијата со лекот ALERGOFEN, треба да се донесе, земајќи ги во предвид предностите на доењето за детето и предностите од терапијата со биластин за мајката.

Фертилитет: Клиничките податоци се ограничени или ги нема. Студиите на стаорци не покажале негативни ефекти врз фертилитетот (видете дел 5.3).

#### **4.7 ЕФЕКТИ ВРЗ СПОСОБНОСТА ЗА ВОЗЕЊЕ И РАКУВАЊЕ СО МАШИНИ**

Студијата која е спроведена со цел процена на дејството на биластинот врз способноста за управување со моторни возила покажала дека терапијата со 20 mg не влијаела врз способноста за управување со моторни возила, Меѓутоа, индивидуалниот одговор на лекот може да варира, па пациентите треба да се предупредат да не возат и да не ракуваат со машини се додека не го утврдат нивниот одговор на терапијат со биластин.

#### **4.8 НЕСАКАНИ ДЕЈСТВА**

Сумарен преглед на безбедносниот профил на лекот  
Инциденцата на несаканите дејства кај возрасни и адолесцентни пациенти со алергиски риноконјунктивитис или хронична идиопатска уртикарија третирани со



20 mg биластин во клиничките студии била компарабилна со инциденцата кај пациентите кои примале плацебо (12.7% vs 12.8%).

Клиничките испитувања од фаза II и III спроведени во текот на клиничкиот развој вклучуваат 2525 возрасни и адолесцентни пациенти кои биле третирани со различни дози на биластин, од кои 1697 примале биластин 20 mg. Во овие испитувања 1362 пациенти примале плацебо. Несаканите реакции кои најчесто биле пријавувани од пациентите кои примале 20 mg биластин за индикацијата алергиски ринокоњуктивитис или хронична идиопатска уртикарија биле главоболка, сомноленција, замаеност, и замор. Овие несакани настани се јавувале со компарабилна фреквенција кај пациентите кои примале плацебо.

### Збирен табеларен преглед на несаканите реакции кај возрасни и адолесцентни пациенти

Несаканите реакции чија поврзаност со примената на биластин била оценета најмалку како можна и пријавени кај повеќе од 0.1% од пациентите кои примале 20 mg биластин во текот на клиничкиот развој (N = 1697) се наведени во табелата подолу.

Фреквенциите се класифицирани на следниот начин:

Многу чести ( $\geq 1/10$ ),

Чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ),

Помалку чести ( $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ),

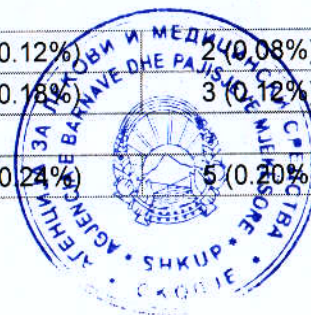
Ретки ( $\geq 1/10,000$  до  $< 1/1000$ ),

Многу ретки ( $< 1/10,000$ ),

Непозната (не може да се утврди од достапните податоци).

Ретките, многу ретките и реакциите со непозната фреквенција на јавување не се вклучени во оваа табела.

Систем орган класа		Биластин 20 mg N = 1697	Сите дози на биластин N = 2525	Плацебо N = 1362
Фреквенција	Несакана реакција			
<b>Инфекции и инфестации</b>				
Помалку често	Орален херпес	2 (0.12%)	2 (0.08%)	0 (0.0%)
<b>Метаболни и нутритивни нарушувања</b>				
Помалку често	Зголемен апетит	10 (0.59%)	11 (0.44%)	7 (0.51%)
<b>Психијатриски нарушувања</b>				
Помалку често	Анксиозност	6 (0.35%)	8 (0.32%)	0 (0.0%)
	Инсомнија	2 (0.12%)	4 (0.16%)	0 (0.0%)
<b>Нарушувања на нервниот систем</b>				
Чести	Сомноленција	52 (3.06%)	82 (3.25%)	39 (2.86%)
	Главоболка	68 (4.01%)	90 (3.56%)	46 (3.38%)
Uncommon	Замаеност	14 (0.83%)	23 (0.91%)	8 (0.59%)
<b>Нарушувања на увото и лабиринтот</b>				
Помалку често	Тинитус	2 (0.12%)	2 (0.08%)	0 (0.0%)
	Вертиго	3 (0.18%)	3 (0.12%)	0 (0.0%)
<b>Срцеви нарушувања</b>				
Помалку често	Блок на десна гранка	4 (0.24%)	5 (0.20%)	3 (0.22%)

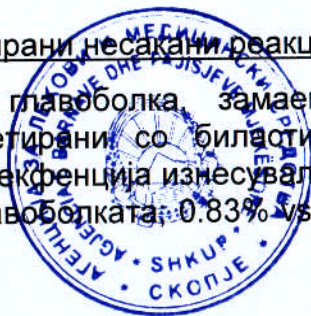


	Синус аритмија	5 (0.30%)	5 (0.20%)	1 (0.07%)
	Продолжен QTна електрокардиограмот	9 (0.53%)	10 (0.40%)	5 (0.37%)
	Други РКГ абнормалности	7 (0.41%)	11 (0.44%)	2 (0.15%)
<b>Респираторни, торакални и медијастинални нарушувања</b>				
Помалку често	Диспнеа	2 (0.12%)	2 (0.08%)	0 (0.0%)
	Непријатност во носот	2 (0.12%)	2 (0.08%)	0 (0.0%)
	Сува слузокожа на носот	3 (0.18%)	6 (0.24%)	4 (0.29%)
<b>Гастроинтестинални нарушувања</b>				
Помалку често	Олка во горниот дел на абдоменот	11 (0.65%)	14 (0.55%)	6 (0.44%)
	Абдоминална болка	5 (0.30%)	5 (0.20%)	4 (0.29%)
	Наузеа	7 (0.41%)	10 (0.40%)	14 (1.03%)
	Нелагодност во стомакот	3 (0.18%)	4 (0.16%)	0 (0.0%)
	Дијареа	4 (0.24%)	6 (0.24%)	3 (0.22%)
	Сува уста	2 (0.12%)	6 (0.24%)	5 (0.37%)
	Диспепсија	2 (0.12%)	4 (0.16%)	4 (0.29%)
	Гастритис	4 (0.24%)	4 (0.16%)	0 (0.0%)
<b>Нарушувања на кожата и поткожното ткиво</b>				
Помалку често	Пруритус	2 (0.12%)	4 (0.16%)	2 (0.15%)
<b>Општи нарушувања и состојби на местото на администрација</b>				
Помалку често	Замор	14 (0.83%)	19 (0.75%)	18 (1.32%)
	Жед	3 (0.18%)	4 (0.16%)	1 (0.07%)
	Подобрување на претходната состојба	2 (0.12%)	2 (0.08%)	1 (0.07%)
	Пирексија	2 (0.12%)	3 (0.12%)	1 (0.07%)
	Астенија	3 (0.18%)	4 (0.16%)	5 (0.37%)
<b>Испитувања</b>				
Помалку често	Зголемена гама-глутамилтрансфераза	7 (0.41%)	8 (0.32%)	2 (0.15%)
	Зголемена Аланин аминотрансфераза	5 (0.30%)	5 (0.20%)	3 (0.22%)
	Зголемена аспартат аминотрансфераза	3 (0.18%)	3 (0.12%)	3 (0.22%)
	Зголемен креатинин во крвта	2 (0.12%)	2 (0.08%)	0 (0.0%)
	Зголемени триглицериди во крвта	2 (0.12%)	2 (0.08%)	3 (0.22%)
	Зголемена телесна тежина	8 (0.47%)	12 (0.48%)	2 (0.15%)

Непозната фреквенција на јавување (не може да се утврди од достапните податоци): палпитации, тахикардија, хиперсензитивни реакции (како што се анафилакса, ангиоедем, диспнеа, раш, локализиран едем/локализиран оток, и еритем), и повраќање се регистрирани во текот на пост-маркетиншкиот период.

#### Опис на селектирани несакани реакции кај возрасни и адолесцентни пациенти

Сомноленција, главоболка, замаеност и замор биле регистрирани и кај пациентите третирани со билатин 20 mg и кај пациентите со плацебо. Пријавената фреквенција изнесувала 3.06 % vs. 2.86% за сомноленцијата; 4.01% vs. 3.38% за главоболката; 0.83% vs. 0.59% за замаеноста, и 0.83% vs. 1.32% за заморот.



Информациите собрани од пост-маркетиншкото искуство го потврдуваат безбедносниот профил регистриран во текот на клиничкиот развој.

#### Безбедносен профил кај педијатриска популација

Во текот на клиничкиот развој, фреквенцијата, типот и тежината на несаканите реакции кај адолесценти (12 години до 17 години) биле исти со оние регистрирани кај возрасните. Собраните информации во оваа популација (адолесценти) во текот на пост-маркетиншкиот период ги потврдиле наодите од клиничките студии.

Процентот на деца (2-11 години) кои пријавиле несакани настани (AEs) по третман со биластин 10 mg за алергиски ринокоњуктивитис или хронична идиопатска уртикарија во 12-неделната контролирана студија биле компарабилен со пациентите кои примале плацебо (68.5% vs 67.5%).

Поврзаните несакани настани најчесто пријавувани од страна на 291 дете (2-11 години) кои примале биластин (ородисперзибилни таблети) во текот на клиничките студии s (#260 деца експонирани во клиничките студии, 31 дете експонирани во фармакокинетската студија) биле веќе главоболка, алергиски коњуктивитис, ринитис и абдоминална болка

#### Збирен табеларен преглед на несаканите реакции кај педијатриска популација

Несаканите реакции чија поврзаност со примената на биластин била оценета најмалку како можна и пријавени кај повеќе од 0.1% од децата (2-11 години) пациентите кои примале биластин во текот на клиничкиот развој се наведени во табелата подолу.

Фреквенциите се класифицирани на следниот начин:

Многу чести ( $\geq 1/10$ ),

Чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ),

Помалку чести ( $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ),

Ретки ( $\geq 1/10,000$  до  $< 1/1000$ ),

Многу ретки ( $< 1/10,000$ ),

Непозната (не може да се утврди од достапните податоци).

Ретките, многу ретките и реакциите со непозната фреквенција на јавување не се вклучени во оваа табела.

Систем Орган Класа		Биластин 10 mg (n=291)*	Плацебо (n=249)
<b>Фреквенција</b>	<b>Несакана реакција</b>		
<b>Инфекции и инфестации</b>			
Често	Ринитис	3 (1.0%)	3 (1.2%)
<b>Нарушувања на нервниот систем</b>			
Често	Главоболка	6 (2.1%)	3 (1.2%)
Помалку често	Замаеност	1 (0.3%)	0 (0.0%)
	Губиток на свеста	1 (0.3%)	0 (0.0%)



<b>Нарушувања на окото</b>			
Често	Алергиски коњуктивитис	4 (1.4 %)	5 (2.0 %)
Помалку често	Иритација на окото	1 (0.3 %)	0 (0.0 %)
<b>Гастроинтестинални нарушувања</b>			
Често	Абдоминална болка / Болка во горниот дел на абдоменот	3 (1.0 %)	3 (1.2 %)
Помалку често	Дијареа	2 (0.7 %)	0 (0.0 %)
	наузеа	1 (0.3 %)	0 (0.0 %)
	Отток на усните	1 (0.3 %)	0 (0.0 %)
<b>Нарушувања на кожата и поткожното ткиво</b>			
Помалку често	Екзем	1 (0.3 %)	0 (0.0 %)
	Уртикарија	2 (0.7 %)	2 (0.8 %)
<b>Општи нарушувања и состојби на местото на администрација</b>			
Помалку често	Замор	2 (0.7 %)	0 (0.0 %)

# 260 деца експонирани во клиничките безбедносни студии, 31 дете експонирани во фармакокинетска студија.

#### Опис на селектирани несакани реакции кај педијатриска популација

Главоболка, абдоминална болка, алергиски ринокоњуктивитис и ринитис биле регистрирани и кај деца третирани со биластин 10 mg или со плацебо. Пријавените фреквенции биле 2.1% vs. 1.2% за главоболка; 1.0% vs. 1.2% за абдоминална болка; 1.4% vs. 2.0% за алергиски ринокоњуктивитис, и 1.0% vs. 1.2% за ринитис.

#### **Пријавување на несаканите дејства**

Пријавувањето на несаканите дејства на лековите после нивното ставање во промет е важно. Тоа овозможува континуиран мониторинг на однос ризик/корист од употребата на лекот.

Несаканите дејства од лековите може да ги пријавите во Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства (ул.Св.Кирил и Методиј бр.54 кат 1) или по електронски пат преку веб страната на Агенцијата <http://malmed.gov.mk/>.

#### **4.9 ПРЕДОЗИРАЊЕ**

Информациите за акутно предозирање со биластин се превземени од искуство од клиничките студии кои се спроведувани во фазата на развој и постмаркетиншкиот период. Во клиничките испитувања по употребата на биластинот во дози 10-11 пати поголеми од тераписките дози (220 mg единична доза или 200 mg/ден во текот на 7 дена) кај 26 здрави доброволци, зачестеноста на употребата на корективна терапија по манифестирањето на несаканите дејства биле два пати поголема отколку кај оние на плацебо. Најчесто пријавуваните несакани дејства биле: вртоглавица, главоболка и мачнина. Не се забележани сериозни несакани дејства, како ни значително пролонгирање на QTc интервалот. Информациите собрани од постмаркетиншкиот период се конзистентни со информациите пријавени во клиничките испитувања.

Критичката проценка на ефектот на давањето на поголем број дози биластин

(100mg x 4 дена) на реполаризацијата на коморите преку темелна QT/QTc cross-over студија која вклучува 30 здрави доброволци, не покажала значително пролонгирање на QTc интервалот.

Ме,а податоци за предозирање кај деца.

Во случај на преодозирање, се советува употреба на симптоматска и супортивна терапија.

Не постои специфичен антидот за биластин.

## 5.0 ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ

### 5.1 ФАРМАКОДИНАМСКИ СВОЈСТВА

**Фармакотерапевтска група:** Антихистаминици за системска употреба, останати антихистаминици за системска употреба.

**АТС-код:** R06AX29

#### Механизам на дејство

Биластинот е неседативен, долгоделотворен антагонист на хистаминот со селективен афинитет за периферните  $H_1$  рецептори и без афинитет за мускарински рецептори.

Биластинот ги инхибира отокот и црвенилото на кожата предизвикани од страна на хистаминот, 24 часа по примената на единечна доза.

#### Клиничка ефикасност и безбедност

Во клиничките студии кои се спроведувани кај возрасни и адолесценти со алергиски рино-конјуктивитис (сезонски и перенијален), 20 mg биластин употребуван еднаш дневно во текот на 14-28 дена, бил ефикасен во поглед на олеснувањето на симптомите како што се: кивање, назална секреција, јадеж во носот, затнат нос, јадеж во очите, солзење и црвенило на очите. Употребата на биластинот довела до ефикасна контрола на симптомите во текот на 24 часа.

Во две клинички студии кои се спроведени кај пациенти со хронична идиопатска уртикарија, употребата на биластинот со доза од 20 mg, еднаш дневно, во текот на 28 дена, довела до ефикасно ублажување на интезитетот на јадежот, намалување на бројот и големината на локализираните отоци, како и на непријатноста кај пациентите поради уртикаријата. Третманот придонел за подобрување на квалитетот на сонот и квалитетот на животот.

Во текот на клиничките студии со биластин, дури и при дози од 200 mg дневно (доза 10 пати поголема од клиничката), во текот на 7 дена кај 9 испитаници, или дури и при истовремена употреба на инхибитори на П-гликопротеинот, како што се кетоназолот (24 испитаници) и еритромицинот (24 испитаници) не се забележани клинички значајни пролонгирања на QTc интервалот или влијание на кардиоваскуларниот систем, на било кој друг начин. Дополнително се спроведени темелни QT студии во кои биле вклучени 30 доброволци.

Во контролните клинички студии, при препорачана доза од 20 mg дневно, безбедносниот профил на биластинот на ЦНС бил сличен како кај плацебото, а инциденцата на поспаност не била статистички различна од плацебото. Биластинот во дози од 40 mg q.d., во клиничките студии, не влијаел на



психомоторните способности и не влијаел на способноста за управување моторно возило при стандарден тест на возење.

Кај повозрасните пациенти ( $\geq 65$  години), кои биле вклучени во фазите II и III од студиите, немало разлика во поглед на ефикасноста и безбедноста во однос на помладите пациенти. Постамаркетиншката студија кај 146 постари пациенти не покажала разлики во безбедносниот профил во однос на возрасната популација.

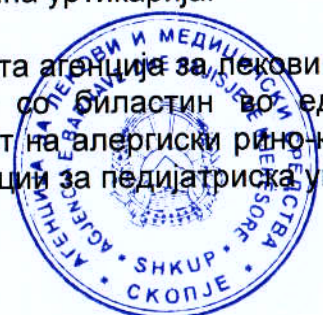
### **Педијатриска популација**

Во клиничкиот развој биле вклучени адолесценти (од 12 години до 17 години). 128 адолесценти примале биластин за време на клиничките студии (81 двојно слепи студии кај алергиски рино-конјуктивитис). Уште 116 адолесценти биле рандомизирани кај активни компаратори или плацебо. Не биле забележани разлики во ефикасноста и безбедноста меѓу возрасните и адолесцентите.

Согласно водичите, потврдената ефикасност кај возрасни и адолесценти може да се екстраполира кај деца, откако е покажано дека системската изложеност на 10 mg биластин кај деца од 6 до 11 години со телесна тежина од најмалку 20 kg е еквивалентна на изложеноста кај возрасни со 20 mg биластин (види дел 5.2). Екстраполацијата, на податоците од возрасни и адолесценти се смета за соодветна за овој производ бидејќи патофизиологијата на алергискиот рино-конјуктивитис и уртикарија е иста за сите возрасни групи.

Во 12-неделно контролирано клиничко испитување кај деца на возраст од 2-11 години (вкупно 509 деца, 260 третирани со биластин од 10 mg: 58 на возраст од 2 до <6 години, 105 на возраст од 6 до <9 години и 97 на возраст од 9 до < 12 години и 249 третирани со плацебо: 58 на возраст од 2 до <6 години, 95 на возраст од 6 до <9 години и 96 на возраст од 9 до <12 години), во препорачаната педијатриска доза од 10 mg еднаш дневно, безбедносниот профил на биластин ( $n = 260$ ) бил сличен на плацебо ( $n = 249$ ), со несакани реакции на лекот забележани кај 5,8% и 8,0% од пациентите кои земале биластин 10 mg и плацебо, соодветно. И биластин од 10 mg и плацебо покажале благо намалување на оценките за сомноленција и седација во Прашалникот за педијатриски сон за време на оваа студија, без статистички значајни разлики помеѓу терапевските групи. Кај овие деца на возраст од 2 до 11 години, не биле забележани значајни разлики во QTc по апликација на 10 mg биластин дневно во споредба со плацебо. Прашалниците за квалитетот на животот специфични за деца со алергиски риноконјуктивитис или хронична уртикарија покажале општо зголемување на резултатите во текот на 12 недели без статистички значајна разлика помеѓу групата биластин и плацебо. Вкупната популација од 509 деца опфаќала: 479 испитаници со алергиски риноконјуктивитис и 30 испитаници со дијагноза на хронична уртикарија. 260 деца примиле биластин, 252 (96,9%) за алергиски риноконјуктивитис и 8 (3,1%) за хронична уртикарија. Аналогно, 249 деца примиле плацебо, 227 (91,2%) за алергиски риноконјуктивитис и 22 (8,8%) за хронична уртикарија.

Европската агенција за лекови ја одложи обврската да ги достави резултатите од студиите со биластин во една подгрупа на педијатриската популација во третманот на алергиски рино-конјуктивитис и третман на уртикарија (види 4.2 за информации за педијатриска употреба).



## 5.2 ФАРМАКОКИНЕТСКИ СВОЈСТВА

### Апсорпција

Биластинот, по оралната употреба брзо се ресорбира и постигнува максимална концентрација во плазмата по 1,3 часа. Не е забележана акумулација. Средната вредност на биорасположливоста на биластинот по оралната употреба изнесува 61%.

### Дистрибуција

In vitro и In vivo студиите покажале дека биластинот е супстрат на P-gp (видете под делот 4.5 "Интеракции со кетоназол, ертиромицин и дилтиазем") и на OATP (видете под делот 4.5 "Интеракции со сок од грејпфрут"). Биластинот не се покажал како супстрат за транспортерот BCRP, ниту за реналните транспортери OCT2, OAT1 и OAT3. Врз основа на In vitro студиите, не се очекува биластинот да ги инхибира следните транспортери во системската циркулација: P-gp, MRP2, BCRP, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, OATP2B1, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2 и NTCP, со оглед на тоа што е откриена само блага инхибиција на P-gp, OATP2B1 и OCT1 со проценета  $IC_{50} \geq \mu M$  (концентрација при која се манифестира половината од максималното инхибициско дејство на лекот) што е многу повеќе од проценетата максимална плазмена концентрација и поради тоа овие интеракции не се клинички значјани. Меѓутоа врз основа на овие резултати, инхибицијата на транспортните системи во интестиналната мукоза на пр на P-gp, со биластинот не може да се исклучи.

Во терапевските дози 84-90% од биластинот се врзува со плазматските протеини.

### Биотрансформација

Биластинот не ја индуцира, ниту ја инхибира активноста на изоензимот CYP450 во in-vitro студиите.

### Елиминација

Во mass balance студијата спроведена кај здрави индивидуи, по употребата на единечна доза од 20 mg  $^{14}C$ -биластин, скоро 95% од употребената доза се појавува во урината (28,3%), и во фецесот (66,5%), како непроменет биластин, потврдувајќи дека биластинот кај луѓето не се метаболизира во значителна мерка. Средното полувреме на елиминација кај здравите доброволци било 14,5 часа.

### Линеарност

Биластинот манифестира линеарна фармакокинетика (во проучуваните дози со опсег од 5 до 20 mg), со слаба интериндивидуална варијабилност.

### Ренално нарушување

Во студиите кај лица со ренално пореметување, средната вредност на (SD)  $AUC_{0-\infty}$ , се зголемила од 737,4 ( $\pm$  260,8) ngxh/ml кај испитаниците без оштетување (брзината на гломерулната филтрација,  $GFR > 80 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ ) до 967,4 ( $\pm$  140,2)

ngxh/ml кај испитаниците со благо пореметување ( $GFR: 50-80 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ ), 1384,2 ( $\pm$  263,23) ngxh/ml кај испитаниците со умерено пореметување ( $GFR: 30- < 50 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ ) и 1708,5 ( $\pm$  699,0) ngxh/ml кај испитаниците со тешко пореметување ( $GFR: < 30 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ ). Полувремето на елиминација на биластинот (SD) било 9,3 ч ( $\pm$  2,8) кај испитаниците без пореметување 15,1ч ( $\pm$  7,7), кај испитаниците со благо пореметување 10,5 ч ( $\pm$  2,3) кај испитаниците со умерено пореметување и 18,4 ч ( $\pm$  11,4) кај испитаниците со тешко пореметување.



Излачувањето на биластинот преку урината е комплетно по 48-72ч кај сите испитаници. Не се очекува овие промени во фармаокинетиката да имаат големо клиничко значајно влијание на безбедноста на биластинот, бидејќи нивоата на биластинот во плазмата кај пациентите со пореметување на функцијата на бубрезите се во границите на безбедносниот ранг за биластин.

#### Хепатално нарушување

Нема податоци за фармаокинетиката кај пациентите со пореметување на хепаталната функција. Биластинот кај луѓето се метаболизира. Со оглед на тоа што резултатите од студиите кај пациентите со пореметување на реналната функција укажуваат на елиминација на лекот преку бубрезите како главна рута за елиминација се очекува дека екскрецијата преку жолчката е незначително вклучена во елиминацијата на биластинот. Не се очекува проемните во функционирањето на црниот дроб да имаат клинички значајно влијание врз фармаокинетиката на биластинот.

#### Постари пациенти

Само ограничени фармаокинетички податоци се достапни кај лица постари од 65 години. Не се забележани статистички значајни разлики во однос на РК на биластинот кај постари лица на возраст над 65 години во споредба со возрасната популација на возраст меѓу 18 и 35 години.

#### Педијатриска популација

Нема достапни фармаокинетички податоци кај адолесцентите (12 години до 17 години) бидејќи екстраполацијата од податоциите за возрасни се сметаше за соодветна за овој производ.

Фармаокинетските податоци кај децата се добиени од фармаокинетската студија Фаза II, вклучувајќи 31 дете на возраст од 4 до 11 години со алергиски риноконјуктивитис или хронична уртикарија, администрирани еднаш дневно со биластин 10 mg ородосперзибилна таблета. Фармаокинетската анализа на податоците за концентрацијата во плазмата покажала дека педијатриската доза на биластин од 10 mg еднаш дневно резултира со системска изложеност еквивалентна на онаа забележана по доза од 20 mg кај возрасни и адолесценти, што е средна вредност на AUC  $1014 \text{ ng} \cdot \text{h} / \text{mL}$  за деца од 6 до 11 години. Овие резултати биле во голема мера под безбедносниот праг врз основа на податоците добени апликацијата на доза од 80 mg еднаш дневно кај возрасни во согласност со безбедносниот профил на лекот. Овие резултати го потврдиле изборот на биластин 10 mg p.o. еднаш дневно како соодветна терапевтска доза за педијатриска популација на возраст од 6 до 11 години со телесна тежина од најмалку 20 kg

### **5.3 ПРЕТКЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ ЗА БЕЗБЕДНОСТА**

Претклиничките податоци за биластинот, базиран и на неконвенционални студии за безбедноста, токсичноста на повторената доза, генотоксичноста и канцерогениот потенцијал укажуваат дека нема особен ризик за луѓето.

Во студиите за репродуктивната токсичност, влијанието на биластинот врз фетусот (пре- и пост-имплантационата загуба кај стаорци и некомплетната осификација на коските на черепот, градната коска и екстремитетите кај зајациите) биле забележани само при употреба на дози токсични за мајката. Нивото на изложеност на лекот при кое немало зголемена зачестеност на појавата или на

тежината на несаканите дејства (NOAEL) 30 пати е поголемо од тераписката доза за употреба кај луѓето.

Во лактациската студија, било идентификувано биластин во млекото на стаорци со администрирана единечена доза (20 mg/kg). Концентрациите на биластин во млекото биле околу половина од оние во плазмата на мајката. Релевантноста на овие резултати е непозната.

Во студиите на фертилитет кај стаорците, оралната доза на биластин до 1000 mg/kg/ден немала влијание врз женските и машките полови органи. Парењето, фертилитетот и бременоста не биле загрозени.

Врз основа на податоците од студијата за дистрибуцијата кај стаорците кај кои концентрацијата на лекот била утврдена преку автордиограм, биластинот не се акумулира во ЦНС.

## **6.0 ФАРМАЦЕВТСКИ ОСОБЕНОСТИ**

### **6.1 ЛИСТА НА ЕКСЦИПИЕНСИ**

Микрокристална целулоза,  
Кросповидон тип А,  
Силициум диоксид, колоиден, безводен,  
Магнезиум стеарат.

### **6.2 ИНКОМПАТИБИЛНОСТ**

Не е применливо

### **6.3 РОК НА УПОТРЕБА**

3 години.

### **6.4 НАЧИН НА ЧУВАЊЕ**

Лекот да се чува надвор од поглед и дофат за деца!

Производот не бара посебни температурни услови на чување.

### **6.5 ПАКУВАЊЕ**

Кутија со 10 таблети спакувани во блистер.

### **6.6 Специјални мерки за отстранување и ракување**

Нема посебни мерки за употреба, ракување и отстранување.

Секој неупотребен производ или отпаден материјал се унишува во согласност со важечките прописи.

## **7. НОСИТЕЛОТ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ**



ХЕМОФАРМ КОМЕРЦ ХЕМОФАРМ КОНЦЕРН и др. д.о.о.,  
ул. Митрополит Теодосиј Гологанов бр.60Б/1-5, Скопје, Р. Северна Македонија

**8. БРОЈ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ**

**9. ДАТУМ НА ПРВОТО ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ И  
ДАТУМ НА ПОСЛЕДНОТО ОБНОВЕНО ОДОБРЕНИЕ**

**10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНАТА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ**

Март, 2024 година

