

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНТЕ НА ЛЕКОТ

1. ЗАШТИТЕНО ИМЕ НА МЕДИЦИНСКИОТ ПРОИЗВОД

Nixar® 20 mg, таблети
INN: биластин

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Една таблета содржи 20 милиграми биластин.
За целосна листа на ексципиенси, видете под точка 6.1

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Таблети.

Округли, биконвексни таблети, со бела боја, со втисната разделна црта. (должина 10 mm, ширина 5 mm)
Разделната црта овозможува само полесно делење на таблетата заради нејзино полесно голтање, а не за поделба на еднакви дози.

4. КЛИНИЧКИ ОСОБЕНОСТИ

4.1. Терапевтски индикации

Симптоматска терапија на алергиски риноконјуктивитис (сезонски и перенијален) и уртикарија.

Nixar® 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 риноконјуктивитис (SAR и PAR) и уртикарија.

Таблетата треба да се земе еден час пред или два часа после земањето на храна или овошен сок. (видете дел 4.5)

Траење на терапијата

За алергискиот риноконјуктивитис, третманот треба да биде лимитиран на периодот на изложеност на алергените. Кај сезонскиот алергиски ринитис третманот треба да биде прекинат по разрешување на симптомите и повторно отпочнат со нивното повторно појавување. Кај перенијалниот алергиски ринитис може да биде предложен продолжен третман кај пациентите во текот на периодите на изложеност на алергените. Кај уртикаријата, траењето на третманот зависи од типот, траењето и текот на симптомите

Посебна популација



Повозрасни пациенти

Не е потребно прилагодување на дозата кај повозрасните пациенти (видете под 5.1 и 5.2).

Бубрежно нарушување

Студиите спроведени кај возрасни пациенти од групите со посебен ризик (пациенти со ренално нарушување), укажуваат дека не е потребно прилагодување на дозата на биластин кај возрасните пациенти со нарушување на реналната функција (видете под 5.2)

Хепатално нарушување

Нема клиничко искуство кај возрасни пациенти со нарушување на хепаталната функција. Со оглед на тоа што биластинот не се метаболизира и неговата единствена рута за елиминација е преку урината и фецесот, не се очекува нарушувањето на хепаталната функција да ја зголеми системската изложеност над границите на безбедноста. Поради тоа, нема потреба од прилагодување на дозата кај пациентите со нарушена хепатална функција (видете под 5.2).

Педијатриска популација

- Деца од 6 до 11 годишна возраст со телесна тежина од најмалку 20 kg
Биластин 10 mg ородосперзивни таблети и биластин 2.5 mg/mL перорален раствор се соодветни за администрација кај оваа популација.
- Деца под 6 годишна возраст и телесна тежина под 20 kg
Тековно достапните податоци се опишани во делот 4.4, 4.8, 5.1 и 5.2, но не може да се даде препорака за дозирање. Затоа биластин не треба да се користи кај оваа возрасна група.

Безбедноста и ефикасноста на биластин кај деца со ренално и хепатално нарушување не се утврдени.

Начин на употреба:

Перорална употреба.

Таблетата треба да се проголта со вода. Се препорачува да се земе дневната доза во еден единечен внес

4.3. КОНТРАИНДИКАЦИИ

Хиперсензитивност на активната супстанца или на некој од експципиентите (наведени до делот под 6.1)

4.4. ПОСЕБНИ МЕРКИ НА ПРЕТПАЗЛИВОСТ И ПРЕДУПРЕДУВАЊА

Педијатриска популација



Ефикасноста и безбедноста на биластинот кај деца под 2 годишна возраст не е востановена и има мало клиничко искуство кај деца на возраст од 2 до пет години, затоа биластин не треба да се употребува кај оваа старосна група.

Кај пациентите со тешко или умерено нарушена ренална функција, истовремената употреба на П-гликопротеинските инхибитори, како на пример кетоназол, еритромицин, циклоспорин, ритонавир или дилтиазем, може да доведе до зголемување на плазмените концентрации на биластин 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 1mmol (23 mg) по таблета, што практично значи дека е „без натриум“

4.5. ИНТЕРАКЦИИ СО ДРУГИ ЛЕКОВИ И ДРУГИ ФОРМИ НА ИНТЕРАКЦИЈА

Студиите за интеракции се направени само кај возрасни и се сумирани подолу.

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

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

Интеракција со кетоназол или еритромицин: Истовремената употреба на биластин 20 mg еднаш дневно и кетоназол 400 mg еднаш дневно или еритромицин 500 mg три пати на ден, 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 сид, бидејќи биластинот е супстрат за P-gp и не се метаболизира (видете под дел 5.2). Овие промени не влијаат на безбедносниот профил на биластинот и кетоназолот или еритромицинот. Останатите лекови кои се супстрати или инхибитори на P-gp, како што е циклоспоринот, можат да имаат потенцијал да ја зголемуваат плазма концентрацијата на биластинот.

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

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



Интеракции со лоразепам: Истовремената употреба на 20 mg биластин еднаш дневно и 3 mg еднаш дневно лоразепам, 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 не постои клиничко искуство во врска со интеракцијата на биластин со други медицински производи, храна или овошни сокови кај деца, резултатите добиени во студиите за интеракции кај возрасните во моментот треба да се земат предвид при препишување на биластин за деца. Нема клинички податоци кај деца за да се каже дали промените на AUC или Стах поради интеракции влијаат на безбедносниот профил на биластин.

4.6. Бременост и лактација

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

Доење:

Екскрецијата на биластинот во млекото не е проучувана кај луѓето. Достапни фармакокинетички податоци кај животни покажале екскреција на биластин во млекото (види дел 5.3). Одлуката дали да се продолжи / прекине терапијата со лекот Nixar®, треба да се донесе, земајќи ги во предвид предностите на доењето за детето и предностите од терапијата со биластин за мајката.

Плодност: Клиничките податоци се ограничени или ги нема. Студиите на стаорци не покажале негативни ефекти врз плодноста (видете под 5.3)

4.7. ЕФЕКТИ НА ЛЕКОТ ВРЗ УПРАВУВАЊЕТО СО МОТОРНИ ВОЗИЛА ИЛИ МАШИНИ

Студијата која е спроведена кај возрасни со цел за проценка на дејството на биластинот врз способноста за возење покажала дека терапијата со 20 mg не влијаела врз способноста за возење. Меѓутоа, бидејќи индивидуалниот одговор на лекот може да варира, пациентите треба да се советуваат да не возат и да не ракуваат со машини додека не воспостават сопствен одговор на биластинот.

4.8. НЕСАКАНИ ДЕЈСТВА

Резиме на безбедносниот профил кај возрасни и адолесценти

Инциденцата на несакани дејства кај кај возрасни пациентите и адолесценти со алергиски риноконјуктивитис или со хронична идиопатска уртикарија, а кои се третирани со 20 mg биластин, во клиничките студии бил споредлив со инциденцата на пациенти кои примале плацебо (12,7% во однос на 12,8%).

Клиничките испитувања во фаза II и III извршени за време на клиничкиот развој вклучуваат 2525 пациенти возрасни и адолесценти, третирани со различни дози на биластин, од кои 1697 добиле биластин 20 mg. Во овие испитувања, 1362 пациенти примале плацебо. Несаканите дејства најчесто пријавени од пациенти кои примале 20 mg биластин за индикација на алергиски риноконјуктивитис или хронична идиопатска

уртикарија биле главоболка, сомномерност, вртоглавица и замор. Овие несакани дејства се појавиле со споредлива фреквенција кај пациенти кои примаат плацебо.

Табеларно резиме на несакани дејства кај возрасни и адолесценти

Несаканите дејства поврзани, барем веројатно поврзаните со биластин и пријавени кај повеќе од 0,1% од пациентите кои примаат 20 mg биластин за време на клиничкиот развој (N = 1697) се прикажани подолу..

Фреквентноста се манифестира на следниот начин:

Многу чести ($\geq 1/10$)

Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)

Повремени ($\geq 1/1.000$ до $< 1/100$)

Ретки ($\geq 1/10.000$ до $< 1/1.000$)

Многу ретки ($< 1/10.000$)

Непознато (не може да се процени врз основа на расположивите податоци)

Ретките, многу ретките и несакани дејства со непозната фреквенција не се вклучени во оваа табела:

Систем на органи		Биластин 20 mg N=1697	Сите дози на биластин N=2525	Плацебо N=1362
Фреквенција	Несакани дејства			
Инфекции и инфестации				
Повремени	Херпес во устата	2 (0,12%)	2 (0,08%)	0 (0.0%)
Пореметувања на метаболизмот и исхраната				
Повремени	Зголемување на апетитот	10 (0,59%)	11 (0,44%)	7 (0.51%)
Психијатриски пореметувања				
Повремени	Анксиозност	6 (0,35%)	8 (0,32%)	0 (0.0%)
	Несоница	2 (0,12%)	4 (0,16%)	0 (0.0%)
Нарушувања на нервниот систем				
Вообичаени	поспаност	52 (3,06%)	82 (3,25%)	39 (2.86%)
	главоболка	68 (4,01%)	90 (3,56%)	46 (3.38%)
Повремени	Вртоглавица	14 (0,83%)	23 (0,91%)	8 (0.59%)
Нарушувања на увото и центарот за рамнотежа				
Повремени	Тинитус	2 (0,12%)	2 (0,08%)	0 (0.0%)
	Вертиго	3 (0,18%)	3 (0,12%)	0 (0.0%)
Нарушувања на срцето				
Повремени	Блок на десната гранка	4 (0,24%)	5 (0,20%)	3 (0.22%)
	Синусна аритмија	5 (0,30%)	5 (0,20%)	1 (0.07%)
	Пролонгирање на QT интервалот	9 (0,53%)	10 (0,40%)	5 (0.37%)

	Останати нарушувања на ЕКГ-то	7 (0,41%)	11 (0,44%)	2 (0.15%)
Респираторни, торакални и медијастинални нарушувања				
Повремени	Диспнеа	2 (0,12%)	2 (0,08%)	0 (0.0%)
	Непријатност во носот	2 (0,12%)	2 (0,08%)	0 (0.0%)
	Сува слузокажа во носот	3 (0,18%)	6 (0,24%)	4 (0.29%)
Гастроинтестинални нарушувања				
Повремени	Болка во горниот дел на стомакот	11 (0.65%)	14 (0.55%)	6 (0.44%)
	Абдоменална болка	5 (0.30%)	5 (0.20%)	4 (0.29%)
	Гадење	7 (0.41%)	10 (0.40%)	14 (1.03%)
	Нелагода 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%)
	Диспесија	2 (0.12%)	4 (0.16%)	4 (0.29%)
	Гастритис	4 (0.24%)	4 (0.16%)	0 (0.0%)
Нарушувања на кожата и поткожното ткиво				
Повремени	Пруритус	2 (0,12%)	4 (0,16%)	2 (0.15%)
Општи нарушувања и состојби на местото на употреба				
Повремени	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%)
Лабораториски испитувања				
Повремени	Зголемена вредност на гама-глутамилтрансферази	7 (0.41%)	8 (0.32%)	2 (0.15%)
	Зголемена вредност на аланин аминотрансферазите	5 (0.30%)	5 (0.20%)	3 (0.22%)
	Зголемена вредност на аспартат аминотрансферазите	3 (0.18%)	3 (0.12%)	3 (0.22%)
	Зголемена вредност на кретининот во крвта	2 (0.12%)	2 (0.08%)	0 (0.0%)
	Зголемена вредност на триглицеридите	2 (0.12%)	2 (0.08%)	3 (0.22%)



	Зголемена телесна маса	8 (0.47%)	12 (0.48%)	2 (0.15%)
--	------------------------	-----------	---------------	-----------

Непозната фреквенција (не може да се процени од достапните податоци): Палпитации, тахикардија и реакции на хиперсензитивност (како што се анафилакса, ангиоедем, диспнеа, осип, локализиран едем / локален оток и еритема) и повраќање се забележани за време на пост-маркетиншкиот период.

Опис на избрани несакани дејства

кај возрасни и адолесценти

Поспаност, главоболка, вртоглавица и замор биле забележани или кај пациенти третирани со биластин 20 mg или со плацебо. Пријавените фреквенции биле 3,06% наспроти 2,86% за поспаност; 4,01% наспроти 3,38% за главоболка; 0,83% наспроти 0,59% за вртоглавица и 0,83% наспроти 1,32% за замор.

Информациите собрани за време на пост-маркетинг периодот го потврдија безбедносниот профил забележан за време на клиничкиот развој.

Збирен извештај за безбедносниот профил кај педијатриската популација

За време на клиничкиот развој, фреквенцијата, видот и сериозноста на несаканите дејства кај адолесцентите (12 години до 17 години) биле исти како и забележаните кај возрасните. Информациите собрани кај оваа популација (адолесценти) за време на пост-маркетинг периодот ги потврдија наодите од клиничкото испитување.

Процентот на деца (2-11 години) кои пријавиле несакани дејства по третман со биластин 10 mg за алергиски риноконјуктивитис или хронична идиопатска уртикарија во контролирано клиничко испитување од 12 недели бил споредлив со пациентите кои примале плацебо (68,5% наспроти 67,5%) .

Најчесто пријавувани несакани дејства од 291 дете (2-11 години) кои примале биластин (формулација на ородисперзибилна таблета) за време на клиничките испитувања (#260 деца изложени во студијата за клиничка безбедност, 31 дете изложени во фармакокинетската студија) биле главоболка, алергиски конјуктивитис, ринитис и абдоминална болка. Овие поврзани несакани настани се случиле со споредлива фреквенција кај 249 пациенти кои примале плацебо.

Табеларно збирно резиме на несаканите дејства кај педијатриската популација

Несакани дејства кои барем веројатно се поврзани со биластин и пријавени кај повеќе од 0,1% од децата (2 -11 години) кои примале биластин за време на клиничкиот развој се прикажани подолу.

Фреквенциите се доделени на следниов начин:

Многу чести ($\geq 1/10$)

Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)

Повремени ($\geq 1/1.000$ до $< 1/100$)

Ретки ($\geq 1/10.000$ до $< 1/1.000$)

Многу ретки ($< 1/10.000$)

Непознато (не може да се процени од достапните податоци)



Ретките, многу ретките и несаканите дејства со непозната фреквенција не се вклучени во табелата

Систем на органи		Биластин 10 mg (n = 291) [#]	Плацебо (n = 249)
Фреквенција	Несакано дејство		
Инфекции и инфестации			
Чести	Ринитис	3 (1.0%)	3 (1.2%)
Нарушувања на нервниот систем			
Чести	Главоболка	6 (2.1%)	3 (1.2%)
Повремени	Вртоглавица	1 (0.3%)	0 (0.0%)
	Губење на свеста	1 (0.3%)	0 (0.0%)
Нарушувања на очите			
Чести	Allergic conjunctivitis	4 (1.4%)	5 (2.0%)
Повремени	Eye irritation	1 (0.3%)	0 (0.0%)
Гастроинтестинални нарушувања			
Чести	Абдоменална болка / Болка во горниот дел на абдоменот	3 (1.0%)	3 (1.2%)
Повремени	Дијареа	2 (0.7%)	0 (0.0%)
	Гадење	1 (0.3%)	0 (0.0%)
	Оток на усните	1 (0.3%)	0 (0.0%)
Нарушувања на кожата и поткожното ткиво			
Повремени	Егзем	1 (0.3%)	0 (0.0%)
	Уртикарија	2 (0.7%)	2 (0.8%)
Општи нарушувања и состојби на местото на администрација			
Повремени	Замор	2 (0.7%)	0 (0.0%)

[#]260 деца изложени во студијата за клиничка безбедност, 31 дете изложено во фармакокинетската студија.

Опис на избрани несакани дејства кај педијатриската популација

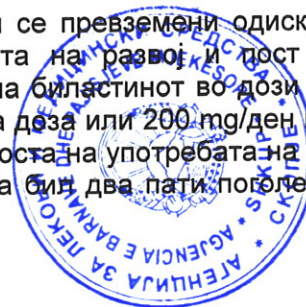
Главоболка, абдоминална болка, алергиски конјунктивитис и ринитис биле забележани или кај деца третирани со биластин 10 mg или со плацебо. Пријавената фреквенција била 2,1% наспроти 1,2% за главоболка; 1,0% наспроти 1,2% за абдоменална болка; 1,4% наспроти 2,0% за алергиски конјунктивитис и 1,0% наспроти 1,2% за ринитис.

Пријавување несакани дејства

Ако имате несакани дејства, разговарајте со докторот или фармацевтот. Тоа ги опфаќа сите можни несакани дејства што не се наведени во ова упатство. Со пријавувањето на несаканите дејства, помагајте да се обезбедат повеќе информации за безбедноста на овој лек. Може да ги пријавите несаканите дејства директно преку Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства (ул. „Св. Кирил и Методиј“ бр.5 кат 1) или по електронски пат преку веб страната на Агенцијата <http://malmed.gov.mk/>.

4.9. Предозирање

Информациите за акутно предозирање од биластин се превземени од дискусијата од клиничките студии кои се спроведувани во фазата на развој и пост маркетинг периодот. Во клиничните испитувања, по употреба на биластинот во дози 10-11 пати поголеми од терапевските дози (220 mg како единечна доза или 200 mg/ден во текот на 7 дена) кај 26 возрасни здрави доброволци, зачестеноста на употребата на корективна терапија по манифестирањето на несаканите дејства бил 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 QT_c интервалот. Информациите собрани во пост маркетиншкиот период се конзистентни со информациите пријавени во клиничките испитувања.

Критичката проценка на ефектот на давањето на поголем број дози биластин (100 mg x 4 дена) на реполаризацијата на коморите преку "темелна QT/QT_c cross-over студија" која вклучувала 30 здрави возрасни доброволци, не покажала значително пролонгирање на QT_c интервалот.

Нема податоци за предозирање кај деца.

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

Не постои одреден антидот за биластинот.

5. ФАРМАКОЛОШКИ СВОЈСТВА

5.1. Фармакодинамски својства

Фармакотерапевтска група: Антихистаминици за системска употреба; останати антихистаминици за системска употреба

АТЦ код: R06AX29

Механизам на дејство

Биластинот е неседативен, долгоделотворен антагонист на хистаминот со селективен афинитет за периферните H₁ рецептори и без афинитет за мускаринските рецептори.

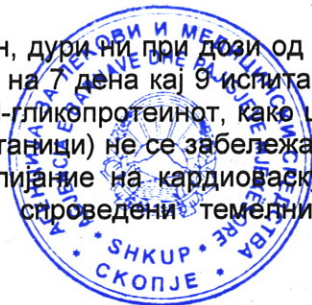
Биластинот ги инхибира отокот и црвенилото на кожата предизвикани од страна на хистаминот, 24 часа по примената единечна доза.

Клиничка ефикасност и безбедност

Во клиничките студии кои се спроведувани на возрасни и адолесценти со алергиски риноконјунктивитис (сезонски и перенијален), 20 mg биластин, употребуван еднаш дневно во текот на 14-28 дена, терапијата била ефикасна во поглед на олеснувањето на симптомите како што се: кивање, назална секреција, свраб во носот, затнат нос, свраб на 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 на 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 интензитетот на свработ, намалување на бројот и големината на локализираните отоци, како и на нелагодата на пациентите поради уртикаријата. Допринела за подобрување на квалитетот на сонот и квалитетот на животот.

Во текот на клиничките студии со биластин, дури ни 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 со инхибитори на П-гликопротеинот, како што се кетоназолот (24 испитаници) и еритромицинот (24 испитаници) не се забележани клинички значајни пролонгирања на QT_c интервалот или влијание на кардиоваскуларниот систем, на било кој друг начин. Дополнително се спроведени темелни QT студии на 30 доброволци.



Во контролираните 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 дневно, во клиничките студии, не влијаел на психомоторните способности и не влијаел на способноста за управување со моторно возило при стандарден тест на возење.

Кај повозрасните пациенти (≥ 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. Постмаркетиншка студијата кај 146 постари пациенти не покажа разлики во безбедносниот профил во однос на возрасната популација.

Детска популација

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

Според упатствата, докажаната ефикасност кај возрасни и адолесценти може да се екстраполира кај децата, откако се покажа дека системската изложеност со 10 mg биластин кај деца од 6 до 11 години со телесна тежина од најмалку 20 kg е еквивалентна на изложеноста кај возрасните со 20 mg биластин (види дел 5.2). Екстраполацијата од податоците за возрасни и адолесценти се смета за соодветна за овој лек бидејќи патофизиологијата на алергискиот риноконјунктивитис и уртикарија се исти 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 дејства 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 на Прашалникот за педијатриски сон за време на оваа студија покажале благо намалување на оценките за сомноленција и седација, без статистички значајни разлики помеѓу групите на третман. Кај овие деца на возраст од 2 до 11 години, не биле забележани значајни разлики во QTc по 10 mg биластин дневно во споредба со плацебо. Прашалниците за квалитетот на животот специфични за деца со алергиски риноконјунктивитис или хронична уртикарија покажале општо зголемување на резултатите во текот на 12 недели без статистички значајна разлика помеѓу групите биластин и плацебо. Вкупната популација од 509 деца опфатила: 479 испитаници со алергиски риноконјунктивитис и 30 испитаници со дијагноза на хронична уртикарија. Биластин примиле 260 деца, 252 (96,9%) за алергиски риноконјунктивитис и 8 (3,1%) за хронична уртикарија. Во аналогија, 249 деца примиле плацебо, 227 (91,2%) за алергиски риноконјунктивитис и 22 (8,8%) за хронична уртикарија.

Европската агенција за лекови се откажа од обврската да ги достави резултатите од студиите со биластин кај сите подгрупи на педијатриската популација под 2 години (види дел 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 биорасположивоста на биластинот по оралната употреба е 61%.

Дистрибуција

In-vitro и in-vivo студиите покажале дека биластинот е супстрат на P-gp (видете во делот 4.5 "Интеракции со кетоконазол, еритромицин 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 $IC_{50} \geq 300 \mu M$ (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 значајни. 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 за плазмените протеини.

Биотрансформација

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

Елиминација

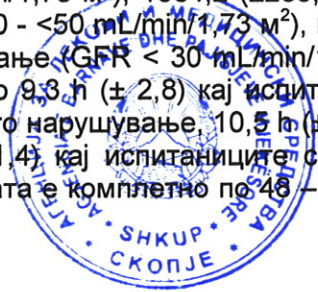
Во mass balance студијата спроведена кај здрави возрасни доброволци, по употреба на единечна доза од 20 mg ^{14}C -биластин, скоро 95% од употребената доза се појавува во урината (28,3%) и во фецесот (66,5%) како непроменет биластин, потврдувајќи дека биластинот кај луѓето не се метаболизира во значителна 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 220 mg), со слаба интериндивидуална варијабилност.

Ренално нарушување

Во студиите кај лица со ренално нарушување, средната вредност на (SD) $AUC_{0-\infty}$, се зголемила од 737,4 ($\pm 260,8$) ng x hr/ml кај испитаниците без оштетување (брзина на гломеруларна филтрација, $GFR > 80 \text{ mL/min/1,73 m}^2$) до 967,4 ($\pm 140,2$) ng x hr/ml кај испитаниците со благо нарушување ($GFR 50-80 \text{ mL/min/1,73 m}^2$), 1384,2 ($\pm 263,23$) ng x hr/ml кај испитаниците со умерено нарушување ($GFR 30 - < 50 \text{ mL/min/1,73 m}^2$), и 1708,5 ($\pm 699,0$) ng x hr/ml кај испитаниците со тешко нарушување ($GFR < 30 \text{ mL/min/1,73 m}^2$). Полувремето на елиминација на биластинот (SD) било 9,3 h ($\pm 2,8$) кај испитаниците без нарушување, 15,1 h ($\pm 7,7$) кај испитаниците со благо нарушување, 10,5 h ($\pm 2,3$) кај испитаниците со умерено нарушување и 18,4 h ($\pm 11,4$) кај испитаниците со тешко нарушување. Излачувањето на биластинот преку урината е комплетно по 48 – 72 h кај



сите испитаници. Не се очекува овие промени во фармакокинетиката да имаат големо клиничко значајно влијание на безбедноста на биластинот, бидејќи нивоата на биластинот во плазмата кај пациентите со нарушување на функцијата на бубрезите се во границите на безбедните.

Хепатално нарушување:

Нема податоци за фармакокинетиката кај пациентите со нарушување на хепаталната функција. Биластинот кај луѓето не се метаболизира. Со оглед на тоа што резултатите од студиите кај пациентите со нарушување 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 промените во функционирањето на црниот дроб да имаат клинички значајно влијание врз фармакокинетиката на биластинот.

Повозрасни:

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

Педијатриска популација

Нема достапни фармакокинетички податоци кај адолесценти (12 години до 17 години) бидејќи екстраполацијата од податоците за возрасни се сметаше за соодветна за овој производ. Фармакокинетските податоци кај децата биле добиени во фармакокинетичка студија Фаза II, вклучувајќи 31 дете на возраст од 4 до 11 години со алергиски риноконјунктивитис или хронична уртикарија, администрирани еднаш дневно со биластин 10 mg ородосперзивна таблета. Фармакокинетската 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 ng x hr/mL за деца од 6 до 11 години. Овие резултати биле во голема мера под безбедносниот праг врз основа на податоците од 80 mg еднаш дневно доза кај возрасни во согласност со безбедносниот профил на лекот. Овие резултати го потврдиле изборот на биластин 10 mg орална доза 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. Предклинички податоци за сигурноста на лекот

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

Во студиите за репродуктивната токсичност, влијанието на биластинот врз фетусот (пре- и пост- имплантационата загуба кај стаорците 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 (NOAELs) 30 пати е поголем од терапевтската доза за употреба кај луѓето.

Во лактациска студија, било идентификувано биластин во млекото на стаорци со администрирана единечна перорална доза (20 mg/ kg). Концентрациите на биластин во



млекото биле околу половина од оние во плазмата на мајката. Релевантноста на тие резултати за луѓето е непозната.

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

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

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ОСОБЕНОСТИ

6.1. Листа на ексципиенси

целулоза, микрокристална
натриум – скробгликолат тип А (добиеен од компир)
силициум – диоксид, колоиден, безводен
магнезиум – стеарат

6.2. Инкомпатибилности

Не се познати.

6.3. Рок на употреба

5 години.

6.4. Начин на чување

Лекот не бара посебни услови за чување.

6.5. Пакување

Лекот е спакуван во блистер, кој се состои од два дела:

ламинат, кој се состои од ориентиран полиамид (надворешната страна на ламинатот), алуминиум и PVC (внатрешната страна на ламинатот)

Алуминиумска фолија

Алуминиумската фолија е термо-запечатена со термички печат лак (PVC-PVAC кополимер и смола бутилметакрилат) на ламинатот по изработувањето на калапите и полнењето на таблетите.

Секој блистер содржи 10 таблети. Блистерите се пакувани во картонски кутии.

Големина на пакување: 10 таблети.

6.6. Специјални мерки за отстранување и манипулација

Секој неупотребен производ или отпаден материјал се уништува во склад со важечките прописи.



7. НОСИТЕЛОТ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕК ВО ПРОМЕТ

Берлин - Хеми / А.Менарини Македонија дооел Скопје, Ул. Методија Шаторов Шарло
бр.1/2-15, Скопје - Кисела Вода, Скопје

8. **БРОЈ И ДАТУМ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕК ВО ПРОМЕТ**
11-5170/1 од 19.05.2020.
9. **ДАТУМ НА ПРВОТО ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ И
ДАТУМ НА ПОСЛЕДНОТО ОБНОВЕНО ОДОБРЕНИЕ**
25.12.2014; 19.05.2020.
10. **ДАТУМ НА ПОСЛЕДНАТА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ**
Јануари, 2024

