

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Фортекал за деца 2,5 mg/ml перорален разтвор
Fortecal for children 2,5 mg/ml oral solution

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки милилитър от пероралния разтвор съдържа 2,5 mg биластин (bilastine).
Помощни вещества с известно действие: метилпарахидроксibenзоат (E218) (1,0 mg/ml),
пропилпарахидроксibenзоат (E216) (0,2 mg/ml)

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Перорален разтвор.

Прозрачен, безцветен, слабо вискозен воден разтвор с рН 3,0 – 4,0 без видими частици.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Симптоматично лечение на алергичен риноконюнктивит (сезонен и целогодишен) и уртикария.
Фортекал за деца е показан при деца на възраст от 6 до 11 години с телесно тегло над 20 kg.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Педиатрична популация

- Деца на възраст от 6 до 11 години с телесно тегло над 20 kg
10 mg биластин (4 ml перорален разтвор) веднъж дневно за облекчаване на симптомите на алергичен риноконюнктивит (сезонен алергичен ринит и целогодишен алергичен ринит) и уртикария.

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

- Деца на възраст под 6 години и телесно тегло под 20 kg
Наличните данни са предоставени в точки 4.4, 4.8, 5.1 и 5.2, но препоръки за дозировка не могат да бъдат направени. Следователно биластин не трябва да се използва в тази възрастова група.

При възрастни и юноши (на възраст над 12 години) е подходящо приложението на биластин 20 mg таблетки.

Продължителност на лечението

При алергичен риноконюнктивит 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

пациентите може да се предложи продължително лечение по време на периодите на излагане към алергените. При уртикария продължителността на лечението зависи от вида, продължителността и тежестта на оплакванията.

Специални популации

Бъбречно нарушение

Безопасността и ефикасността на биластин при деца с бъбречно нарушение не са установени. Проведените проучвания при възрастни в специални рискови групи (пациенти с бъбречно нарушение) показват, че не е необходимо адаптиране на дозировката на биластин при възрастни (вижте точка 5.2).

Чернодробно нарушение

Безопасността и ефикасността на биластин при деца с чернодробно нарушение не са установени. Няма клиничен опит при възрастни и педиатрични пациенти с чернодробно нарушение. Тъй като биластин не се метаболизира и се елиминира непроменен чрез урината и фекалиите, не се очаква чернодробното нарушение да увеличи системната експозиция над границите на безопасност при възрастни пациенти. Следователно не е необходимо адаптиране на дозировката при възрастни пациенти и пациенти с чернодробно нарушение (вижте точка 5.2).

Начин на приложение

Перорално приложение

Бутилката с пероралния разтвор е снабдена с капачка, защитена от деца. За отваряне натиснете пластмасовата капачка надолу и едновременно с това завъртете обратно на часовниковата стрелка. С пероралния разтвор се предоставя дозираща чашка с означение за 4 ml (= 10 mg биластин за дозиране).

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Педиатрична популация

Ефикасността и безопасността на биластин при деца на възраст под 2 години не са установени и има малък клиничен опит при деца на възраст от 2 до 5 години, следователно биластин не трябва да се използва в тези възрастови групи.

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 умерено до тежко бъбречно нарушение.

Фортекал за деца съдържа метилпарахидроксибензоат (E218) и пропилпарахидроксибензоат (E216), които могат да причинят алергични реакции (вероятно от забавен тип).

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Проучвания за взаимодействие са провеждани единствено при възрастни и са обобщени по-долу.

Взаимодействие с храни: Храната значимо намалява оралната бионаличност на биластин 20 mg таблетки с 30%, а тази на биластин 2,5 mg/ml перорален разтвор с 20%.

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 понижаване 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 20 mg веднъж дневно и кетоконазол 400 mg веднъж дневно или еритромицин 500 mg три пъти дневно повишава два пъти AUC на биластин и 2-3 пъти C_{max}. Тези промени могат да бъдат обяснени с взаимодействието с чревните транспортни системи за отделяне, тъй като биластин е субстрат за P-gp 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 на P-gp, като циклоспорин, може да имат потенциал да увеличават по подобен начин плазмената концентрация на биластин.

Взаимодействие с дилтиазем: Едновременният прием на биластин 20 mg веднъж дневно и дилтиазем 60 mg веднъж дневно повишава C_{max} на биластин с 50%. Този ефект може да се обясни с взаимодействието с чревните транспортни системи за отделяне (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 веднъж дневно е подобна на наблюдаваната след прием на алкохол и плацебо.

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

Педиатрична популация

Не са провеждани проучвания за взаимодействие с биластин под формата на перорален разтвор при деца. Няма клиничен опит по отношение на взаимодействието на биластин с други лекарствени продукти, храни или плодови сокове при деца. Ето защо при предписването на биластин на деца трябва понастоящем да се вземат предвид резултатите, получени от проучванията за взаимодействие при възрастни. Не са налични клинични данни при деца, които показват дали промените в AUC или C_{max}, причинени от взаимодействия, повлияват профила на безопасност на биластин.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Липсват или има ограничени данни за 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 (вижте точка 5.3). Като предпазна мярка е за предпочитане да се избягва употребата на Фортекал за деца 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 Фортекал за деца, 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 (вижте точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Извършено проучване при възрастни за оценка на ефектите на биластин върху способността за шофиране показва, че лечение с 20 mg биластин не повлиява способността за шофиране. Въпреки

това, тъй като индивидуалната реакция към лекарствения продукт може да се различава, пациентите трябва да бъдат съветвани да не шофират и да не работят с машини, докато не установят каква е собствената им реакция към биластин.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност при педиатричната популация

По време на клиничната разработка честотата, видът и тежестта на нежеланите реакции при юноши (на възраст от 12 до 17 години) са същите като наблюдаваните при възрастни. Събраната информация в тази популация (юноши) по време на постмаркетинговото наблюдение потвърждава резултатите от клиничните изпитвания.

Процентът на децата (на възраст от 2 до 11 години), които съобщават за нежелани реакции (НР) след лечение с биластин 10 mg на алергичен риноконюнктивит или хронична идиопатична уртикария в 12-седмично контролирано клинично изпитване, е сравним с този на групата, приемаща плацебо (68,5% срещу 67,5%).

Свързаните НР, съобщавани най-често от 291 деца (на възраст от 2 до 11 години), получаващи биластин (под формата на диспергиращи се в устата таблетки) по време на клинични изпитвания (#260 деца, включени в проучване на клиничната безопасност и 31 деца, включени във фармакокинетичното проучване), са главоболие, алергичен конюнктивит, ринит и коремна болка. Тези свързани нежелани реакции се появяват със сравнима честота при 249 пациенти, получаващи плацебо.

Обобщение на нежеланите реакции в педиатричната популация в табличен вид

НР, които са поне възможно свързани с биластин и са съобщавани при повече от 0,1% от децата (на възраст от 2 до 11 години), получаващи биластин по време на клиничната разработка, са представени в таблицата по-долу.

Честотите се определят както следва:

Много чести ($\geq 1/10$)

Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)

Нечести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$)

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

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

Системо-органна класификация		Честота	Нежелана реакция	Биластин 10 mg (n=291) [#]	Плацебо (n=249)
Инфекции и инфестации					
Чести	Ринит			3 (1,0 %)	3 (1,2 %)
Нарушения на нервната система					
Чести	Главоболие			6 (2,1 %)	3 (1,2 %)
Нечести	Замайване			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 на очите			1 (0,3 %)	0 (0,0 %)
Стомашно-чревни нарушения					
Чести	Коремна болка/болка в горната част на корема			3 (1,0 %)	3 (1,2 %)
Нечести	Диария			2 (0,7 %)	0 (0,0 %)
	Гадене			1 (0,3 %)	0 (0,0 %)
	Подуване на устните			1 (0,3 %)	0 (0,0 %)
Нарушения на кожата и подкожната тъкан					
Нечести	Екзема			1 (0,3 %)	0 (0,0 %)

	Уртикария	2 (0,7 %)	2 (0,8 %)
Общи нарушения и състояния на мястото на приложение			
Нечести	Умора	2 (0,7 %)	0 (0,0 %)

#260 деца, включени в проучването за клиничната безопасност и 31 деца, включени във фармакокинетичното проучване

Описание на избрани нежелани реакции в педиатричната популация

Главоболие, коремна болка, алергичен конюнктивит и ринит са наблюдавани и при деца, лекувани с биластин 10 mg, и при деца, лекувани с плацебо. Съобщената честота е 2,1% срещу 1,2% за главоболие; 1,0% срещу 1,2% за коремна болка; 1,4% срещу 2,0% за алергичен конюнктивит и 1,0% срещу 1,2% за ринит.

Обобщение на профила на безопасност при възрастни пациенти и при юноши

Честотата на нежелани реакции при възрастни пациенти и при юноши, 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 възрастни пациенти и юноши, лекувани с различни дози биластин, от които 1697 получават биластин 20 mg. В тези проучвания 1362 пациента 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, замаяване и умора. Тези нежелани реакции се появяват със сравнима честота при пациенти, получаващи плацебо.

Обобщение на нежеланите реакции при възрастни пациенти и при юноши в табличен вид

Нежеланите лекарствени реакции, които са поне възможно свързани с биластин и са съобщавани при повече от 0,1% от пациентите, получаващи 20 mg биластин по време на клиничната разработка (N = 1697), са представени в таблицата по-долу.

Честотите се определят както следва:

Много чести ($\geq 1/10$)

Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)

Нечести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$)

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

Много редки ($< 1/10\ 000$)

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

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

Системо-органна класификация		Честота	Нежелана реакция	Биластин 20 mg N=1697	Всички дози Bilastine 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%)

Системо-органна класификация Честота		Биластин 20 mg N=1697	Всички дозы Bilastine N=2525	Плацебо N=1362
	Главоболие	68 (4,01%)	90 (3,56%)	46 (3,38%)
Нечести	Замайване	14 (0,83%)	23 (0,91%)	8 (0,59%)
Нарушения на ухото и лабиринта				
Нечести	Тинитус	2 (0,12%)	2 (0,08%)	0 (0,0%)
	Вертиго	3 (0,18%)	3 (0,12%)	0 (0,0%)
Сърдечни нарушения				
Нечести	Десен бедрен блок	4 (0,24%)	5 (0,20%)	3 (0,22%)
	Синусова аритмия	5 (0,30%)	5 (0,20%)	1 (0,07%)
	Удължен QT интервал в електрокардиограма	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	Болка 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 състояния 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%)
	Усилване на преди съществуващо заболяване	2 (0,12%)	2 (0,08%)	1 (0,07%)
	Треска	2 (0,12%)	3 (0,12%)	1 (0,07%)
	Астения	3 (0,18%)	4 (0,16%)	5 (0,37%)
Изследвания				

Системо-органна класификация Честота		Биластин 20 mg N=1697	Всички дозы Bilastine N=2525	Плацебо N=1362
Нечести	Повишена гама-глутамилтрансфераза	7 (0,41%)	8 (0,32%)	2 (0,15%)
	Повишена аланин-аминотрансфераза	5 (0,30%)	5 (0,20%)	3 (0,22%)
	Повишена аспаргат-аминотрансфераза	3 (0,18%)	3 (0,12%)	3 (0,22%)
	Повишен креатинин в кръвта	2 (0,12%)	2 (0,08%)	0 (0,0%)
	Повишени триглицериди в кръвта	2 (0,12%)	2 (0,08%)	3 (0,22%)
	Повишено тегло	8 (0,47%)	12 (0,48%)	2 (0,15%)

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

Описание на избрани нежелани реакции при възрастни пациенти и при юноши

Сънливост, главоболие, замаяване и умора са наблюдавани и при пациенти, лекувани с биластин 20 mg, и при такива, лекувани с плацебо. Съобщената честота е 3,06 % срещу 2,86% за сънливост; 4,01% срещу 3,38% за главоболие; 0,83% срещу 0,59% за замаяване и 0,83% срещу 1,32% за умора.

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

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 националната система за съобщаване:

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев” № 8

1303 София

тел.: +359 28903417

уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Няма данни за предозиране при деца.

Информацията относно остро предозиране на биластин е получена от опита от клинични изпитвания, проведени по време на разработката при възрастни, както и по време на постмаркетинговото наблюдение. При клиничните проучвания 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) при 26 възрастни 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 замаяване, 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 възрастни доброволци не показва значимо удължаване на QTc.

В случай на предозиране се препоръчва симптоматично и поддържащо лечение.

Няма известен специфичен антидот на 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 селективен периферен H₁-рецепторен антагонистичен афинитет без афинитет към мускаринови рецептори.

Биластин потиска индуцираните от хистамина кожни реакции тип „wheal and flare“ за 24 часа след приема на единични дози.

Клинична ефикасност

Ефикасността на биластин е изследвана при възрастни и юноши. Съгласно препоръките, доказаната ефикасност при възрастни и юноши може да се екстраполира и при деца, тъй като е доказано, че системната експозиция на 10 mg биластин при деца на възраст от 6 до 11 години с телесно тегло над 20 kg е същата както експозицията при възрастни на 20 mg биластин (вижте точка 5.2).

Екстраполирането от данните за възрастните и юношите се счита за подходящо за този продукт, тъй като патофизиологията на алергичния риноконюнктивит и уртикарията е една и съща за всички възрастови групи.

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 симптоми като кихане, течащ нос, сърбеж в носа, запушен нос, сърбеж в 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 уртиките, 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 P-гр, 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 на биластин по отношение на ЦНС 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 психомоторната функция в клинични проучвания и не засяга способността за шофиране в стандартен шофьорски изпит.

Пациенти в старческа възраст (≥ 65 години), включени във фаза II и III на изследванията, не показват разлика по отношение на ефикасността или безопасността спрямо по-млади пациенти.

Клинична безопасност

В 12-седмично контролирано клинично проучване с деца на възраст от 2 до 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, 97 на възраст от 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 възраст от 9 до <12 години) при препоръчителната педиатрична доза от 10 mg веднъж дневно профилът на безопасност на биластин (n=260) е сходен с

този на плацебо (n=249), като нежелани лекарствени реакции се проявяват при 5,8% и 8,0% от пациентите, приемащи съответно биластин 10 mg и плацебо. При това проучване и биластин 10 mg, и плацебо демонстрират леко намаляване на резултатите за сънливост и седация в педиатричния въпросник за съня (Paediatric Sleep Questionnaire), като между лекуваните групи няма статистически значими разлики. При децата на възраст от 2 до 11 години няма наблюдавани значими разлики в QTc след лечението с 10 mg биластин дневно в сравнение с плацебо. Специални въпросници за качеството на живот за деца с алергичен риноконюнктивит или хронична уртикария демонстрират общо увеличение в резултатите за период от 12 седмици без статистически значима разлика между рамената на лечение с биластин и плацебо. Общата популация от 509 деца обхваща: 479 лица с алергичен риноконюнктивит и 30 лица с диагностицирана хронична уртикария. 260 деца са приемали биластин, 252 (96,9%) за алергичен риноконюнктивит и 8 (3,1%) за хронична уртикария. По аналогия, 249 деца са приемали плацебо, 227 (91,2%) за алергичен риноконюнктивит и 22 (8,8%) за хронична уртикария.

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за представяне на резултатите от проучванията с биластин във всички подгрупи на 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* проучванията показват, че биластин е субстрат на Pgp (вижте точка 4.5 „Взаимодействие с кетоконазол или еритромицин“ и „Взаимодействие с дилтиазем“) и OATP (вижте точка 4.5 „Взаимодействие със сок от грейпфрут“).

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

Биотрансформация

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

Елиминиране

В проучване при възрастни здрави доброволци с балансирана маса след приложение на единична доза от 20 mg ¹⁴C-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 14,5 ч.

Линейност

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

Бъбречни нарушения

Ефектите на биластин при пациенти с бъбречно нарушение са изследвани при възрастни. В проучване с лица с бъбречно нарушение средната (SD) AUC_{0-∞} нараства от 737,4 (±260,8) ngxh/ml при лица без нарушения (GFR: > 80 ml/min/1,73 m²) до: 967,4 (±140,2) ngxh/ml при лица с леко нарушение (GFR: 50-80 ml/min/1,73 m²), 1384,2 (±263,23) ngxh/ml при лица с умерено нарушение (GFR: 30 – <50 ml/min/1,73 m²) и 1708,5 (±699,0) ngxh/ml при лица с тежко нарушение (GFR: < 30 ml/min/1,73 m²). Средният (SD) полуживот на биластин е 9,3 ч (± 2,8) при лица без нарушения, 15,1 ч (± 7,7) при лица с леко нарушение, 10,5 ч (± 2,3) при лица с умерено нарушение и 18,4 ч (± 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 при бъбречно нарушение показват, че бъбречната елиминация има основен принос за елиминацията, очаква се жлъчната екскреция да има незначителна роля в елиминацията на биластин. Не се очаква промените в чернодробната функция да имат клинично значимо влияние върху фармакокинетиката на биластин.

Педиатрична популация

Фармакокинетичните данни при деца са получени от фаза II на фармакокинетично проучване, включващо 31 деца на възраст от 4 до 11 години с алергичен риноконюнктивит или хронична уртикария, на които е прилагана веднъж дневно биластин 10 mg диспергираща се в устата таблетка. Доказано е, че тази лекарствена форма е биоеквивалентна на биластин 2,5 mg/ml перорален разтвор. Фармакокинетичният анализ на данните за плазмената концентрация показва, че прилагането на педиатричната доза биластин 10 mg веднъж дневно води до системна експозиция, еквивалентна на тази, наблюдавана след прилагане на доза от 20 mg при възрастни и юноши, като средните стойности на AUC са 1014 ng*hr/ml за деца на възраст от 6 до 11 години. Тези резултати са значително под прага за безопасност въз основа на данните от прилагане на еднократна дневна доза от 80 mg при възрастни в съответствие с профила на безопасност на лекарството. Тези резултати потвърждават избора на биластин 10 mg за перорално приложение веднъж дневно като подходяща терапевтична доза за педиатричната популация на възраст от 6 до 11 години с телесно тегло над 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 канцерогенен 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, само при дози, токсични за майката. 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 е установен биластин в млякото на кърмещи плъхове, при прилагане на еднократна перорална доза (20 mg/kg). Концентрациите на биластин в млякото са около половината от тези в майчината плазма. Значението на тези резултати за хората не е известно.

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Бетадекс

Хидроксиетилцелулоза

Метилпарахидроксибензоат (E218)

Пропилпарахидроксибензоат (E216)

Сукралоза (E955)

Аромат на малина (основни компоненти: етанол, триацетин, вода, етилбутират, линалилов ацетат)

Хлороводородна киселина, концентрирана (37%) или разредена (10%) (за регулиране на рН)
Натриев хидроксид (за регулиране на рН)
Вода, пречистена

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

3 години.

Срокът на годност след първото отваряне е 6 месеца.

6.4 Специални условия за съхранение

Да се съхранява под 30°C.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Фортекал за деца 2,5 mg/ml перорален разтвор е опакован в тъмна стъклена бутилка (стъкло тип III), запечатана с алуминиева капачка на винт, със защитена система на затваряне (tamper-proof closure system) и с обкатка от полиетилен с ниска плътност (LDPE), или запечатана с полипропиленова капачка, със защитена от деца система на затваряне и с обкатка от полиетилен с ниска плътност (LDPE). Опаковките съдържат 15 ml или 25 ml полипропиленова дозираща чашка с означение за 4 ml. Всяка бутилка съдържа 120 ml перорален разтвор.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

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

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Menarini International Operations Luxembourg S.A.,
1, Avenue de la Gare, L-1611, Люксембург

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20170257

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

Дата на първо разрешаване: 15.08.2017 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Март, 2018 г.