

## **Склад**

*діюча речовина:* біластин;

1 таблетка містить біластину 20 мг;

*допоміжні речовини:* целюлоза мікрокристалічна, натрію крохмальгліколят (тип А), кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат.

## **Лікарська форма**

Таблетки.

*Основні фізико-хімічні властивості:* таблетки білого або майже білого кольору, двоопуклі, продовгуватої форми, з тисненням В20, з рискою з одного боку.

## **Фармакотерапевтична група**

Антигістамінні засоби для системного застосування. Інші антигістамінні засоби для системного застосування. Біластин. Код АТХ R06A X29.

## **Фармакологічні властивості**

*Фармакодинаміка.*

Біластин — це неседативний антагоніст гістаміну тривалої дії, високоселективний блокатор периферичних  $H_1$ -рецепторів, що не зв'язується з мускариновими рецепторами.

Після одноразового застосування біластин протягом 24 годин пригнічує розвиток спричинених гістаміном шкірних реакцій, що проявляються пухирями та почервонінням.

У клінічних дослідженнях, проведених за участю дорослих і підлітків з алергічним ринокон'юнктивітом (сезонним і цілорічним), прийом 20 мг біластину 1 раз на добу впродовж 14–28 днів виявився ефективним у полегшенні таких симптомів, як чхання, виділення з носа, свербіж у носі, закладеність носа, свербіж очей, слезотеча та почервоніння очей. Симптоми ефективно контролювалися біластином протягом 24 годин.

У двох клінічних дослідженнях, в яких брали участь пацієнти з хронічною ідіопатичною кропив'янкою, застосування 20 мг біластину 1 раз на добу протягом 28 днів було ефективним у послабленні інтенсивності свербіжів та

зменшенні кількості і розміру пухирів, а також дискомфорту, викликаного кропив'янкою. У пацієнтів спостерігалось покращення сну та якості життя.

У клінічних дослідженнях біластину клінічно значущого подовження інтервалу QTc або якогось іншого впливу на серцево-судинну систему не спостерігалось, навіть при застосуванні у дозі 200 мг на добу (що в 10 разів перевищує клінічну дозу) протягом 7 днів у 9 учасників або у разі одночасного застосування з інгібіторами Р-глікопротеїну (Р-gp), такими як кетоконазол (24 учасники) і еритроміцин (24 учасники). Крім того, було проведено ретельне дослідження QT за участю 30 добровольців.

У контрольованих клінічних дослідженнях застосування в рекомендованій дозі 20 мг 1 раз на добу профіль безпеки біластину та плацебо відносно центральної нервової системи (ЦНС) були схожими, а частота появи сонливості на тлі прийому біластину статистично не відрізнялася від такої при застосуванні плацебо. Біластин у дозах до 40 мг на добу не впливав на психомоторні показники у клінічних дослідженнях та на здатність керувати транспортними засобами у стандартному тесті на водіння.

У пацієнтів літнього віку ( $\geq 65$  років), які брали участь у дослідженнях II і III фази, ефективність і безпека препарату не відрізнялися від таких у пацієнтів молодшого віку.

У післяреєстраційному дослідженні, проведеному за участю 146 пацієнтів літнього віку, в порівнянні з іншими дорослими учасниками відмінностей в профілі безпеки виявлено не було.

Діти. Підлітки (віком 12–17 років) були включені в програму клінічної розробки. З них 128 осіб отримували біластин під час клінічних досліджень (81 — в подвійно сліпих дослідженнях алергічного ринокон'юнктивіту), решта 116 учасників були рандомізовані в групи, які отримували активні препарати порівняння або плацебо. Відмінностей в ефективності та безпеці між дорослими і підлітками не спостерігалось.

#### Фармакокінетика.

Всмоктування. Після перорального застосування біластин швидко всмоктується, а його максимальна концентрація у плазмі досягається приблизно через 1,3 години. Накопичення не спостерігалось. Середній показник біодоступності біластину при пероральному застосуванні становить 61 %.

Розподіл. Дослідження *in vitro* та *in vivo* показали, що біластин є субстратом Pgp (див. розділ «Взаємодія з кетоконазолом, еритроміцином та дилтіаземом») та OATP (див. розділ «Взаємодія з грейпфрутовим соком»). Біластин, очевидно, не є

субстратом переносника BCRP або ниркових переносників OCT2, OAT1 та OAT3. Дані досліджень *in vitro* не дають підстав вважати, що в системному кровотоку біластин пригнічує активність таких білків-переносників, як P-gp, MRP2, BCRP, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, OATP2B1, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2 та NTCP, оскільки його здатність інгібувати P-gp, OATP2B1 та OCT1 незначна і характеризується показником  $IC_{50} \geq 300$  мкМ, що значно перевищує розрахунковий показник максимальної концентрації в плазмі ( $C_{max}$ ) у разі клінічного застосування біластину. Таким чином, подібні взаємодії не матимуть клінічного значення. Проте результати аналогічних досліджень вказують на те, що інгібування біластином білків-переносників, що знаходяться в слизовій оболонці кишечника (наприклад P-gp), виключити не можна. При застосуванні у терапевтичних дозах 84–90 % біластину зв'язується з білками плазми крові.

Біотрансформація. У дослідженнях *in vitro* біластин не виявив здатності індукувати або пригнічувати активність ізоферментів CYP450.

Виведення. У дослідженні балансу маси, проведеного за участю здорових добровольців, після одноразового застосування  $^{14}C$ -біластину в дозі 20 мг майже 95 % прийнятої дози виявлялися в сечі (28,3 %) та калі (66,5 %) у вигляді незміненого біластину, з чого можна зробити висновок, що в організмі людини біластин метаболізується незначним чином. У середньому період напіввиведення біластину у здорових добровольців становить 14,5 год.

Лінійність. У досліджуваному діапазоні доз (від 5 до 220 мг) біластин виявляє лінійну фармакокінетику з низькою міжсуб'єктною варіабельністю.

Порушення функції нирок. Дослідження за участю пацієнтів з різним станом функції нирок показало, що у разі нормальної функції нирок (швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ)  $> 80$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>) середня  $AUC_{0-\infty}$  ( $\pm$  стандартне відхилення) становить 737,4 ( $\pm 260,8$ ) нг $\times$ год/мл, за наявності порушень функції нирок легкого ступеня тяжкості (ШКФ = 50–80 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>) цей показник становить 967,4 ( $\pm 140,2$ ) нг $\times$ год/мл, у разі порушень середнього ступеня тяжкості (ШКФ = 30–<50 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>) — 1384,2 ( $\pm 263,23$ ) нг $\times$ год/мл, а у разі порушень важкого ступеня (ШКФ  $< 30$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>) — 1708,5 ( $\pm 699,0$ ) нг $\times$ год/мл.

У пацієнтів з нормальною функцією нирок середній ( $\pm$  ст. відх.) період напіввиведення біластину становив 9,3 ( $\pm 2,8$ ) год, у пацієнтів з порушеннями легкого ступеня тяжкості — 15,1 ( $\pm 7,7$ ) год, у пацієнтів з порушеннями середнього ступеня тяжкості — 10,5 ( $\pm 2,3$ ) год, а у пацієнтів з порушеннями важкого ступеня — 18,4 ( $\pm 11,4$ ) год. Практично у всіх пацієнтів через 48–72 години після прийому біластин в сечі не виявлявся. Подібні зміни фармакокінетики не повинні мати клінічного значення та впливу на безпеку

застосування біластину, оскільки його концентрації в плазмі у пацієнтів з порушеннями функції нирок залишаються в безпечних межах.

Порушення функції печінки. Фармакокінетичні дані щодо пацієнтів з порушенням функції печінки відсутні. В організмі людини біластин не метаболізується. Результати дослідження, в якому брали участь пацієнти з порушенням функції нирок, показали, що біластин головним чином виводиться нирками, а з жовчю, вірогідно, виводиться лише незначною мірою. Зміни функції печінки не мають клінічно значущого впливу на фармакокінетику біластину.

Пацієнти літнього віку. Дані про фармакокінетику препарату у пацієнтів віком понад 65 років обмежені. Фармакокінетичні параметри біластину у пацієнтів віком понад 65 років і у пацієнтів 18–35 років статистично значуще не відрізняються.

Діти. Дані з фармакокінетики у підлітків (12–17 років) відсутні, оскільки для цього лікарського засобу вважається доречною екстраполяція даних, отриманих у дорослих.

## **Показання**

Для симптоматичного лікування алергічного ринокон'юнктивіту (сезонного та цілорічного) і кропив'янки.

## **Протипоказання**

Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин.

## **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодії**

*Взаємодія з їжею.* Їжа знижує на 30 % біодоступність біластину, прийнятого всередину.

*Взаємодія з грейпфрутовим соком.* У разі одночасного прийому біластину в дозі 20 мг і грейпфрутового соку біодоступність біластину знижувалася на 30 %.

Подібний ефект може також спостерігатися й у разі застосування інших фруктових соків. Ступінь зменшення біодоступності може різнитися залежно від виробника соку та фруктів. Механізм цієї взаємодії полягає у пригніченні білка-переносника OATP1A2, для якого біластин є субстратом (див. розділ «Фармакокінетика»). Лікарські засоби, що є субстратами або інгібіторами OATP1A2, такі як ритонавір або рифампіцин, також можуть зменшувати концентрацію біластину в плазмі.

*Взаємодія з кетоконазолом або еритроміцином.* У разі одночасного прийому біластину і кетоконазолу або еритроміцину АUC біластину збільшувалася вдвічі, а  $C_{\max}$  — у 2–3 рази. Подібні зміни можна пояснити взаємодією на рівні білків-переносників, що відповідають за виведення лікарських засобів із клітин кишечника, оскільки біластин є субстратом для Р-глікопротеїну і не метаболізується (див. розділ «Фармакокінетика»). На профіль безпеки біластину, з одного боку, та кетоконазолу або еритроміцину, з іншого, ці зміни, ймовірно, не впливають. Інші лікарські засоби, що є субстратами або інгібіторами Р-gp, такі як циклоспорин, також можуть збільшувати концентрацію біластину в плазмі.

*Взаємодія з дилтіаземом.* У разі одночасного прийому 20 мг біластину і 60 мг дилтіазему  $C_{\max}$  біластину збільшувалася на 50 %. Подібний ефект можна пояснити взаємодією на рівні білків-переносників (див. розділ «Фармакокінетика»), що відповідають за виведення лікарських препаратів із клітин кишечника; на профіль безпеки біластину цей ефект, ймовірно, не впливає.

*Взаємодія з етиловим спиртом.* Після одночасного застосування алкоголю і біластину в дозі 20 мг психомоторні функції знаходилися на тому ж рівні, що й після одночасного застосування алкоголю і плацебо.

*Взаємодія з лоразепамом.* У разі застосування біластину у дозі 20 мг одночасно з лоразепамом у дозі 3 мг упродовж 8 днів посилення пригнічувальної дії лоразепаму на ЦНС виявлено не було.

*Діти.* Дослідження взаємодії з іншими лікарськими засобами проводилися тільки у дорослих. Очікується, що ступінь взаємодії з іншими лікарськими засобами та інші форми взаємодії будуть подібними у дітей віком від 12 до 17 років.

## **Особливості щодо застосування**

У пацієнтів з помірним або тяжким порушенням функції нирок одночасне застосування біластину з інгібіторами Р-глікопротеїну (кетоконазол, еритроміцин, циклоспорин, ритонавір, дилтіазем тощо) може призводити до підвищення рівня біластину в плазмі крові, збільшуючи ризик його побічних реакцій. Тому пацієнтам із середнім або тяжким порушенням функції нирок слід уникати одночасного застосування біластину та інгібіторів Р-глікопротеїну.

*Застосування у період вагітності або годування груддю.*

*Вагітність.* Дані щодо застосування біластину вагітним жінкам відсутні або обмежені.

Дослідження на тваринах не виявили прямого або непрямого шкідливого впливу на репродуктивну функцію, пологи або постнатальний розвиток. З міркувань безпеки бажано уникати прийому лікарського засобу Білагіс під час вагітності.

*Годування груддю.* Дослідження щодо виділення біластину в грудне молоко людини не проводилися. Наявні фармакокінетичні дані показали, що у тварин біластин проникає в грудне молоко. Рішення про продовження/припинення годування груддю або припинення/утримання від терапії лікарським засобом Білагіс необхідно приймати, беручи до уваги користь грудного вигодовування для дитини і користь терапії біластином для матері.

*Фертильність.* Клінічні дані обмежені або відсутні. Дослідження на щурах не виявило жодного негативного впливу на фертильність.

*Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.*

Дослідження впливу біластину на здатність керувати автотранспортом продемонструвало, що у дорослих лікування біластином у дозі 20 мг не впливало на здатність керувати транспортними засобами. Однак пацієнтів слід інформувати про те, що в окремих випадках препарат може викликати сонливість і, таким чином, впливати на здатність керувати автотранспортом або працювати з іншими механізмами.

## **Спосіб застосування та дози**

### Дозування.

*Дорослі та діти (віком від 12 років).* 20 мг біластину (1 таблетка) 1 раз на добу для полегшення симптомів алергічного ринокон'юнктивіту (сезонного і цілорічного) та кропив'янки.

Таблетку слід приймати за 1 годину до або через 2 години після прийому їжі або фруктового соку (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

### *Особливі групи пацієнтів.*

*Пацієнти літнього віку.* Пацієнтам літнього віку коригувати дозу не потрібно (див. розділ «Фармакодинаміка» та «Фармакокінетика»).

*При порушенні функції нирок.* Пацієнтам з порушеннями функції нирок коригувати дозу не потрібно (див. розділ «Фармакокінетика»).

*При порушеннях функції печінки.* Досвід клінічного застосування препарату пацієнтам з порушеннями функції печінки відсутній. Оскільки біластин не піддається метаболізму та виводиться головним чином нирками, порушення функції печінки не повинно призводити до збільшення його системної дії до небезпечного рівня. Тому пацієнтам з порушеннями функції печінки коригувати дозу не потрібно (див. розділ «Фармакокінетика»).

*Діти.* Застосовувати біластин при алергічному ринокон'юнктивіті та кропив'янці дітям віком від 0 до 2 років недоцільно. Безпека і ефективність застосування дітям віком до 12 років на сьогодні не встановлені.

*Тривалість лікування.* Пацієнтам з алергічним ринітом лікарський засіб слід застосовувати тільки в період контакту з алергенами. Пацієнтам із сезонним алергічним ринітом лікування можна припинити після пом'якшення симптомів та поновити після їх повернення. Пацієнтам з цілорічним алергічним ринітом препарат можна безперервно застосовувати впродовж періоду контакту з алергенами. У пацієнтів з кропив'янкою тривалість лікування залежить від характеру та тривалості симптомів, а також від їх динаміки.

#### Спосіб застосування.

Для перорального застосування.

Таблетки слід запивати водою. Добову дозу рекомендується приймати за один прийом.

#### *Діти.*

Безпека та ефективність біластину для дітей віком до 12 років не підтверджені.

### **Передозування**

Інформація стосовно гострого передозування біластином була отримана в ході клінічних випробувань, проведених під час розробки та постмаркетингового спостереження. У клінічних дослідженнях після призначення дорослим здоровим добровольцям біластину в дозах, що перевищували терапевтичну в 10-11 разів (220 мг у вигляді одноразової дози або 200 мг на добу протягом 7 днів), частота виникнення побічних реакцій була вдвічі вищою, ніж на тлі застосування плацебо. До побічних реакцій, про які найчастіше повідомлялося, належали запаморочення, головний біль і нудота. Повідомлень про серйозні побічні реакції та значне подовження інтервалу QTc не було. Інформація, зібрана під час постмаркетингового спостереження, відповідає даним, отриманим упродовж клінічних випробувань.

У ретельному перехресному дослідженні інтервалів QT/QTc за участю 30 здорових дорослих добровольців критична оцінка впливу багаторазової дози біластину (100 мг × 4 дні) на реполяризацію шлуночків не виявила значного подовження інтервалу QTc.

У разі передозування рекомендується симптоматичне та підтримувальне лікування.

Специфічний антидот біластину невідомий.

## Побічні ефекти

У ході клінічних досліджень у пацієнтів, які страждали від алергічного ринокон'юнктивіту або хронічної ідіопатичної кропив'янки, побічні реакції при застосуванні біластину в дозі 20 мг виникали приблизно з тією ж частотою, що й при застосуванні плацебо (12,7 % і 2,8 %). Клінічні випробування II і III фази, проведені під час клінічної розробки, охоплювали 2525 пацієнтів, яких лікували різними дозами біластину, з них 1697 отримували біластин у дозі 20 мг. У цих дослідженнях 1362 пацієнти отримували плацебо. Пацієнти, які отримували біластин у дозі 20 мг за показанням алергічний ринокон'юнктивіт чи хронічна ідіопатична кропив'янка, найчастіше повідомляли про такі побічні реакції: головний біль, сонливість, запаморочення та втомлюваність. Ці побічні реакції виникали з частотою, порівнянною з частотою розвитку побічних реакцій у пацієнтів, які отримували плацебо.

Нижче в таблиці наведено побічні реакції, що, ймовірно, були пов'язані з біластином і відзначалися більш ніж у 0,1 % пацієнтів, які отримували біластин у дозі 20 мг під час клінічної розробки (N = 1697).

Частота виникнення побічних реакцій визначена таким чином: дуже часто ( $\geq 1/10$ ); часто ( $\geq 1/100 - < 1/10$ ); нечасто ( $\geq 1/1000 - < 1/100$ ); рідко ( $\geq 1/10000 - < 1/1000$ ); дуже рідко ( $< 1/10000$ ); невідомо (неможливо оцінити за доступними даними).

Реакції, що виникають рідко і дуже рідко, а також ті, частота яких невідома, не були внесені в таблицю.

Органи і системи органів		Біластин, 20 мг	Всі дози біластину
Частота	Побічна реакція	N = 1697	N = 2525



*Інфекції та паразитарні захворювання*

Нечасто	Герпес ротової порожнини	2 (0,12 %)	2 (0,08 %)
---------	--------------------------	------------	------------

*Розлади з боку обміну речовин та харчування*

Нечасто	Підвищений апетит	10 (0,59 %)	11 (0,44 %)
---------	-------------------	----------------	-------------

*Розлади з боку психіки*

Нечасто	Тривожність	6 (0,35 %)	8 (0,32 %)
---------	-------------	------------	------------

	Безсоння	2 (0,12 %)	4 (0,16 %)
--	----------	------------	------------

*Розлади з боку нервової системи*

Часто	Сонливість	52 (3,06 %)	82 (3,25 %)
-------	------------	----------------	-------------

	Головний біль	68 (4,01 %)	90 (3,56 %)
--	---------------	----------------	-------------

Нечасто	Запаморочення	14 (0,83 %)	23 (0,91 %)
---------	---------------	----------------	-------------

*Розлади з боку органів слуху та лабіринту*

Нечасто	Тинітус	2 (0,12 %)	2 (0,08 %)
---------	---------	------------	------------

	Вертиго	3 (0,18 %)	3 (0,12 %)
--	---------	------------	------------

*Розлади з боку серця*

Нечасто	Блокада правої ніжки пучка Гіса	4 (0,24 %)	5 (0,20 %)
	Синусова аритмія	5 (0,30 %)	5 (0,20 %)
	Подовження інтервалу QT на електрокардіограмі	9 (0,53 %)	10 (0,40 %)
	Інші відхилення показників ЕКГ від нормального рівня	7 (0,41 %)	11 (0,44 %)

*Розлади з боку органів дихання, грудної клітки та середостіння*

Нечасто	Задишка	2 (0,12 %)	2 (0,08 %)
	Неприємні відчуття у носі	2 (0,12 %)	2 (0,08 %)
	Сухість у носі	3 (0,18 %)	6 (0,24 %)

*Розлади з боку шлунково-кишкового тракту*

Нечасто	Біль у верхньому відділі живота	11 (0,65 %)	14 (0,55 %)
	Біль у животі	5 (0,30 %)	5 (0,20 %)
	Нудота	7 (0,41 %)	10 (0,40 %)
	Дискомфорт у животі	3 (0,18 %)	4 (0,16 %)
	Діарея	4 (0,24 %)	6 (0,24 %)

Сухість у роті	2 (0,12 %)	6 (0,24 %)	
Диспепсія	2 (0,12 %)	4 (0,16 %)	
Гастрит	4 (0,24 %)	4 (0,16 %)	
<i>Розлади з боку шкіри та підшкірно-жирової тканини</i>			
Нечасто	Свербіж	2 (0,12 %)	4 (0,16 %)
<i>Загальні розлади та реакції в місці введення</i>			
Нечасто	Втомлюваність	14 (0,83 %)	19 (0,75 %)
	Спрага	3 (0,18 %)	4 (0,16 %)
	Загострення вже наявних захворювань	2 (0,12 %)	2 (0,08 %)
	Гарячка	2 (0,12 %)	3 (0,12 %)
	Астенія	3 (0,18 %)	4 (0,16 %)
<i>Додаткові методи дослідження</i>			
Нечасто	Підвищення рівня гамма-глутамілтрансферази	7 (0,41 %)	8 (0,32 %)
	Підвищення рівня аланінамінотрансферази	5 (0,30 %)	5 (0,20 %)

Підвищення рівня аспартатамінотрансферази	3 (0,18 %)	3 (0,12 %)
Підвищення рівня креатиніну у крові	2 (0,12 %)	2 (0,08 %)
Підвищення рівня тригліцеридів у крові	2 (0,12 %)	2 (0,08 %)
Збільшення маси тіла	8 (0,47 %)	12 (0,48 %)

Частота невідома (неможливо оцінити на підставі наявних даних): у постмаркетинговий період спостерігалися посилене серцебиття, тахікардія, реакції гіперчутливості (такі як анафілаксія, ангіонабряк, задишка, висип, локалізований/місцевий набряк, еритема) та блювання.

*Опис окремих побічних реакцій.* Найбільш часто повідомлялося про дві побічні реакції, що виникали часто (сонливість і головний біль), та дві реакції, що виникали нечасто (запаморочення та стомлюваність). Вони спостерігались як у пацієнтів, які отримували біластин, так і в пацієнтів, які отримували плацебо. Частота сонливості становила відповідно 3,06 % проти 2,86 %; головного болю — 4,01 % і 3,38 %; запаморочення — 0,83 % і 0,59 %; стомлюваності — 0,83 % і 1,32 %.

Майже всі побічні реакції, описані вище, з однаковою частотою спостерігалися у пацієнтів, які приймали біластин в дозі 20 мг, і в пацієнтів, які отримували плацебо.

Інформація, зібрана впродовж постмаркетингового спостереження, підтвердила профіль безпеки, що спостерігався під час клінічної розробки.

*Діти.* Під час клінічної розробки частота, тип і тяжкість побічних реакцій у підлітків (12-17 років) були такими ж, як і у дорослих. Інформація, зібрана в цій

групі (підлітки) під час постмаркетингового спостереження, була підтверджена результатами клінічних випробувань.

*Повідомлення про підозрювані побічні реакції.* Повідомлення про підозрювані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу відіграють важливу роль. Це дає змогу продовжувати спостереження за співвідношенням користі і ризику застосування лікарського засобу. Працівники галузі охорони здоров'я повинні повідомляти про будь-які підозрювані побічні реакції.

### **Термін придатності**

3 роки з дати виготовлення in bulk.

Не застосовувати препарат після закінчення терміну придатності, зазначеного на упаковці.

### **Умови зберігання**

Зберігати в оригінальній упаковці. Спеціальні умови зберігання не потрібні. Зберігати у недоступному для дітей місці.

### **Упаковка**

По 10 таблеток у блістері. По 1 або 3 блістери у пачці.

### **Категорія відпуску**

За рецептом.

### **Виробник**

АТ «Фармак», Україна

(виробництво з продукції in bulk фірми-виробника Лабораторіос Нормон, С.А., Іспанія).