

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

НИКСАР[®]
(NIXAR[®])

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: овальні, двоопуклі таблетки білого кольору з насічкою для поділу, без тріщин на поверхні. Насічка призначена виключно для того, щоб розламати таблетку для полегшення проковтування, а не для ділення на рівні дози.

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 H₁-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, сльозотеча 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 свербіжу 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 будь-якого 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 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 (≥ 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.

Європейське агентство з лікарських засобів відстрочило зобов'язання надавати результати досліджень препарату Ніксар® усіх учасників педіатричної популяції при лікуванні алергічного ринокон'юнктивіту і кропив'янки (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

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 OAT2, 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, OAT1, OAT2 та NTCP, оскільки його здатність інгібувати P-gp, OATP2B1 та OAT1 незначна та 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 міжіндивідуальною варіабельністю.

Порушення функції нирок. Дослідження за участю пацієнтів з різним станом функції нирок показало, що у разі нормальної функції нирок (ШКФ > 80 мл/хв/1,73 м²) середня $AUC_{0-\infty}$ (\pm ст. відх.) становить 737,4 ($\pm 260,8$) нг•год/мл, за наявності порушень функції нирок легкого ступеня тяжкості (ШКФ = 50–80 мл/хв/1,73 м²) цей показник становить 967,4 ($\pm 140,2$) нг•год/мл, у разі порушень середнього ступеня тяжкості (ШКФ = 30–<50 мл/хв/1,73 м²) –

1384,2 (\pm 263,23) нг•год/мл, а у разі порушень тяжкого ступеня (ШКФ <30 мл/хв/ 1,73 м²) – 1708,5 (\pm 699,0) нг•год/мл.

У пацієнтів з нормальною функцією нирок середній (\pm ст. відх.) період напіввиведення біластину становив 9,3 год (\pm 2,8), у пацієнтів з порушеннями легкого ступеня тяжкості – 15,1 год (\pm 7,7), у пацієнтів з порушеннями середнього ступеня тяжкості – 10,5 год (\pm 2,3), а у пацієнтів з порушеннями тяжкого ступеня – 18,4 год (\pm 11,4). 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, так як для цього лікарського засобу вважається доречним екстраполяція даних, отриманих у дорослих.

Клінічні характеристики.

Показання.

Симптоматичне лікування алергічного ринокон'юнктивіту (сезонного та цілорічного) та кропив'янки.

Протипоказання.

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

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

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

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 AUC 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 P-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 P-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 та біластину в дозі 20 мг психомоторні функції знаходилися на тому ж рівні, що й після одночасного застосування алкоголю та 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 застосування.

У пацієнтів з помірним або тяжким порушенням функції нирок одночасне застосування біластину з інгібіторами Р-глікопротеїну (кетоконазол, еритроміцин, циклоспорин, ритонавір або дилтіазем тощо) може призводити до підвищення рівня біластину в плазмі крові та, отже, до збільшення ризику 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 Ніксар[®] 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 Ніксар[®] необхідно приймати, беручи до уваги користь грудного вигодовування для дитини та 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. Застосування біластину 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 препарат слід застосовувати тільки в період контакту з алергенами. Пацієнтам з сезонним алергічним ринітом лікування можна припинити після пом'якшення симптомів та поновлювати 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 підтримуюче лікування.

Специфічний антидот біластину невідомий.

Побічні реакції.

Загальний профіль безпеки.

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, зіставною з частотою розвитку побічних реакцій у пацієнтів, які отримували плацебо.

Таблиця з даними про побічні реакції. 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 N = 1697	Всі дози біластину N = 2525
Частота	Побічна реакція		
<i>Інфекції та паразитарні захворювання</i>			
Нечасто	Герпес ротової порожнини	2 (0,12 %)	2 (0,08 %)
<i>Розлади з боку обміну речовин та харчування</i>			
Нечасто	Підвищений апетит	10 (0,59 %)	11 (0,44 %)
<i>Розлади з боку психіки</i>			
Нечасто	Тривожність	6 (0,35 %)	8 (0,32 %)
	Безсоння	2 (0,12 %)	4 (0,16 %)
<i>Розлади з боку нервової системи</i>			
Часто	Сонливість	52 (3,06 %)	82 (3,25 %)
	Головний біль	68 (4,01 %)	90 (3,56 %)
Нечасто	Запаморочення	14 (0,83 %)	23 (0,91 %)
<i>Розлади з боку органів слуху та лабіринту</i>			
Нечасто	Тіннітус	2 (0,12 %)	2 (0,08 %)
	Вертиго	3 (0,18 %)	3 (0,12 %)
<i>Розлади з боку серця</i>			
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 %)
<i>Розлади з боку органів дихання, грудної клітки та середостіння</i>			
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 %)
<i>Розлади з боку шлунково-кишкового тракту</i>			
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, та 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. Їх частота становила відповідно 3,06 % проти 2,86 % для сонливості; 4,01 % і 3,38 % для головного болю; 0,83 % і 0,59 % для запаморочення; 0,83 % і 1,32 % для стомлюваності.

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 даній 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 та ризику застосування лікарського засобу. Працівники галузі охорони здоров'я повинні повідомляти про будь-які підозрювані побічні реакції.

Термін придатності. 5 років.

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

Умови зберігання.

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

Упаковка.

По 10 таблеток у блістері; по 1 або по 2, або по 3, або по 5 блістерів у картонній коробці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

Менаріні-Фон Хейден ГмбХ

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Лейпцігер штрассе 7-13, 01097 Дрезден, Німеччина.

Виробник.

А. Менаріні Мануфактурінг Логістікс енд Сервісес С.р.Л.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Via Кампо ді Піле, 67100 Л Аквіла (АК), Італія.

Заявник.

Менаріні Інтернешонал Оперейшонс Люксембург С.А.

Місцезнаходження заявника.

1, Авеню де ла Гар, Л-1611 Люксембург, Люксембург.

Дата останнього перегляду. 21.08.2019.