ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

НІКСАР®

(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 (довжина 10 мм, ширина 5 мм) без ліній або 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.

Механізм дії. 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.

Клінічна ефективність і безпека. 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 свербежу та зменшенні кількості і розміру пухирів, а також дискомфорту, викликаного кропив'янкою. У пацієнтів спостерігалося покращення сну та якості життя.

У клінічних дослідженнях біластину клінічно значущого подовження інтервалу QT_C або будь-якого іншого впливу на серцево-судинну систему не спостерігалося, 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 (P-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 підлітків отримували біластин під час клінічних досліджень (81 – в подвійно сліпих дослідженнях алергічного ринокон'юнктивіту), решта 116 підлітків були рандомізовані в групи, які отримували активні препарати порівняння або плацебо. Відмінностей в ефективності та безпеці між дорослими і підлітками не спостерігалося.

Згідно з рекомендаціями доведена ефективність у дорослих і підлітків може вважатися прийнятною для дітей з урахуванням того, що системний вплив 10 мг біластину у дітей віком від 6 до 11 років з масою тіла не менше 20 кг відповідає впливу у дорослих при прийомі 20 мг біластину (див. розділ «Фармакокінетика»). Екстраполяція даних, отриманих у дорослих і підлітків, вважається обґрунтованою для цього лікарського засобу, оскільки патофізіологія алергічного ринокон'юнктивіту і кропив'янки є однаковою в усіх вікових групах.

У 12-тижневому контрольованому клінічному дослідженні у дітей віком від 2 до 11 років (всього 509 дітей, з яких 260 отримували 10 мг біластину: 58 осіб були віком від 2 до < 6 років, 105 – віком від 6 до < 9 років і 97 – віком від 9 до < 12 років, а 249 дітей отримували плацебо: 58 осіб були віком від 2 до < 6 років, 95 – віком від 6 до < 9 років і 96 – віком від 9 до < 12 років) при застосуванні у рекомендованій педіатричній дозі 10 мг 1 раз на добу профіль безпеки біластину (n = 260) був аналогічний профілю безпеки при застосуванні плацебо (n = 249), побічні реакції спостерігалися у 5,8 % і 8,0 % пацієнтів, які приймали 10 мг біластину та плацебо відповідно. Прийом і 10 мг біластину, і плацебо призвів до незначного зменшення сонливості та седативного ефекту при оцінці за анкетою про якість педіатричного сну, статистично значуща різниця між групами лікування була відсутня. У дітей віком від 2 до 11 років після застосування 10 мг біластину на добу не було виявлено значущої різниці в QTc порівняно з

тими, хто застосовував плацебо. Спеціальна анкета про якість життя дітей з алергічним ринокон'юнктивітом або хронічною кропив'янкою продемонструвала загальне підвищення показників за 12 тижнів без статистично значущої різниці між групами учасників, які приймали біластин і плацебо. Всього в дослідженні брали участь 509 дітей, у тому числі 479 учасників з алергічним ринокон'юнктивітом і 30 учасників з діагностованою хронічною кропив'янкою. 260 дітей отримували біластин, 252 (96,9 %) – для лікування алергічного ринокон'юнктивіту і 8 (3,1 %) – для лікування хронічної кропив'янки. Аналогічно 249 дітей отримували плацебо: 227 (91,2 %) – для лікування алергічного ринокон'юнктивіту і 22 (8,8 %) – для лікування хронічної кропив'янки.

Європейське агентство з лікарських засобів відмовилося від зобов'язання надавати результати досліджень біластину в усіх учасників педіатричної популяції віком до 2 років (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 спостерігалося. Середній показник біодоступності біластину при пероральному застосуванні становить 61 %.

Розподіл. Дослідження *in vitro* та *in vivo* показали, що біластин є субстратом P-gp (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 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 ці результати вказують на те, що інгібування біластином білків-переносників, що знаходяться в слизовій оболонці кишечнику (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 дорослих добровольців, після одноразового застосування ^{14}C-біластину в дозі 20 мг майже 95 % прийнятої дози виявлялися в сечі та калі (28,3 % та 66,5 % відповідно) 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 години.

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 м^2) середня $AUC_{0-¥}$ (± ст. відх.) становить 737,4 (± 260,8) нг•год/мл, за наявності порушень функції нирок легкого ступеня тяжкості (ШКФ: 50–80 мл/хв/1,73 м^2) цей показник становить 967,4 (± 140,2) нг•год/мл,

у разі порушень середнього ступеня тяжкості (ШКФ: 30–<50 мл/хв/1,73 м^2) – 1384,2 (± 263,23) нг•год/мл, а у разі порушень тяжкого ступеня (ШКФ: <30 мл/хв/ 1,73 м^2) – 1708,5 (± 699,0) нг•год/мл.

У пацієнтів з нормальною функцією нирок середній (± ст. відх.) період напіввиведення біластину становив 9,3 години (± 2,8), у пацієнтів з порушеннями легкого ступеня тяжкості– 15,1 години (± 7,7), у пацієнтів з порушеннями середнього ступеня тяжкості – 10,5 години (± 2,3), а у пацієнтів з порушеннями тяжкого ступеня – 18,4 години (± 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.

Фармакокінетичні дані щодо дітей були отримані у фазі II фармакокінетичного дослідження, що охоплювало 31 дитину віком від 4 до 11 років з алергічним ринокон’юнктивітом або хронічною кропив’янкою, яка приймала 1 таблетку біластину, що диспергується в ротовій порожнині, по 10 мг 1 раз на добу. Аналіз фармакокінетичних даних щодо концентрації біластину в плазмі показав, що після прийому біластину у дозі 10 мг 1 раз на добу, рекомендованій для лікування педіатричних пацієнтів, його системний вплив відповідає впливу, що спостерігається у дорослих і підлітків після застосування препарату в дозі 20 мг, а середнє значення AUC у дітей віком від 6 до 11 років становить 1014 нг•год/мл. Ці результати були в основному нижчі максимального безпечного рівня, встановленого на основі даних про застосування препарату дорослим у дозі 80 мг 1 раз на добу відповідно до профілю безпеки лікарського засобу. Ці результати підтвердили, що доза біластину 10 мг для перорального прийому 1 раз на добу є обґрунтованою терапевтичною дозою для педіатричних пацієнтів віком від 6 до 11 років з масою тіла не менше 20 кг.

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.

Дослідження взаємодії були проведені тільки за участю дорослих і наведені нижче.

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 (наприклад ритонавір або рифампіцин), також можуть зменшувати концентрацію біластину в плазмі.

Взаємодія з кетоконазолом або еритроміцином. У разі одночасного прийому 20 мг біластину один раз на добу і 400 мг кетоконазолу один раз на добу або 500 мг еритроміцину тричі на добу 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 кишечнику, 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 P-gp (наприклад циклоспорин), також можуть збільшувати концентрацію біластину в плазмі.

Взаємодія з дилтіаземом. У разі одночасного прийому 20 мг біластину один раз на добу і 60 мг дилтіазему один раз на добу 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 кишечнику; на профіль безпеки біластину цей ефект, ймовірно, не впливає.

Взаємодія з етиловим спиртом. Після одночасного застосування алкоголю та біластину в дозі 20 мг один раз на добу 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 один раз на добу одночасно з лоразепамом у дозі 3 мг один раз на добу упродовж 8 днів посилення пригнічувальної дії лоразепаму на ЦНС виявлено не було.

Діти. Дослідження взаємодії з іншими лікарськими засобами проводилися тільки у дорослих. Оскільки відсутній клінічний досвід щодо взаємодії біластину з іншими лікарськими засобами, їжею або фруктовими соками у разі застосування дітям, при призначенні біластину педіатричним пацієнтам слід наразі враховувати результати досліджень взаємодії, отримані у дорослих. Клінічні дані, на підставі яких можна було б зробити висновок стосовно того, чи впливають обумовлені взаємодіями зміни AUC або C_{max} на профіль безпеки біластину у дітей, відсутні.

Особливості застосування.

Діти. Ефективність і безпека застосування біластину дітям віком до 2 років не встановлені, а досвід клінічного застосування дітям віком від 2 до 5 років невеликий, тому біластин не слід призначати цим віковим групам.

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 ефектів. Тому пацієнтам із середнім або тяжким порушенням функції нирок слід уникати одночасного застосування біластину та інгібіторів Р-глікопротеїну.

Повідомлялося про випадки подовження інтервалу QT на електрокардіограмі у пацієнтів, які застосовували біластин (див. розділи «Побічні реакції», «Передозування» та «Фармакологічні властивості»). Припускається, що лікарські засоби, які спричиняють подовження QT/QTc, збільшують ризик піруетної шлуночкової тахікардії.

Тому слід з обережністю призначати біластин пацієнтам з підвищеним ризиком подовження інтервалу QT/QTc. Це стосується пацієнтів із серцевими аритміями в анамнезі; пацієнтів з гіпокаліємією, гіпомагніємією, гіпокальціємією; пацієнтів з підтвердженим подовженням інтервалу QT або значною брадикардією; пацієнтів, які одночасно застосовують інші лікарські засоби, що асоціюються з подовженням QT/QTc.

Цей лікарський засіб містить менше 1 ммоль (23 мг) натрію на таблетку, тобто практично вільний від натрію.

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, оскільки індивідуальна реакція на лікарський засіб може варіювати, пацієнтам слід рекомендувати утримуватися від керування автотранспортом або

роботи з іншими механізмами доти, доки вони не з’ясують власну відповідь на біластин.

Спосіб застосування та дози.

Дозування.

Дорослим та дітям (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»).

Тривалість лікування. Пацієнтам з алергічним ринокон’юнктивітом 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 разі кропив’янки тривалість лікування залежить від характеру та тривалості симптомів, а також від їх динаміки.

Особливі групи пацієнтів.

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

Порушення функції нирок. Дослідження, проведені за участю дорослих з груп особливого ризику (пацієнти з порушенням функції нирок), показали, що необхідності коригувати дозу біластину для дорослих немає (див. розділ «Фармакокінетика»).

Порушення функції печінки. Досвід клінічного застосування дорослим пацієнтам з порушенням функції печінки відсутній. Однак, оскільки біластин не метаболізується і виводиться з сечею та калом у незміненому вигляді, порушення функції печінки не повинно призводити до збільшення його системної дії до небезпечного рівня у дорослих пацієнтів. Тому дорослим пацієнтам з порушенням функції печінки коригувати дозу не потрібно (див. розділ «Фармакокінетика»).

Діти.

- Діти віком від 6 до 11 років з масою тіла не менше 20 кг.

Цій групі пацієнтів можна призначати біластин, таблетки, що диспергуються в ротовій порожнині, по 10 мг, а також біластин, розчин оральний, 2,5 мг/мл.

- Діти віком до 6 років з масою тіла до 20 кг.

Наявні на сьогодні дані описано в розділах «Особливості застосування», «Побічні реакції», «Фармакодинаміка» та «Фармакокінетика», але рекомендації стосовно дозування не можуть бути надані. Тому біластин не слід застосовувати цій віковій групі.

Безпека й ефективність застосування біластину дітям з порушенням функції нирок або печінки не встановлені.

Спосіб застосування.

Для перорального застосування.

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

Діти.

Лікарський засіб у дозуванні діючої речовини біластин 20 мг призначений для застосування дітям віком від 12 років.

Передозування.

Інформація стосовно гострого передозування біластином була отримана в ході клінічних випробувань, проведених під час розробки та постмаркетингового спостереження. У клінічних дослідженнях після призначення 26 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 QT_C не було. Інформація, зібрана під час постмаркетингового спостереження, відповідає даним, отриманим упродовж клінічних випробувань.

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

Дані щодо передозування у дітей відсутні. У разі передозування рекомендується симптоматичне та підтримуюче лікування.

Специфічний антидот біластину невідомий.

Побічні реакції.

Загальний профіль безпеки у дорослих пацієнтів і пацієнтів підліткового віку. У ході клінічних досліджень у дорослих пацієнтів і пацієнтів підліткового віку, 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 % проти 12,8 %). Клінічні випробування II і III фази, проведені під час клінічної розробки, охоплювали 2525 дорослих пацієнтів і пацієнтів підліткового віку, 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 у дорослих пацієнтів і пацієнтів підліткового віку.
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 (≥ 1/10); часто (≥ 1/100 – < 1/10); нечасто (≥ 1/1000 – < 1/100); рідко (≥ 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**	**Плацебо N = 1362**
Частота	**Побічна реакція**			
Інфекції та паразитарні захворювання				
Нечасто	Герпес ротової порожнини	2 (0,12 %)	2 (0,08 %)	0 (0,0 %)
Розлади з боку обміну речовин та харчування				
Нечасто	Підвищений апетит	10 (0,59 %)	11 (0,44 %)	7 (0,51 %)
Розлади з боку психіки				
Нечасто	Тривожність	6 (0,35 %)	8 (0,32 %)	0 (0,0 %)
	Безсоння	2 (0,12 %)	4 (0,16 %)	0 (0,0 %)
Розлади з боку нервової системи				
Часто	Сонливість	52 (3,06 %)	82 (3,25 %)	39 (2,86 %)
	Головний біль	68 (4,01 %)	90 (3,56 %)	46 (3,38 %)
Нечасто	Запаморочення	14 (0,83 %)	23 (0,91 %)	8 (0,59 %)
Розлади з боку органів слуху та лабіринту				
Нечасто	Тіннітус	2 (0,12 %)	2 (0,08 %)	0 (0,0 %)
	Вертиго	3 (0,18 %)	3 (0,12 %)	0 (0,0 %)
Розлади з боку серця				
Нечасто	Блокада правої ніжки пучка Гіса	4 (0,24 %)	5 (0,20 %)	3 (0,22 %)
	Синусова аритмія	5 (0,30 %)	5 (0,20 %)	1 (0,07 %)
	Подовження інтервалу QT на електрокардіограмі*	9 (0,53 %)	10 (0,40 %)	5 (0,37 %)
	Інші відхилення показників ЕКГ від нормального рівня	7 (0,41 %)	11 (0,44 %)	2 (0,15 %)
Розлади з боку органів дихання, грудної клітки та середостіння				
Нечасто	Задишка	2 (0,12 %)	2 (0,08 %)	0 (0,0 %)
	Неприємні відчуття у носі	2 (0,12 %)	2 (0,08 %)	0 (0,0 %)
	Сухість у носі	3 (0,18 %)	6 (0,24 %)	4 (0,29 %)
Розлади з боку шлунково-кишкового тракту				

Нечасто	Біль у верхньому відділі живота	11 (0,65 %)	14 (0,55 %)	6 (0,44 %)
	Біль у животі	5 (0.30 %)	5 (0,20 %)	4 (0,29 %)
	Нудота	7 (0,41 %)	10 (0,40 %)	14 (1,03 %)
	Дискомфорт у животі	3 (0,18 %)	4 (0,16 %)	0 (0,0 %)
	Діарея	4 (0,24 %)	6 (0,24 %)	3 (0,22 %)
	Сухість у роті	2 (0,12 %)	6 (0,24 %)	5 (0,37 %)
	Диспепсія	2 (0,12 %)	4 (0,16 %)	4 (0,29 %)
	Гастрит	4 (0,24 %)	4 (0,16 %)	0 (0,0 %)
Розлади з боку шкіри та підшкірно-жирової тканини				
Нечасто	Свербіж	2 (0,12 %)	4 (0,16 %)	2 (0,15 %)
Загальні розлади та реакції в місці введення				
Нечасто	Втомлюваність	14 (0,83 %)	19 (0,75 %)	18 (1,32 %)
	Спрага	3 (0,18 %)	4 (0,16 %)	1 (0,07 %)
	Загострення вже наявних захворювань	2 (0,12 %)	2 (0,08 %)	1 (0,07 %)
	Гарячка	2 (0,12 %)	3 (0,12 %)	1 (0,07 %)
	Астенія	3 (0,18 %)	4 (0,16 %)	5 (0,37 %)
Додаткові методи дослідження				
Нечасто	Підвищення рівня гамма-глутамілтрансферази	7 (0,41 %)	8 (0,32 %)	2 (0,15 %)
	Підвищення рівня аланінамінотрансферази	5 (0,30 %)	5 (0,20 %)	3 (0,22 %)
	Підвищення рівня аспартатамінотрансферази	3 (0,18 %)	3 (0,12 %)	3 (0,22 %)
	Підвищення рівня креатиніну у крові	2 (0,12 %)	2 (0,08 %)	0 (0,0 %)
	Підвищення рівня тригліцеридів у крові	2 (0,12 %)	2 (0,08 %)	3 (0,22 %)
	Збільшення маси тіла	8 (0,47 %)	12 (0,48 %)	2 (0,15 %)

* У післяреєстраційний період також повідомлялося про випадки подовження інтервалу QT на електрокардіограмі.

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 у дорослих пацієнтів і пацієнтів підліткового віку. Сонливість, головний біль, запаморочення та стомлюваність спостерігались як у пацієнтів, які отримували біластин у дозі 20 мг, так і в пацієнтів, які отримували плацебо. Частота повідомлень була 3,06 % проти 2,86 % для сонливості; 4,01 % проти 3,38 % для головного болю; 0,83 % проти 0,59 % для запаморочення; 0,83 % проти 1,32 % для стомлюваності.

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

Загальний профіль безпеки у дітей. 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.

Відсоток дітей (2–11 років), у яких спостерігалися побічні реакції після лікування алергічного ринокон'юнктивіту або хронічної ідіопатичної кропив'янки біластином у дозі 10 мг протягом 12-тижневого контрольованого клінічного дослідження, був порівнянний з відсотком пацієнтів, які отримували плацебо (68,5 % проти 67,5 %).

Відповідні побічні реакції, що найчастіше відмічалися у 291 дитини (2–11 років), яка отримувала біластин (у формі таблеток, що диспергуються в ротовій порожнині) в ході клінічних випробувань ([#]260 дітей отримували препарат у клінічному дослідженні безпеки, 31 дитина – у дослідженні фармакокінетики), включали головний біль, алергічний кон'юнктивіт, риніт і біль у животі. Ці ж побічні реакції відзначалися з порівнянною частотою у 249 пацієнтів, які отримували плацебо.

Таблиця з даними про побічні реакції у дітей. Нижче в таблиці наведено побічні реакції, що, вірогідно, були пов'язані з біластином та відзначалися більш ніж у 0,1 % дітей (2–11 років), які отримували біластин під час клінічної розробки.

Частота виникнення побічних реакцій розподіляється таким чином: дуже часто (≥ 1/10); часто (≥ 1/100 – < 1/10); нечасто (≥ 1/1000 – < 1/100); рідко (≥ 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, 10 мг (n = 291)** [#]	**Плацебо (n = 249)**
Частота	**Побічна реакція**		
Інфекційні та паразитарні захворювання			
Часто	Риніт	3 (1,0 %)	3 (1,2 %)
Розлади з боку нервової системи			
Часто	Головний біль	6 (2,1 %)	3 (1,2 %)
Нечасто	Запаморочення	1 (0,3 %)	0 (0,0 %)
	Втрата свідомості	1 (0,3%)	0 (0,0 %)
Розлади з боку органів зору			
Часто	Алергічний кон'юнктивіт	4 (1,4 %)	5 (2,0 %)
Нечасто	Подразнення очей	1 (0,3 %)	0 (0,0 %)
Розлади з боку шлунково-кишкового тракту			
Часто	Біль у животі/біль у верхньому відділі живота	3 (1,0 %)	3 (1,2 %)
Нечасто	Діарея	2 (0,7 %)	0 (0,0 %)
	Нудота	1 (0,3 %)	0 (0,0 %)
	Набряк губ	1 (0,3 %)	0 (0,0 %)
Розлади з боку шкіри та підшкірних тканин			
Нечасто	Екзема	1 (0,3 %)	0 (0,0 %)
	Кропив'янка	2 (0,7 %)	2 (0,8 %)
Загальні розлади та реакції в місці введення			
Нечасто	Втомлюваність	2 (0,7 %)	0 (0,0 %)

[#]260 дітей отримували препарат в ході клінічних досліджень безпеки, 31 дитина отримувала препарат в ході фармакокінетичних досліджень

Опис окремих побічних реакцій у дітей. Головний біль, біль у животі, алергічний кон'юнктивіт і риніт спостерігалися як у дітей, яких лікували біластином у дозі 10 мг, так і в дітей, які отримували плацебо. Частота, що відзначалася: 2,1 % проти 1,2 % для головного болю; 1,0 % проти 1,2 % для болю в животі; 1,4 % проти 2,0 % для алергічного кон'юнктивіту і 1,0 % проти 1,2 % для риніту.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції. Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їх законним представникам слід повідомляти про всі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через Автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: https://aisf.dec.gov.ua або через веб-сайт компанії https://www.berlin-chemie.ua.

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.

Без рецепта.

Виробник.

Менаріні-Фон Хейден ГмбХ.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Лейпцігер штрасе 7-13, 01097 Дрезден, Німеччина.

Виробник.

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

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Віа 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.