

## 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<sub>1</sub>-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, 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 QT<sub>c</sub> 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-гр), 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 ( $\geq 65$  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 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 спостерігалось.

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 анкету 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 QT<sub>c</sub> 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 спостерігалось. 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 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, OAT3, OAT1, OAT3, OAT1, OAT3, OAT1, OAT3, OAT1, OAT3 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 ці результати 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 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<sup>2</sup>) 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 м<sup>2</sup>) цей показник становить 967,4 ( $\pm$  140,2) нг•год/мл,

у разі порушень середнього ступеня тяжкості (ШКФ: 30-<50 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>) - 1384,2 (± 263,23) нг•год/мл, а у разі порушень важкого ступеня (ШКФ: <30 мл/хв/ 1,73 м<sup>2</sup>) - 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 важкого 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 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 (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 кишечника; 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.

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.***

*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»).

*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<sub>c</sub> не було. Інформація, зібрана під час постмаркетингового спостереження, відповідає даним, отриманим упродовж клінічних випробувань.

У ретельному перехресному дослідженні інтервалів QT/QT<sub>c</sub> 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<sub>c</sub>.

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 ( $\geq 1/10$ ); 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	Плацебо N = 1362
Частота	Побічна реакція			
<i>Інфекції та паразитарні захворювання</i>				
Нечасто	Герпес ротової порожнини	2 (0,12 %)	2 (0,08 %)	0 (0,0 %)
<i>Розлади з боку обміну речовин та харчування</i>				
Нечасто	Підвищений апетит	10 (0,59 %)	11 (0,44 %)	7 (0,51 %)
<i>Розлади з боку психіки</i>				
Нечасто	Тривожність	6 (0,35 %)	8 (0,32 %)	0 (0,0 %)
	Безсоння	2 (0,12 %)	4 (0,16 %)	0 (0,0 %)
<i>Розлади з боку нервової системи</i>				
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 %)
<i>Розлади з боку органів слуху та лабіринту</i>				
Нечасто	Тіннітус	2 (0,12 %)	2 (0,08 %)	0 (0,0 %)
	Вертиго	3 (0,18 %)	3 (0,12 %)	0 (0,0 %)
<i>Розлади з боку серця</i>				
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 %)
<i>Розлади з боку органів дихання, грудної клітки та середостіння</i>				
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 %)
<i>Розлади з боку шлунково-кишкового тракту</i>				
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 %)
<i>Розлади з боку шкіри та підшкірно-жирової тканини</i>				
Нечасто	Свербіж	2 (0,12 %)	4 (0,16 %)	2 (0,15 %)
<i>Загальні розлади та реакції в місці введення</i>				
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 %)
<i>Додаткові методи дослідження</i>				

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 %)

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 ( $\geq 1/10$ ); 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.

<b>Органи і системи органів</b>		<b>Біластин, 10 мг (n = 291) #</b>	<b>Плацебо (n = 249)</b>
<b>Частота</b>	<b>Побічна реакція</b>		
<i>Інфекційні та паразитарні захворювання</i>			
Часто	Риніт	3 (1,0 %)	3 (1,2 %)
<i>Розлади з боку нервової системи</i>			
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 %)
<i>Розлади з боку органів зору</i>			
Часто	Алергічний кон'юнктивіт	4 (1,4 %)	5 (2,0 %)
Нечасто	Подразнення очей	1 (0,3 %)	0 (0,0 %)
<i>Розлади з боку шлунково-кишкового тракту</i>			
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 %)
<i>Розлади з боку шкіри та підшкірних тканин</i>			
Нечасто	Екзема	1 (0,3 %)	0 (0,0 %)
	Кропив'янка	2 (0,7 %)	2 (0,8 %)
<i>Загальні розлади та реакції в місці введення</i>			
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.**

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.**

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.