ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

НІКСАР® 10 МГ

(NIXAR® 10 MG)

Склад:

діюча речовина: біластин;

1 таблетка, що диспергується в ротовій порожнині, містить біластину 10 мг;

допоміжні речовини: маніт, натрію кроскармелоза, натрію стеарилфумарат, сахаралоза (Е 955), ароматизатор зі смаком червоного винограду (основні компоненти: гуміарабік, етилбутират, триацетин, метилантранілат, етанол, D-лімонен, ліналоол).

Лікарська форма. Таблетки, що диспергуються в ротовій порожнині.

Основні фізико-хімічні властивості: круглі, злегка двоопуклі білі таблетки діаметром 8 мм.

Фармакотерапевтична група.

Антигістамінні засоби для системного застосування. Інші антигістамінні засоби для системного застосування. 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 шкірних реакцій з пухирями та почервонінням, спричинених гістаміном.

Клінічна ефективність. Ефективність біластину була досліджена у дорослих і підлітків. 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 2 до 11 років з масою тіла не менше 15 кг відповідає впливу у дорослих при прийомі 20 мг біластину (див. розділ «Фармакокінетика»). Екстраполяція даних, отриманих у дорослих і підлітків, вважається обґрунтованою для даного лікарського засобу, оскільки патофізіологія алергічного

ринокон’юнктивіту і кропив’янки є однаковою у всіх вікових групах.

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 для полегшення 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 для послаблення інтенсивності свербежу та зменшення 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 QTc 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-гп, такими як кетоконазол (24 учасники) і еритроміцин (24 учасники). Крім того, було проведено ретельне дослідження QT за участю 30 добровольців.

У контрольованих клінічних дослідженнях у 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 чинив впливу на психомоторні показники у клінічних дослідженнях і не впливав 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.

Клінічна безпека. 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 віком від 2 до < 6 років, 105 віком від 6 до < 9 років і 97 від 9 до < 12 років, а 249 дітей отримували плацебо: 58 віком від 2 до < 6 років, 95 віком від 6 до < 9 років і 96 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.

Педіатрична популяція. Європейське агентство з лікарських засобів відмовилося від

зобов’язання подавати результати досліджень біластину у всіх учасників педіатричної популяції віком до 2 років (див. розділ «Спосіб застосування та дози», інформація щодо застосування дітям).

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 Р-гп (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»: «Взаємодія з кетоконазолом або еритроміцином» та «Взаємодія з дилтіаземом») та OATP (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»: «Взаємодія з грейпфрутовим соком»). При застосуванні у терапевтичних дозах 84–90 % біластину зв’язується з білками плазми.

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 20 мг ^{14}C-біластину 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 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. Ефекти біластину у разі порушення функції нирок було досліджено у дорослих осіб.

У дослідженні за участю пацієнтів з порушенням функції нирок середнє значення $AUC_{0-¥}$ (СВ) збільшилось із 737,4 (± 260,8) нг•год/мл в осіб з нормальною функцією нирок (ШКФ: > 80 мл/хв/1,73 м^2) до 967,4 (± 140,2) нг•год/мл у пацієнтів з порушенням легкого ступеня тяжкості (ШКФ: 50–80 мл/хв/1,73 м^2), 1384,2 (± 263,23) нг•год/мл у пацієнтів з порушенням середнього ступеня тяжкості (ШКФ: 30–< 50 мл/хв/1,73 м^2) і 1708,5 (± 699,0) нг•год/мл у пацієнтів з порушенням тяжкого ступеня (ШКФ: < 30 мл/хв/1,73 м^2). В осіб з нормальною функцією нирок середнє значення періоду напіввиведення біластину (СВ) становило 9,3 год (± 2,8), у пацієнтів з порушенням легкого ступеня тяжкості – 15,1 год (± 7,7), у пацієнтів з порушенням середнього ступеня тяжкості – 10,5 год (± 2,3), а у пацієнтів з порушенням тяжкого ступеня – 18,4 год (± 11,4). У всіх пацієнтів через 48–72 год після прийому біластин в сечі майже не виявлявся. Ці зміни фармакокінетики не повинні мати клінічно значущого впливу на безпеку біластину, оскільки рівень біластину у плазмі у пацієнтів з порушенням функції нирок залишається 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.

Педіатрична популяція. Фармакокінетичні дані щодо дітей були отримані на основі двох досліджень, що охоплювали 66 дітей віком від 2 до 11 років з алергічним ринокон'юнктивітом або хронічною кропив'янкою, які приймали 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 був у межах діапазону, що спостерігається у дорослих і підлітків після застосування препарату в дозі 20 мг, а діапазон значень AUC у дітей віком від 2 до 11 років становить (95% ДІ) 511,5-1450 нг•год/мл. Ці результати були в основному нижче 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 2 до 11 років з масою тіла не менше 15 кг.

Доклінічні дані безпеки.

Доклінічні дані, отримані в ході стандартних досліджень фармакологічної безпеки, токсичності при повторному застосуванні, генотоксичності та канцерогенного потенціалу біластину, не виявили особливої небезпеки для людини.

У дослідженнях репродуктивної токсичності вплив біластину на плід (пре- і постімплантаційна загибель плода у щурів та неповна осифікація кісток черепа, сегмента груднини і кінцівок у кролів) спостерігався тільки при застосуванні в дозах, токсичних для матері. У разі застосування у дозах, що не спричиняють вираженої побічної дії (NOAEL), системний вплив значно перевищував (> 30 разів) системний вплив у людини після застосування в рекомендованій терапевтичній дозі.

У дослідженні, що стосується періоду лактації, біластин був виявлений у молоці годуючих щурів після введення одноразової пероральної дози (20 мг/кг). Концентрація біластину в молоці становила близько половини його концентрації в материнській плазмі. Значущість цих результатів для людини невідома.

У дослідженні фертильності у щурів пероральне введення біластину в дозі до 1000 мг/кг/добу не виявляло жодного впливу на жіночі та чоловічі репродуктивні органи. Індекси спарювання, фертильності та вагітності не змінювалися.

За даними дослідження розподілу у щурів, в якому концентрації препарату визначали за допомогою авторадіографії, біластин не накопичується в ЦНС.

Клінічні характеристики.

Показання.

Симптоматичне лікування алергічного ринокон'юнктивіту (сезонного та цілорічного) і кропив'янки. Лікарський засіб Ніксар® 10 мг показаний дітям віком від 2 до 11 років із масою тіла не менше 15 кг.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин, зазначених у розділі «Склад».

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Дослідження взаємодії були проведені тільки за участю дорослих.

Взаємодія з їжею. Їжа значно знижує пероральну біодоступність біластину, зокрема при прийомі у формі таблеток по 20 мг – на 30 %, а у формі таблеток, що диспергуються в ротовій порожнині, по 10 мг – на 20 %.

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 20 мг біластину 1 раз на добу і 400 мг кетоконазолу 1 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-гп 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-гп, такі як циклоспорин, також можуть збільшувати концентрацію біластину в плазмі.

Взаємодія з дилтіаземом. У разі одночасного прийому 20 мг біластину 1 раз на добу і 60 мг дилтіазему 1 раз на добу C_{max} біластину збільшувалася на 50 %. Подібний ефект можна пояснити взаємодією на рівні білків-переносників, що відповідають за виведення лікарських засобів із клітин кишечнику (див. розділ «Фармакокінетика»), але на профіль безпеки біластину він, імовірно, не впливає.

Взаємодія з алкоголем. Після одночасного застосування алкоголю та 20 мг біластину 1 раз на добу психомоторні функції були подібними до тих, що спостерігалися після прийому алкоголю та плацебо.

Взаємодія з лоразепамом. У разі застосування 20 мг біластину 1 раз на добу одночасно з 3 мг лоразепаму 1 раз на добу впродовж 8 днів посилення пригнічувальної дії лоразепаму на ЦНС виявлено не було.

Педіатрична популяція. У дітей дослідження взаємодії біластину у формі таблеток, що диспергуються в ротовій порожнині, не проводилися. Оскільки клінічний досвід взаємодії біластину у дітей з іншими лікарськими засобами, їжею або фруктовими соками відсутній, при призначенні біластину дітям 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.

Педіатрична популяція. Оскільки ефективність і безпека застосування біластину дітям віком до 2 років та з масою тіла менше 15 кг не встановлені, біластин не слід призначати дітям віком до 2 років чи з масою тіла менше 15 кг.

У пацієнтів з помірним або тяжким порушенням функції нирок одночасне застосування біластину з інгібіторами Р-глікопротеїну, такими, наприклад, як кетоконазол, еритроміцин, циклоспорин, ритонавір або дилтіазем, може призводити до підвищення рівня біластину в плазмі та, отже, до збільшення ризику виникнення побічних реакцій. Тому пацієнтам із помірним 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 0,0015 мг спирту (етанолу) в кожній таблетці, що диспергується в ротовій порожнині, тобто 1 мг / 100 г (0,001 % м/м). Кількість в одній таблетці, що диспергується в ротовій порожнині, вагою 150 мг еквівалентна 0,00004 мл пива або 0,00002 мл вина. Така мала кількість етанолу в цьому лікарському засобі не матиме жодних помітних ефектів.

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 прямих або непрямих шкідливих впливів на репродуктивну функцію, пологи або постнатальний розвиток (див. розділ «Доклінічні дані з безпеки»). З міркувань безпеки бажано уникати прийому лікарського засобу Ніксар® 10 мг під час вагітності.

Годування груддю. Дослідження щодо виділення біластину у грудне молоко людини не проводилися. Наявні фармакокінетичні дані показали, що у тварин біластин проникає в молоко (див. розділ «Доклінічні дані з безпеки»). Рішення про продовження/припинення годування груддю або припинення/утримання від терапії лікарським засобом Ніксар® 10 мг необхідно приймати, беручи до уваги користь грудного вигодовування для дитини та користь терапії біластином для матері.

Фертильність. Клінічні дані відсутні або обмежені. Дослідження на щурах не виявило жодного негативного впливу на фертильність (див. розділ «Доклінічні дані з безпеки»).

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

Дослідження, проведене за участю дорослих для оцінки впливу біластину на здатність керувати автотранспортом, продемонструвало, що лікування біластином у дозі 20 мг не впливало на керування 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.

Спосіб застосування.

Пероральне застосування.

Таблетку, що диспергується в ротовій порожнині, необхідно покласти в порожнину рота, де вона швидко диспергується у слині, тож її легко можна проковтнути.

Альтернативно таблетку, що диспергується в ротовій порожнині, можна диспергувати у воді перед застосуванням. Це настійно рекомендується дітям до 6 років, оскільки вони схильні до вдихання сторонніх предметів, зокрема таблеток. Грейпфрутовий сік або будь-які інші фруктові соки не слід використовувати для диспергування (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Дозування.

Педіатрична популяція.

Діти віком від 2 до 11 років з масою тіла не менше 15 кг.

10 мг біластину (1 таблетка, що диспергується в ротовій порожнині) 1 раз на добу для полегшення симптомів алергічного ринокон'юнктивіту (сезонного алергічного риніту і цілорічного алергічного риніту) і кропив'янки.

Таблетку, що диспергується в ротовій порожнині, слід застосовувати 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»).

Дорослі та підлітки (віком від 12 років) можуть застосовувати таблетки біластину по 20 мг.

Тривалість лікування.

При алергічному ринокон'юнктивіті лікування слід обмежити періодом впливу алергенів. У разі сезонного алергічного риніту лікування можна припинити після зникнення симптомів і відновити після їх повторної появи. У разі цілорічного алергічного риніту протягом періодів впливу алергенів пацієнтам можна запропонувати безперервне лікування. У разі кропив'янки курс лікування залежить від типу, тривалості та динаміки скарг.

Особливі групи пацієнтів.

Порушення функції нирок. Безпека й ефективність застосування біластину дітям з порушенням функції нирок не встановлені. 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. Безпека й ефективність застосування біластину дітям з порушенням функції печінки не встановлені. Досвід клінічного застосування пацієнтам з порушенням функції печінки відсутній як щодо дорослих, так і щодо педіатричних пацієнтів. 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.

Оскільки ефективність і безпека застосування біластину дітям віком до 2 років та з масою тіла менше 15 кг не встановлені, біластин не слід призначати дітям до 2 років чи масою тіла менше 15 кг.

Передозування.

Дані щодо передозування у дітей відсутні.

Інформація стосовно гострого передозування біластином була отримана в ході клінічних випробувань, проведених під час розробки за участю дорослих, 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 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 пацієнтів педіатричного профілю. Під час клінічної розробки частота, тип і тяжкість побічних реакцій у підлітків (віком від 12 до 17 років) були такими ж, як у дорослих. Інформація, зібрана в цій групі (підлітки) протягом постмаркетингового спостереження, підтвердила результати 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 328 дітей (2–11 років), які отримували біластин (у формі таблеток, що диспергуються в ротовій порожнині) в ході клінічних випробувань (#260 дітей отримували препарат у клінічному дослідженні безпеки, 68 дітей – 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 пацієнтів педіатричного профілю. 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 = 328)** [#]	**Плацебо (n = 249)**
Частота	**Побічна реакція**		
Інфекційні та паразитарні захворювання			
Нечасто	Риніт	3 (0,9 %)	3 (1,2 %)
Розлади з боку нервової системи			
Часто	Головний біль	6 (1,8 %)	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 (1,2 %)	5 (2,0 %)
Нечасто	Подразнення очей	1 (0,3 %)	0 (0,0 %)
Розлади з боку шлунково-кишкового тракту			
	Біль у животі/біль у верхньому відділі живота	3 (0,9 %)	3 (1,2 %)
	Діарея	2 (0,6 %)	0 (0,0 %)
Нечасто	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 (0,6 %)	2 (0,8 %)
Загальні розлади та реакції в місці введення			
Нечасто	Втомлюваність	3 (0,9 %)	0 (0,0 %)

#260 дітей отримували препарат в ході клінічних досліджень безпеки, 68 дітей отримували

препарат в ході фармакокінетичних досліджень

Опис окремих побічних реакцій у педіатричній популяції. 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: 1,8 % проти 1,2 % для головного болю; 0,9 % проти 1,2 % для болю в животі; 1,2 % проти 2,0 % для алергічного кон'юнктивіту і 0,9 % проти 1,2 % для риніту.

Загальний профіль безпеки у дорослих пацієнтів і пацієнтів підліткового віку. У клінічних дослідженнях у дорослих пацієнтів і пацієнтів підліткового віку, які страждали від алергічного ринокон'юнктивіту чи хронічної ідіопатичної кропив'янки, частота виникнення побічних реакцій на фоні лікування біластином у дозі 20 мг була зіставною з такою у пацієнтів, які отримували 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 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, 20 мг N = 1697**	**Всі дози біластину N = 2525**	**Плацебо N = 1362**
Частота	**Побічна реакція**			
Інфекційні 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 %)

Органи і системи органів		**Біластин, 20 мг N = 1697**	**Всі дози біластину N = 2525**	**Плацебо N = 1362**
Частота	**Побічна реакція**			
Розлади з боку органів слуху та лабіринту				
Нечасто	Шум у вухах	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 підшкірних тканин				
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 гама-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 за доступними даними). 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 і втомлюваність спостерігались як у пацієнтів, яких лікували біластином у дозі 20 мг, так і в пацієнтів, які отримували плацебо. Їхня частота становила відповідно 3,06 % проти 2,86 % для сонливості; 4,01 % проти 3,38 % для головного болю; 0,83 % проти 0,59 % для запаморочення і 0,83 % проти 1,32 % для стомлюваності.

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

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 їхнім законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через Автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: https://aisf.dec.gov.ua

Термін придатності.

5 років.

Умови зберігання.

Спеціальні умови зберігання не потрібні.

Упаковка.

По 10 таблеток у блістері; по 1 або по 3 блістери в картонній коробці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

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 (AK), Італія.

Заявник.

Менаріні Інтернешонал Оперейшонс Люксембург С.А.

Місцезнаходження заявника.

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