

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА
Никсар®

Регистрационный номер:

Торговое наименование: Никсар®

Международное непатентованное или группировочное наименование: биластин

Лекарственная форма: таблетки

Состав на одну таблетку:

Действующее вещество: биластин – 20,00 мг;

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая (тип PH - 102), карбоксиметилкрахмал натрия (тип А), кремния диоксид коллоидный, магния стеарат.

Описание: овальные, двояковыпуклые таблетки белого цвета с односторонней риской для деления.

Фармакотерапевтическая группа: противоаллергическое средство – H₁-гистаминовых рецепторов блокатор

Код АТХ: R06AX29

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Биластин – неседативное антигистаминное средство длительного действия, избирательно блокирует периферические H₁-рецепторы, не связывает мускариновые рецепторы.

Значимый терапевтический эффект наблюдается через 1 ч после приема препарата.

Антигистаминное действие биластина сохраняется в течение 24 ч.

В клинических исследованиях, проведенных у взрослых и подростков с аллергическим риноконъюнктивитом (сезонным и круглогодичным) при применении биластина в дозе 20 мг 1 раз в сутки в течение 14-28 дней отмечалось облегчение таких симптомов как чихание, ринорея, зуд и заложенность носа, ощущение зуда и жжения в глазах, слезотечение и покраснение глаз. Биластин эффективно контролировал симптомы в течение 24 ч.

В клинических исследованиях, проведенных у пациентов с хронической идиопатической крапивницей, при применении биластина в дозе 20 мг 1 раз в сутки в течение 28 дней отмечалось облегчение кожного зуда и уменьшение количества и размера волдырей, уменьшение дискомфорта, связанного с крапивницей; кроме того, у пациентов отмечалось улучшение сна и качества жизни.

В клинических исследованиях применение биластина не сопровождалось клинически значимым удлинением интервала QTc на ЭКГ или какими-либо другими кардиоваскулярными эффектами ни при применении в супратерапевтических дозах (200 мг один раз в день в течение 7 дней), ни при одновременном применении с ингибиторами Р-гликопротеина (кетоконазол, эритромицин); кроме того, было тщательно исследовано влияние препарата на интервал QT.

По данным клинических исследований при применении биластина в рекомендованной дозе 20 мг 1 раз в сутки профиль безопасности препарата в отношении центральной нервной системы и частота возникновения сонливости были сходны с таковыми у плацебо; при применении в дозах до 40 мг 1 раз в сутки биластин не оказывал влияния на психомоторные функции и на способность управлять автомобилем в стандартном тесте на вождение.

В клинических исследованиях II и III фазы эффективность и профиль безопасности применения препарата у пациентов пожилого возраста старше 65 лет не отличались от таковых у более молодых пациентов. В пострегистрационном клиническом исследовании не выявлено различий в профиле безопасности биластина при применении у взрослых и у пожилых пациентов.

Педиатрическая популяция

Подростки в возрасте 12-17 лет были включены в клинические исследования. Различий в эффективности и профиле безопасности препарата при применении у подростков и взрослых не отмечалось.

Фармакокинетика

Всасывание. После приема внутрь биластин быстро абсорбируется из желудочно-кишечного тракта. Время достижения максимальной концентрации в плазме крови (TC_{max}) составляет 1,3 ч. Кумуляции препарата не наблюдается. Среднее значение биодоступности биластина при приеме внутрь составляет 61%.

Распределение. В исследованиях *in vitro* и *in vivo* показано, что биластин является субстратом Р-гликопротеина (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами», «Взаимодействие с кетоконазолом, эритромицином и дилтиаземом») и белка-переносчика органических анионов ОАТР (см. раздел «Взаимодействие с другими

лекарственными средствами», «Взаимодействие с грейпфрутовым соком»). По всей видимости, биластин не является субстратом переносчика BCRP или почечных переносчиков OAT2, OAT1 и OAT3. Зарегистрировано слабое ингибирование биластином Р-гликопротеина, OATP2B1 и OAT1. На основании результатов исследований *in vitro*, в системной циркуляции не ожидается ингибирования биластином таких переносчиков, как Р-гликопротеин, MRP2, BCRP, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, OATP2B1, OAT1, OAT3, OAT1, OAT2, и NTCP. Согласно оценке, концентрация полумаксимального ингибирования ($IC_{50} > 300$ мкМ) биластином данных переносчиков значительно выше его расчетной клинической максимальной концентрации (C_{max}) в плазме крови, вследствие чего взаимодействие биластина с ними не имеет клинического значения. Основываясь на этих результатах, нельзя, однако, исключить ингибирования биластином белков-переносчиков в слизистой оболочке кишечника (например, Р-гликопротеина). При применении в терапевтических дозах связь биластина с белками плазмы крови составляет 84-90 %.

Метаболизм и выведение. По данным анализа с использованием метода баланса масс у здоровых взрослых добровольцев, после однократного применения ^{14}C -биластина в дозе 20 мг почти 95% от введенной дозы препарата было обнаружено в моче (28,3%) и кале (66,5%) в виде неизмененного биластина, из чего можно заключить, что в организме человека биластин метаболизируется в незначительной степени. Период полувыведения ($T_{1/2}$) биластина у здоровых добровольцев составляет в среднем 14,5 ч.

В исследованиях *in vitro* показано, что биластин не является индуктором или ингибитором изоферментов системы цитохрома P450.

В исследованном диапазоне доз (от 5 до 220 мг) биластин имеет линейную фармакокинетику с низкой индивидуальной вариабельностью.

У пациентов с почечной недостаточностью легкой степени тяжести (скорость клубочковой фильтрации (СКФ 50-80 мл/мин/1,73 м²), средней степени тяжести (СКФ 30-50 мл/мин/1,73 м²) и тяжелой степени тяжести (СКФ < 30 мл/мин/1,73 м²) скорость выведения замедляется, что может приводить к увеличению концентрации биластина в плазме крови. Не ожидается, что изменение этих фармакокинетических параметров может оказывать влияние на профиль безопасности биластина, так как концентрация биластина в плазме крови у пациентов с почечной недостаточностью остается в пределах безопасных значений.

Фармакокинетические данные, полученные у пациентов с печеночной недостаточностью, отсутствуют. В организме человека биластин не метаболизируется. Результаты клинического исследования у пациентов с почечной недостаточностью позволяют

предполагать, что почечная экскреция является основным путем элиминации биластина в отсутствие альтернативных путей выведения (в т.ч. печеночный, с желчью). Кроме того, на основании доклинических данных предполагается, что лишь незначительное количество неизмененного препарата будет выводиться с желчью. При печеночной недостаточности развитие клинически значимых изменений фармакокинетических параметров биластина маловероятно.

Данные о фармакокинетических параметрах биластина у лиц старше 65 лет ограничены. Статистически значимых различий фармакокинетических параметров биластина у пациентов пожилого возраста старше 65 лет по сравнению с таковыми у взрослых пациентов в возрасте от 18 до 35 лет не наблюдалось.

Данные о фармакокинетических параметрах биластина у подростков в возрасте 12-17 лет отсутствуют, поскольку для этой популяции возможна экстраполяция фармакокинетических данных, полученных у взрослых.

Показания к применению

- Симптоматическое лечение аллергического (сезонного и круглогодичного) риноконъюнктивита: для облегчения чихания, ринореи, зуда и заложенности носа, ощущения зуда и жжения в глазах, покраснения глаз, слезотечения.
- Симптоматическое лечение крапивницы: для уменьшения кожного зуда и сыпи.

Противопоказания

- повышенная чувствительность к биластину или вспомогательным компонентам препарата;
- возраст до 12 лет (эффективность и безопасность не установлены);
- беременность и период грудного вскармливания.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Применение препарата Никсар® во время беременности и в период грудного вскармливания противопоказано в связи с отсутствием или ограниченностью клинических данных о применении биластина у беременных и кормящих женщин.

Беременность

В исследованиях репродуктивной токсичности влияние биластина на плод (пре- и постимплантационная гибель плода у крыс, неполная оссификация костей черепа, стернебров и конечностей у кроликов) отмечалось только при применении биластина в дозах, токсичных для матери. Уровень системной экспозиции, возникающий при

применении биластина в максимальной дозе, не вызывающей наблюдаемого побочного действия у животных, значительно (более чем в 30 раз) превышал уровень системной экспозиции, возникающий при применении биластина в рекомендованной терапевтической дозе у человека.

Грудное вскармливание

Не изучалось, проникает ли биластин в грудное молоко у человека. По имеющимся фармакокинетическим данным биластин проникает в грудное молоко у животных. Биластин обнаруживался в молоке кормящих крыс после однократного перорального введения в дозе 20 мг/кг. Концентрация биластина в молоке составляла около половины его концентрации в материнской плазме крови. Значимость этих результатов для человека неизвестна. На время лечения препаратом Никсар® грудное вскармливание необходимо прекратить. При невозможности прекратить грудное вскармливание препарат Никсар® следует отменить. Данное решение должно приниматься врачом на основании тщательной оценки соотношения потенциальной пользы терапии для матери и риска отказа от грудного вскармливания для ребенка.

Фертильность

Клинические данные ограничены или отсутствуют. В исследовании на крысах отрицательного влияния биластина на фертильность выявлено не было. В исследовании фертильности у крыс биластин вводили животным перорально в дозах до 1000 мг/кг/сут; при этом влияния биластина на женские и мужские половые органы выявлено не было. Индексы спаривания, фертильности и беременности не менялись.

Способ применения и дозы

Внутрь.

Для лечения симптомов аллергического риноконъюнктивита и крапивницы рекомендуются следующие дозы препарата Никсар®:

Взрослые и дети старше 12 лет: по 1 таблетке препарата Никсар®, что соответствует 20 мг биластина, один раз в сутки.

Максимальная суточная доза биластина составляет 20 мг.

Таблетку принимают за 1 час до или через 2 часа после еды (или фруктового сока), запивая достаточным количеством воды. Риска на таблетке предназначена только для деления таблетки с целью облегчения проглатывания, но не для деления таблетки на две равные дозы. Рекомендуется принимать суточную дозу целиком за один прием.

При аллергическом риноконъюнктивите препарат Никсар® применяется в течение всего периода контакта с аллергенами. При сезонном аллергическом риноконъюнктивите

лечение может быть прекращено после исчезновения симптомов. При повторном появлении симптомов лечение можно возобновить. При круглогодичном аллергическом риноконъюнктивите лечение может продолжаться в течение периода контакта с аллергенами.

При крапивнице лечение препаратом Никсар® продолжают до исчезновения или облегчения симптомов.

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции печени

Клинический опыт применения биластина у взрослых пациентов с печеночной недостаточностью отсутствует. Однако, поскольку биластин не подвергается метаболизму и выводится в неизменном виде с мочой и калом, не ожидается, что нарушение функции печени у взрослых пациентов может увеличить его системную экспозицию выше безопасного уровня. Таким образом, у взрослых пациентов с нарушением функции печени коррекции дозы не требуется.

Пациенты с нарушением функции почек

По данным клинических исследований у взрослых пациентов из особых групп риска пациентам с нарушением функции почек коррекция дозы биластина не требуется.

Пожилые пациенты

У пациентов пожилого возраста коррекция дозы не требуется.

Пациенты педиатрического профиля

Препарат Никсар® противопоказан у детей младше 12 лет.

Побочное действие

Возможные побочные эффекты приведены ниже по нисходящей частоте возникновения случая: очень часто (> 1/10), часто (> 1/100, <1/10), нечасто (\geq 1/1000, <1/100), редко (\geq 1/10000, <1/1000), очень редко, включая отдельные сообщения (<1/10000), частота не установлена (по имеющимся данным оценка невозможна).

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

Нечасто: боль в верхних отделах живота, боль в животе, тошнота, неприятные ощущения в желудке, диарея, сухость слизистой оболочки полости рта, диспепсия, гастрит.

Частота не установлена: рвота.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Нечасто: кожный зуд.

Нарушения со стороны нервной системы

Часто: сонливость, головная боль;

Нечасто: головокружение.

Нарушения психики

Нечасто: тревожность, бессонница.

Нарушения обмена веществ

Нечасто: повышение аппетита.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения

Нечасто: шум в ушах, вертиго.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

Нечасто: одышка, сухость слизистой оболочки носа, неприятные ощущения в носу.

Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы

Нечасто: блокада правой ножки пучка Гиса, синусовая аритмия, удлинение интервала QT на электрокардиограмме, другие изменения на электрокардиограмме.

Частота не установлена: «ощущение сердцебиения», тахикардия.

Инфекционные и паразитарные заболевания

Нечасто: герпетическое поражение полости рта.

Общие расстройства и нарушения в месте введения

Нечасто: повышенная утомляемость, жажда, улучшение течения уже имеющегося заболевания, лихорадка, астения.

Лабораторные и инструментальные данные

Нечасто: увеличение концентрации гамма-глутамилтрансферазы, аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, креатинина, триглицеридов в плазме крови, увеличение массы тела.

В период постмаркетингового наблюдения сообщалось об ощущении сердцебиения, тахикардии, реакциях гиперчувствительности (таких как анафилаксия, ангионевротический отек, одышка, сыпь, локализованный отек/местный отек и эритема) и рвоте (частота не установлена (по имеющимся данным оценка невозможна)).

В клинических исследованиях у пациентов с аллергическим ринитом или хронической идиопатической крапивницей, получавших биластин в дозе 20 мг, общая частота возникновения нежелательных явлений была сопоставима с таковой у пациентов, получавших плацебо (12,7% и 12,8%, соответственно).

Наиболее часто встречающимися нежелательными реакциями у пациентов с аллергическим ринитом или хронической идиопатической крапивницей, получавших биластин в дозе 20 мг, были головная боль, сонливость, головокружение и повышенная утомляемость. Сонливость, головная боль, головокружение и повышенная утомляемость наблюдались у пациентов, получавших как биластин в дозе 20 мг, так и плацебо,

с соответствующей частотой (сонливость – 3,06% и 2,86%; головная боль – 4,01% и 3,38%; головокружение – 0,83% и 0,59%; повышенная утомляемость – 0,83% и 1,32%).

Данные, полученные в период постмаркетингового наблюдения, подтверждают профиль безопасности препарата, наблюдаемый в период клинической разработки.

Пациенты педиатрического профиля

Тип, частота и тяжесть побочных эффектов биластина у подростков в возрасте 12 - 17 лет были сопоставимы с таковыми у взрослых. Информация, полученная в этой популяции (подростки) в период постмаркетингового наблюдения, подтверждает профиль безопасности биластина, изученный в клинических исследованиях.

Для наблюдения за соотношением пользы и риска при применении лекарственного препарата необходимо сообщать о возникновении побочных эффектов. Если наблюдаются побочные эффекты, описанные выше, либо они наблюдаются в более выраженной степени, или если вы отметили любые другие побочные эффекты, то, пожалуйста, немедленно сообщите об этом вашему лечащему врачу. Работники здравоохранения должны сообщать о случаях возникновения побочных эффектов через национальную систему фармаконадзора.

Передозировка

Симптомы: информация об острой передозировке биластина получена в результате клинических исследований и постмаркетингового наблюдения. В клинических исследованиях после применения биластина у 26 взрослых здоровых добровольцев в дозах, превышающих терапевтическую в 10-11 раз (220 мг однократно или по 200 мг в день в течение 7 дней), побочные эффекты возникали в 2 раза чаще, чем при применении плацебо.

Наиболее частыми побочными реакциями были головокружение, головная боль и тошнота.

Серьезных побочных эффектов, в т.ч. значимого удлинения интервала QTc, отмечено не было. Информация, полученная в период пострегистрационного наблюдения, подтверждает результаты клинических исследований.

Оценка влияния многократного применения биластина (100 мг в день в течение 4 дней) на желудочковую реполяризацию (кроссоверное исследование интервала QT/QTc) у 30 здоровых добровольцев не выявила значимого удлинения интервала QTc.

Лечение: в случае передозировки рекомендована симптоматическая и поддерживающая терапия. Специфического антидота нет.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Взаимодействие с кетоконазолом или эритромицином: при одновременном применении биластина (20 мг один раз в сутки) с кетоконазолом (400 мг один раз в сутки) или эритромицином (500 мг три раза в сутки) площадь под кривой «концентрация-время» (AUC) биластина увеличивалась в 2 раза, а максимальная концентрация (C_{max}) – в 2-3 раза. Поскольку биластин является субстратом Р-гликопротеина и не метаболизируется, подобные изменения можно объяснить взаимодействием на уровне белков-переносчиков, отвечающих за выведение лекарственных препаратов из клеток кишечника. Эти изменения не оказывают влияния на профиль безопасности биластина, кетоконазола или эритромицина.

Взаимодействие с дилтиаземом: при одновременном применении биластина в дозе 20 мг и дилтиазема в дозе 60 мг C_{max} биластина увеличивалась на 50%. Подобные эффекты можно объяснить взаимодействием на уровне белков-переносчиков, отвечающих за выведение лекарственных препаратов из клеток кишечника; на профиль безопасности биластина этот эффект, по-видимому, влияния не оказывает.

Другие лекарственные средства, являющиеся субстратами или ингибиторами Р-гликопротеина, такие как *циклоспорин*, также могут повышать концентрацию биластина в плазме крови.

Взаимодействие с пищей: при приеме биластина внутрь пища снижает его биодоступность на 30%.

Взаимодействие с грейпфрутовым соком: одновременный прием биластина в дозе 20 мг и грейпфрутового сока снижает биодоступность биластина на 30%. Подобный эффект может наблюдаться и при использовании других фруктовых соков. Степень снижения биодоступности биластина может различаться в зависимости от производителей фруктовых соков и фруктов, которые были использованы при производстве сока. Препарат Никсар® не следует принимать во время еды, с грейпфрутовым соком или другими фруктовыми соками, так как это может снижать действие биластина. Данное взаимодействие обусловлено подавлением белка-переносчика органических анионов OATP1A2, для которого биластин является субстратом. Уменьшать концентрацию биластина в плазме крови могут также лекарственные препараты, являющиеся субстратами или ингибиторами OATP1A2 (например, ритонавир или рифампицин).

Взаимодействие с алкоголем: биластин в рекомендованной дозе 20 мг не вызывал усиления сонливости, вызванной алкоголем. Одновременный прием биластина в терапевтической дозе и алкоголя не вызывал усиления угнетающего действия алкоголя на центральную нервную систему. Параметры психомоторных реакций после

одновременного приема этанола и биластина в дозе 20 мг были сходны с таковыми после одновременного приема этанола и плацебо.

Взаимодействие с лоразепамом: при одновременном применении биластина в дозе 20 мг 1 раз в сутки и лоразепама в дозе 3 мг 1 раз в сутки в течение 8 дней усиления подавляющего влияния лоразепама на центральную нервную систему не выявлено.

Взаимодействие биластина с другими лекарственными средствами изучалось только у взрослых. Ожидается, что у детей в возрасте 12-17 лет взаимодействие биластина с другими лекарственными средствами будет иметь сходные характеристики.

Особые указания

У пациентов с почечной недостаточностью средней или тяжелой степени одновременное применение биластина и ингибиторов Р-гликопротеина, таких как, например, кетоконазол, эритромицин, циклоспорин, ритонавир или дилтиазем, может приводить к повышению концентрации биластина в плазме крови, что увеличивает риск возникновения побочных эффектов биластина. В связи с этим, следует избегать одновременного применения ингибиторов биластина и Р-гликопротеина у пациентов с почечной недостаточностью средней и тяжелой степени.

Препарат содержит менее 1 ммоль натрия (23 мг) на таблетку, то есть практически не содержит натрия.

Влияние на способность к управлению транспортными средствами и механизмами

В исследовании, проведенном с целью оценки влияния биластина в дозе 20 мг на способность к управлению транспортными средствами, отрицательного действия препарата не было выявлено. Однако пациенты должны быть предупреждены, что в очень редких случаях, возможно появление головокружения, сонливости, что в свою очередь может повлиять на способность к управлению транспортными средствами или к выполнению других видов деятельности, требующих повышенной концентрации внимания. При появлении описанных нежелательных явлений следует воздержаться от выполнения указанных видов деятельности.

Форма выпуска

Таблетки, 20 мг.

По 10 таблеток в контурной ячейковой упаковке (блистер) [фольга алюминиевая/фольга алюминиевая].

По 1, 2, 3, 4 или 5 блистеров с инструкцией по применению препарата в картонной пачке.

Условия хранения

При температуре не выше 30 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

5 лет.

Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Производитель

А. Менарини Мэньюфекчеринг Лоджистикс энд Сервисиз С.р.л.

Виа Кампо ди Пиле

67100 Л'Аквила

Италия

Организация, принимающая претензии от потребителей:

ООО «Берлин-Хеми/А. Менарини», Россия

123112, г. Москва, Пресненская набережная, дом 10, БЦ «Башня на Набережной», Блок Б,

тел. (495) 785-01-00, факс (495) 785-01-01.