

## **Состав**

*действующее вещество:* биластин;

1 таблетка содержит биластину 20 мг;

*вспомогательные вещества:* целлюлоза микрокристаллическая, натрия крахмала (тип А), кремния диоксид коллоидный, магния стеарат.

## **Лекарственная форма**

Таблетки.

*Основные физико-химические свойства:* овальные, двояковыпуклые таблетки белого цвета с насечкой для деления, без трещин на поверхности. Насечка предназначена исключительно для того, чтобы разломать таблетку для облегчения проглатывания, а не для деления на равные части.

## **Фармакотерапевтическая группа**

Антигистаминные средства для системного применения. Другие антигистаминные средства для системного применения. Биластин. Код АТХ R06A X29.

## **Фармакодинамика**

Биластин - это неседативный антагонист гистамина длительного действия, высокоселективный блокатор периферических H<sub>1</sub>-рецепторов, не связывается с мускариновыми рецепторами.

После однократного применения биластин течение 24 часов подавляет развитие вызванных гистамином кожных реакций, проявляющихся волдырями и покраснением.

В клинических исследованиях, проведенных с участием взрослых и подростков с аллергическим риноконъюнктивит (сезонным и круглогодичным), прием 20 мг биластина 1 раз в сутки в течение 14-28 дней оказался эффективным в облегчении таких симптомов, как чихание, выделения из носа, зуд в носу, заложенность носа, зуд глаз, слезотечение и покраснение глаз. Симптомы эффективно контролировались биластином течение 24 часов.

В двух клинических исследованиях, в которых принимали участие пациенты с хронической идиопатической крапивницей, применение 20 мг биластина 1 раз в

сутки в течение 28 дней было эффективным в ослаблении интенсивности зуда и уменьшении количества и размера пузырей, а также дискомфорта, вызванного крапивницей. У пациентов наблюдалось улучшение сна и качества жизни.

В клинических исследованиях биластина клинически значимого удлинения интервала QTc или любого другого влияния на сердечно-сосудистую систему не наблюдалось, даже при применении в дозе 200 мг в сутки (что в 10 раз превышает клиническую дозу) в течение 7 дней в 9 участников или в случае одновременного применения с ингибиторами P-гликопротеина (P-gp), такими как кетоконазол (24 участника) и эритромицин (24 участника). Кроме того, было проведено тщательное исследование QT с участием 30 добровольцев.

В контролируемых клинических исследованиях применения в рекомендуемой дозе 20 мг 1 раз в сутки профиль безопасности биластина и плацебо относительно ЦНС были похожими, а частота появления сонливости на фоне приема биластина статистически не отличалась от таковой при применении плацебо. Биластин в дозах до 40 мг в сутки не влиял на психомоторные показатели в клинических исследованиях и на способность управлять транспортными средствами в стандартном тесте на вождение.

У пациентов пожилого возраста ( $\geq 65$  лет), участвовавших в исследованиях II и III фазы, эффективность и безопасность препарата не отличались от таковых у пациентов более молодого возраста.

В пострегистрационных исследованиях, проведенном с участием 146 пациентов пожилого возраста, по сравнению с другими взрослыми участниками различий в профиле безопасности выявлено не было.

*Дети.* Подростки (в возрасте 12-17 лет) были включены в программу клинической разработки. Из них 128 человек получали биластин во время клинических исследований (81 - в двойных слепых исследованиях аллергического риноконъюнктивита), остальные 116 участников были рандомизированы в группы, которые получали активные препараты сравнения или плацебо. Различий в эффективности и безопасности между взрослыми и подростками не наблюдалось.

Европейское агентство по лекарственным средствам отсрочило обязательства предоставлять результаты исследований препарата Никсар всех участников педиатрической популяции при лечении аллергического риноконъюнктивита и крапивницы (см. Раздел «Способ применения и дозы»).

## **Фармакокинетика**

*Всасывание.* После перорального применения биластин быстро всасывается, а его максимальная концентрация в плазме крови достигается через 1,3 часа. Накопление не наблюдалось. Средний показатель биодоступности биластина при пероральном применении составляет 61%.

*Распределение.* Исследования *in vitro* и *in vivo* показали, что биластин является субстратом Pgp (см. Раздел «Взаимодействие с кетоконазолом, эритромицином и дилтиаземом») и OATP (см. Раздел «Взаимодействие с грейпфрутовым соком»). Биластин, очевидно, не является субстратом переносчика BCRP или почечных переносчиков OAT2, OAT1 и OAT3. Данные исследований *in vitro* не дают оснований считать, что в системном кровотоке биластин подавляет активность таких белков-переносчиков, как P-gp, MRP2, BCRP, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, OATP2B1, OAT1, OAT3, OAT1, OAT2 и NTCP, поскольку его способность ингибировать P-gp, OATP2B1 и OAT1 незначительная и характеризуется показателем  $IC_{50} \geq 300$  мкм, что значительно превышает расчетный показатель максимальной концентрации в плазме ( $C_{max}$ ) в случае клинического применения биластина. Таким образом, подобные взаимодействия без клинического значения. Однако результаты аналогичных исследований указывают на то, что ингибирование биластином белков-переносчиков, находящихся в слизистой оболочке кишечника (например P-gp), исключить нельзя. При применении в терапевтических дозах 84-90% биластина связывается с белками плазмы крови.

*Метаболизм.* В исследованиях *in vitro* биластин не проявил способности индуцировать или подавлять активность изоферментов CYP450.

*Выведение.* В исследовании баланса массы, проведенного с участием здоровых добровольцев, после однократного применения 14C-биластину в дозе 20 мг почти 95% принятой дозы оказывались в моче (28,3%) и кале (66,5%) в неизменном виде биластина, с чего можно сделать вывод, что в организме человека биластин метаболизируется незначительно. В среднем период полувыведения биластина у здоровых добровольцев составляет 14,5 ч.

*Линейность.* В исследуемом диапазоне доз (от 5 до 220 мг) биластин обнаруживает линейную фармакокинетику с низкой межиндивидуальной вариабельностью.

*Нарушение функции почек.* Исследование с участием пациентов с различным состоянием функции почек показало, что в случае нормальной функции почек ( $СКФ > 80$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) средняя  $AUC_{0-∞}$  ( $\pm$  ст. Откл.) Составляет 737,4 ( $\pm$  260,8) нг • ч/мл, при наличии нарушений функции почек легкой степени тяжести ( $СКФ = 50-80$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) этот показатель составляет 967,4 ( $\pm$  140,2) нг • ч/мл, в случае нарушений средней степени тяжести ( $СКФ = 30- < 50$

мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) - 1384,2 ( $\pm$  263,23) нг • ч/мл, а в случае нарушений тяжелой степени (СКФ <30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) - 1708,5 ( $\pm$  699,0) нг • ч/мл.

У пациентов с нормальной функцией почек средний ( $\pm$  ст. Откл.) Период полувыведения биластина составлял 9,3 ч ( $\pm$  2,8), у пациентов с нарушениями легкой степени тяжести - 15,1 ч ( $\pm$  7,7), у пациентов с нарушениями средней степени тяжести - 10,5 ч ( $\pm$  2,3), а у пациентов с нарушениями тяжелой степени - 18,4 ч ( $\pm$  11,4). Практически у всех пациентов через 48-72 ч после приема биластин в моче не оказывался. Подобные изменения фармакокинетики не должны иметь клинического значения и влияния на безопасность применения биластина, поскольку его концентрации в плазме у пациентов с нарушениями функции почек остаются в безопасных пределах.

*Нарушение функции печени.* Фармакокинетические данные по пациентам с нарушением функции печени отсутствуют. В организме человека биластин не метаболизируется. Результаты исследования, в котором принимали участие пациенты с нарушением функции почек, показали, что биластин главным образом выводится почками, а с желчью, вероятно, выводится незначительно. Изменения функции печени не имеют клинически значимого влияния на фармакокинетику биластина.

*Пациенты пожилого возраста.* Данные о фармакокинетики препарата у пациентов старше 65 лет ограничены. Фармакокинетические параметры биластина у пациентов старше 65 лет и у пациентов 18-35 лет статистически значимо не отличаются.

*Дети.* Данные по фармакокинетики у подростков (12-17 лет) отсутствуют, так как для этого лекарственного средства считается уместным экстраполяция данных, полученных у взрослых.

## **Показания**

Симптоматическое лечение аллергического риноконъюнктивита (сезонного и круглогодичного) и крапивницы.

## **Противопоказания**

Повышенная чувствительность к действующему веществу или к любому из вспомогательных веществ.

## **Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий**

*Взаимодействие с пищей.* Пища снижает на 30% биодоступность биластина, принятого внутрь.

*Взаимодействие с грейпфрутовым соком.* В случае одновременного приема биластина в дозе 20 мг и грейпфрутового сока биодоступность биластина снижалась на 30%. Подобный эффект может также наблюдаться и в случае применения других фруктовых соков. Степень уменьшения биодоступности может различаться в зависимости от производителя сока и фруктов. Механизм этого взаимодействия заключается в угнетении белка-переносчика OATP1A2, для которого биластин является субстратом (см. Раздел «Фармакокинетика»). Лекарственные средства, являющиеся субстратами или ингибиторами OATP1A2, такие как ритонавир или рифампицин, также могут уменьшать концентрацию биластина в плазме.

*Взаимодействие с кетоконазолом или эритромицином.* В случае одновременного приема биластина и кетоконазола или эритромицина AUC биластина увеличивалась вдвое, а C<sub>max</sub> в 2-3 раза. Подобные изменения можно объяснить взаимодействием на уровне белков-переносчиков, отвечающих за выведение лекарственных средств из клеток кишечника, поскольку биластин является субстратом для P-гликопротеина и не метаболизируется (см. Раздел «Фармакокинетика»). На профиль безопасности биластина, с одной стороны, и кетоконазола или эритромицина, с другой, эти изменения, вероятно, не влияют. Другие лекарственные средства, являющиеся субстратами или ингибиторами P-gp, такие как циклоспорин, также могут увеличивать концентрацию биластина в плазме.

*Взаимодействие с дилтиаземом.* В случае одновременного приема 20 мг биластина и 60 мг дилтиазема C<sub>max</sub> биластина увеличивалась на 50%. Подобный эффект можно объяснить взаимодействием на уровне белков-переносчиков (см. Раздел «Фармакокинетика»), отвечающих за выведение лекарственных препаратов из клеток кишечника; на профиль безопасности биластина этот эффект, вероятно, не влияет.

*Взаимодействие с этиловым спиртом.* После одновременного приема алкоголя и биластина в дозе 20 мг психомоторные функции находились на том же уровне, что и после одновременного приема алкоголя и плацебо.

*Взаимодействие с лоразепамом.* В случае применения биластина в дозе 20 мг одновременно с лоразепамом в дозе 3 мг на протяжении 8 дней усиление угнетающего действия лоразепама на ЦНС обнаружено не было.

*Дети.* Исследования взаимодействия с другими лекарственными средствами проводились только у взрослых. Ожидается, что степень взаимодействия с

другими лекарственными средствами и другие формы взаимодействия будут подобными в возрасте от 12 до 17 лет.

### **Особенности применения**

У пациентов с умеренным или тяжелым нарушением функции почек одновременное применение биластина с ингибиторами Р-гликопротеина (кетоконазол, эритромицин, циклоспорин, ритонавир или дилтиазем и т.п.) может приводить к повышению уровня биластина в плазме крови и, следовательно, к увеличению риска побочных реакций. Поэтому пациентам со средним или тяжелым нарушением функции почек следует избегать одновременного применения биластина и ингибиторов Р-гликопротеина.

### **Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с механизмами**

Исследование влияния биластину на способность управлять автотранспортом, продемонстрировало, что у взрослых лечение биластином в дозе 20 мг не влияло на способность управлять транспортными средствами. Однако пациентов следует информировать о том, что в отдельных случаях препарат может вызвать сонливость и, таким образом, влиять на способность управлять автотранспортом или работать с механизмами.

### **Применение в период беременности или кормления грудью**

*Беременность.* Данные по применению биластина беременным женщинам отсутствуют или ограничены.

Исследования на животных не выявили прямого или косвенного вредного воздействия на репродуктивную функцию, роды или постнатальное развитие. Из соображений безопасности желательно избегать приема лекарственного средства Никсар во время беременности.

*Кормление грудью.* Исследование о выделении биластина в грудное молоко не проводилось. Имеющиеся фармакокинетические данные показали, что у животных биластин проникает в грудное молоко. Решение о продлении/прекращении кормления грудью или прекращения/воздержания от терапии лекарственным средством Никсар необходимо принимать, учитывая пользу грудного вскармливания для ребенка и пользу терапии биластином для матери.

*Фертильность.* Клинические данные ограничены или отсутствуют. Исследования на крысах не выявило никакого негативного влияния на фертильность.

## **Способ применения и дозы**

*Дозировки.*

*Взрослые и дети (старше 12 лет).* 20 мг биластина (1 таблетка) 1 раз в сутки для облегчения симптомов аллергического риноконъюнктивита (сезонного и круглогодичного) и крапивницы.

Таблетку следует принимать за 1 час до или через 2 часа после приема пищи или фруктового сока (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

*Особые группы пациентов.*

*Пациенты пожилого возраста.* Пациентам пожилого возраста коррекции дозы не требуется (см. Раздел «Фармакологические» и «Фармакокинетика»).

*При нарушении функции почек.* Пациентам с нарушениями функции почек коррекции дозы не требуется (см. Раздел «Фармакокинетика»).

*При нарушениях функции печени.* Опыт клинического применения препарата пациентам с нарушениями функции печени отсутствует. Поскольку биластин не поддается метаболизму и выводится почками, нарушение функции печени не должно приводить к увеличению его системного действия до опасного уровня. Поэтому пациентам с нарушениями функции печени коррекции дозы не требуется (см. Раздел «Фармакокинетика»).

*Дети.* Применение биластина при аллергическом риноконъюнктивит и крапивнице детям в возрасте от 0 до 2 лет нецелесообразно. Безопасность и эффективность применения у детей в возрасте до 12 лет на сегодня не установлены.

*Продолжительность лечения.* Пациентам с аллергическим ринитом препарат следует применять только в период контакта с аллергенами. Пациентам с сезонным аллергическим ринитом лечение можно прекратить после смягчения симптомов и возобновлять после их возвращения. Пациентам с круглогодичным аллергическим ринитом препарат можно непрерывно использовать в течение периода контакта с аллергенами. У пациентов с крапивницей длительность лечения зависит от характера и продолжительности симптомов, а также от их динамики.

## Способ применения.

Для перорального применения.

Таблетки следует запивать водой. Суточную дозу рекомендуется принимать за один прием.

## **Дети**

Безопасность и эффективность биластина для детей до 12 лет не подтверждены.

## **Передозировка**

Информация о острой передозировки биластином была получена в ходе клинических испытаний, проведенных при разработке и постмаркетингового наблюдения. В клинических исследованиях после назначения взрослым здоровым добровольцам биластину в дозах, превышающих терапевтическую в 10-11 раз (220 мг в виде однократной дозы или 200 мг в сутки в течение 7 дней), частота возникновения побочных реакций была вдвое выше, чем на фоне применения плацебо. К побочным реакциям, о которых чаще всего сообщалось, принадлежали головокружение, головная боль и тошнота. Сообщений о серьезных побочных реакциях и значительное удлинение интервала QTc не было. Информация, собранная во время постмаркетингового наблюдения, соответствует данным, полученным в течение клинических испытаний.

В тщательном перекрестном исследовании интервалов QT/QTc с участием 30 здоровых взрослых добровольцев критическая оценка влияния многократной дозы биластина (100 мг × 4 дня) на реполяризацию желудочков не выявила значительного удлинения интервала QTc.

В случае передозировки рекомендуется симптоматическое и поддерживающее лечение.

Специфический антидот биластину неизвестен.

## **Побочные реакции**

Общий профиль безопасности.

В ходе клинических исследований у пациентов, страдающих от аллергического риноконъюнктивита или хронической идиопатической крапивницы, побочные реакции при применении биластина в дозе 20 мг возникали примерно с той же частотой, что и при применении плацебо (12,7% и 2,8%). Клинические испытания II и III фазы, проведенные во время клинической разработки,

охватывали 2525 пациентов, леченных различными дозами биластина, из них 1697 получали биластин в дозе 20 мг. В этих исследованиях 1362 пациенты получали плацебо. Пациенты, получавшие биластин в дозе 20 мг по показаниям аллергический риноконъюнктивит или хроническая идиопатическая крапивница, зачастую сообщали о таких побочных реакциях: головная боль, сонливость, головокружение и утомляемость. Эти побочные реакции возникали с частотой, сопоставимой с частотой развития побочных реакций у пациентов, получавших плацебо.

Таблица с данными о побочных реакциях. Ниже в таблице приведены побочные реакции, что, вероятно, были связаны с биластином и отмечались более чем в 0,1% пациентов, получавших биластин в дозе 20 мг во время клинической разработки (N = 1697).

Частота возникновения побочных реакций определена следующим образом: очень часто ( $\geq 1/10$ ); часто ( $\geq 1/100 - <1/10$ ); нечасто ( $\geq 1/1000 - <1/100$ ); редко ( $\geq 1/10000 - <1/1000$ ); очень редко ( $<1/10000$ ); неизвестно (невозможно оценить по доступным данным).

Реакции, возникают редко и очень редко, а также те, частота которых неизвестна, не были внесены в таблицу.

Органы и системы органов		Биластин, 20 мг N = 1697	Все дозы биластину N = 2525
Частота	Побочная реакция		
Инфекции и паразитарные заболевания			
Нечасто	Герпес ротовой полости	2 (0,12%)	2 (0,08%)
Со стороны обмена веществ и питания			
Нечасто	Повышенный аппетит	10 (0,59%)	11 (0,44%)
Со стороны психики			
Нечасто	Тревожность	6 (0,35%)	8 (0,32%)
	Бессонница	2 (0,12%)	4 (0,16%)
Со стороны нервной системы			
Часто	Сонливость	52 (3,06%)	82 (3,25%)
	Головная боль	68 (4,01%)	90 (3,56%)
Нечасто	Головокружение	14 (0,83%)	23 (0,91%)
Со стороны органов слуха и лабиринта			
Нечасто	Тиннитус	2 (0,12%)	2 (0,08%)

Вертиго	3 (0,18%)	3 (0,12%)	
Со стороны сердца			
Нечасто	Блокада правой ножки пучка Гиса	4 (0,24%)	5 (0,20%)
	Синусовая аритмия	5 (0,30%)	5 (0,20%)
	Удлинение интервала QT на электрокардиограмме	9 (0,53%)	10 (0,40%)
	Другие отклонения показателей ЭКГ от нормального уровня	7 (0,41%)	11 (0,44%)
Со стороны органов дыхания, грудной клетки и средостения			
Нечасто	Одышка	2 (0,12%)	2 (0,08%)
	Неприятные ощущения в носу	2 (0,12%)	2 (0,08%)
	Сухость в носу	3 (0,18%)	6 (0,24%)
Со стороны желудочно-кишечного тракта			
Нечасто	Боль в верхнем отделе живота	11 (0,65%)	14 (0,55%)
	Боль в животе	5 (0,30%)	5 (0,20%)
	Тошнота	7 (0,41%)	10 (0,40%)
	Дискомфорт в животе	3 (0,18%)	4 (0,16%)
	Диарея	4 (0,24%)	6 (0,24%)
	Сухость во рту	2 (0,12%)	6 (0,24%)
	Диспепсия	2 (0,12%)	4 (0,16%)
	Гастрит	4 (0,24%)	4 (0,16%)
Со стороны кожи и подкожно-жировой ткани			
Нечасто	Зуд	2 (0,12%)	4 (0,16%)
Общие нарушения и реакции в месте введения			
Нечасто	Утомляемость	14 (0,83%)	19 (0,75%)
	Жажда	3 (0,18%)	4 (0,16%)
	Обострение уже имеющихся заболеваний	2 (0,12%)	2 (0,08%)
	Лихорадка	2 (0,12%)	3 (0,12%)
	Астения	3 (0,18%)	4 (0,16%)
Дополнительные методы исследования			

Нечасто	Повышение уровня гамма-глутамилтрансферазы	7 (0,41%)	8 (0,32%)
	Повышение уровня аланинаминотрансферазы	5 (0,30%)	5 (0,20%)
	Повышение уровня аспаргатаминотрансферазы	3 (0,18%)	3 (0,12%)
	Повышение уровня креатинина в крови	2 (0,12%)	2 (0,08%)
	Повышение уровня триглицеридов в крови	2 (0,12%)	2 (0,08%)
	Увеличение массы тела	8 (0,47%)	12 (0,48%)

Частота неизвестна (невозможно оценить на основании имеющихся данных): в постмаркетинговый период наблюдались усиленное сердцебиение, тахикардия, реакции гиперчувствительности (например, анафилаксия, ангионевротического отека, одышка, сыпь, локализованный/местный отек, и эритема) и рвота.

*Описание отдельных побочных реакций.* Наиболее часто сообщалось о двух побочных реакции, возникающие часто (сонливость и головная боль), и две реакции, возникавшие нечасто (головокружение и утомляемость). Они наблюдались как у пациентов, получавших биластин, так и у пациентов, получавших плацебо. Их частота составляла соответственно 3,06% против 2,86% для сонливости; 4,01% и 3,38% для головной боли 0,83% и 0,59% для головокружение 0,83% и 1,32% для утомляемости.

Почти все побочные реакции, описанные выше, с одинаковой частотой наблюдались у пациентов, принимавших биластин в дозе 20 мг, и у пациентов, получавших плацебо.

Информация, собранная в течение постмаркетингового наблюдения, подтвердила профиль безопасности, который наблюдался во время клинической разработки.

*Дети.* Во время клинической разработки частота, тип и тяжесть побочных реакций у подростков (12-17 лет) были такими же, как и у взрослых. Информация, собранная в данной группе (подростки) во время постмаркетингового наблюдения, была подтверждена результатами клинических испытаний.

*Сообщение о подозреваемых побочных реакции.* Сообщение о подозреваемых побочных реакции после регистрации лекарственного средства играют важную роль. Это позволяет наблюдение за соотношением пользы и риска применения лекарственного средства. Работники здравоохранения должны сообщать о любых подозреваемые побочные реакции.

### **Срок годности**

5 лет.

Не использовать после истечения срока годности, указанного на упаковке.

### **Условия хранения**

Специальные условия хранения не нужны. Хранить в недоступном для детей месте.

**Упаковка**

По 10 таблеток в блистере, по 3 блистера в картонной коробке.

**Категория отпуска**

По рецепту.

**Производитель**

1. Менарини-Фон Хейден ГмбХ.
2. А. Менарини Мануфактуринг Логистикс энд Сервисес С.р.л.
3. ФАЕС ФАРМА, С.А.

**Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности**

1. Лейпцигер штрассе 7-13, 01097 Дрезден, Германия.
2. Виа Кампо ди Пиле, 67100 Л`Аквила (АК), Италия.

**Источник инструкции**

Инструкция лекарственного средства взята из официального источника — [Государственного реестра лекарственных средств Украины](#).