

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

Регистрационный номер: ЛС-003735-160821

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 РН - 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 - Н₁-гистаминовых рецепторов блокатор

Код АТХ: K06AX29

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Биластин - неседативное антигистаминное средство длительного действия, избирательно блокирует периферические Н₁-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. Терапевтический эффект биластина сохранялся 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, а также улучшение сна и качества жизни.

Возможно незначительное проникновение биластина через гематоэнцефалический барьер, но при этом изученный в клинических исследованиях профиль безопасности биластина в отношении центральной нервной системы был сходен с таковым у плацебо. Биластин не вызывал седативного эффекта (в клинических исследованиях частота возникновения сонливости и повышенной утомляемости при лечении биластином была сопоставима с таковой в группе плацебо) и не оказывал влияния на центральную нервную систему. Биластин не оказывает антихолинергического действия. В клинических исследованиях применение биластина не сопровождалось 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 P-гликопротеина (кетоконазол, эритромицин).

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. Биодоступность биластина при приеме внутрь составляет 61%. Одновременный прием пищи снижает биодоступность биластина на 30%. Кумуляции препарата не наблюдается.

Распределение. В исследованиях *in vitro* и *in vivo* показано, что биластин является субстратом P-гликопротеина и белка-переносчика органических анионов OATP (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»). По всей видимости, биластин не является субстратом переносчика BCRP или почечных переносчиков OCT2, OAT1 и OAT3. Зарегистрировано слабое ингибирование биластином P-гликопротеина, OATP2B1 и OCT1. На основании результатов исследований *in vitro*, в системной циркуляции не ожидается ингибирования биластином таких переносчиков, как P-гликопротеин, MRP2, BCRP, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, OATP2B1, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, и NTPC. 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 - 84-90 %.

Метаболизм и выведение. Биластин метаболизируется незначительно. После однократного применения до 95% биластина от принятой дозы выводится в неизменном виде почками (28,3%) и с желчью (66,5%). В исследованиях *in vitro* показано, что биластин не является индуктором или ингибитором изоферментов системы цитохрома Р450. Период полувыведения ($T_{1/2}$) биластина у здоровых добровольцев составляет в среднем 14,5 ч.

У пациентов с почечной недостаточностью легкой степени тяжести (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) 50-80 мл/мин/1,73 м²) скорость элиминации биластина значимо не отличалась от таковой у пациентов без почечной недостаточности (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) > 80 мл/мин/1,73 м²). У пациентов с почечной недостаточностью средней степени тяжести (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) 30-50 мл/мин/1,73 м²) и тяжелой степени тяжести (СКФ < 30 мл/мин/1,73 м²) скорость элиминации биластина замедляется, что может привести к увеличению концентрации биластина в плазме крови. Не ожидается, что изменение данных 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.

При печеночной недостаточности клинически значимых изменений фармакокинетических параметров биластина не происходит, так как биластин незначительно метаболизируется в печени. Фармакокинетические данные, полученные у пациентов с печеночной недостаточностью, отсутствуют.

Значимых различий фармакокинетических параметров биластина у пациентов старше 65 лет по сравнению с таковыми у пациентов в возрасте от 18 до 35 лет не наблюдалось. Фармакокинетические данные биластина у подростков (от 12 до 17 лет) отсутствуют, поскольку для данной популяции возможна экстраполяция фармакокинетических данных, полученных у взрослых.

В исследованном диапазоне доз (5-220 мг) фармакокинетика биластина имеет линейный характер.

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

Беременность

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.

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.

Если врачом не предписано иначе, 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 один час до еды 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

У пациентов с нарушением функции печени коррекция дозы не требуется. Поскольку биластин не подвергается метаболизму, не ожидается, что нарушение функции печени может увеличить системную экспозицию биластина выше безопасного уровня.

Пациенты с нарушением функции почек

У пациентов с нарушением функции почек коррекция дозы не требуется.

Пожилые пациенты

У пациентов пожилого возраста коррекция дозы не требуется. В клинических исследованиях не наблюдалось различий между профилем эффективности и безопасности биластина у пациентов пожилого возраста (65 лет и старше) и у более молодых пациентов. *Пациенты педиатрического профиля*

Безопасность и эффективность биластина у детей младше 12 лет не установлены. Препарат Никсар® противопоказан у детей младше 12 лет.

Побочное действие

Возможные побочные эффекты приведены ниже по нисходящей частоте возникновения случая: 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, включая отдельные сообщения ($<1/10000$), частота не установлена (по имеющимся данным оценка невозможна).

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

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

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, увеличение массы тела.

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.

Прочие:

Нечасто: жажда, повышенная утомляемость, улучшение течения уже имеющегося заболевания, астения, лихорадка, увеличение концентрации триглицеридов в плазме крови, увеличение концентрации креатинина в плазме крови, повышение активности аспаратаминотрансферазы, повышение активности аланинаминотрансферазы, повышение активности гамма-глутамилтрансферазы.

Частота не установлена: реакции гиперчувствительности (анафилаксия, ангионевротический отек, диспноэ, сыпь, локализованный отек, эритема).

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. Данные нежелательные явления возникали также в группе пациентов, получавших плацебо с сопоставимой 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% в группе биластина и в группе плацебо, соответственно).

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: в клинических исследованиях у здоровых добровольцев при применении биластина в дозе, превышающей 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. Чаще всего отмечались следующие симптомы: головокружение, головная боль, тошнота. Серьезных побочных эффектов, в т.ч. значимого удлинения интервала QTc, отмечено не было. Информация, полученная в пострегистрационных исследованиях, подтверждает профиль безопасности биластина, описанный в предрегистрационных клинических исследованиях.

Оценка влияния многократных супратерапевтических доз биластина (100 мг в день в течение 4 дней) на желудочковую реполяризацию (кроссоверное исследование интервала QT/QTc) у 30 здоровых добровольцев не выявила значимой пролонгации сегмента QTc на кардиограмме.

Лечение: симптоматическая и поддерживающая терапия. Специфического антидота нет.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

При одновременном применении биластина с *кетоконазолом* или *эритромицином* 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 оказывали влияния на профиль безопасности биластина, кетоконазола или эритромицина.

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 (в т.ч. Р-гликопротеина), отвечающих за выведение лекарственных препаратов из клеток кишечника, поскольку биластин является субстратом Р-гликопротеина. Эти изменения не оказывали влияния на профиль безопасности биластина. При одновременном применении биластина и других лекарственных препаратов, являющихся субстратами или ингибиторами Р-гликопротеина (например, *циклоспорин*), может увеличиваться концентрация биластина в плазме крови.

Грейпфрутовый и другие фруктовые соки снижают биодоступность биластина на 30%. Данное взаимодействие обусловлено способностью фруктов подавлять активность белка-переносчика органических анионов OATP1A2, для которого биластин является субстратом.

Лекарственные средства, являющиеся субстратами или ингибиторами OATP1A2 (например, *ритонавир* или *рифампицин*) могут снижать концентрацию биластина в плазме крови.

Биластин не усиливает действие *этанола* 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.

При одновременном применении биластина в дозе 20 мг и *лоразепама* в дозе 3 мг в течение 8 дней усиления подавляющего влияния *лоразепама* на центральную нервную систему не выявлено.

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

Особые указания

У пациентов с почечной недостаточностью средней степени тяжести (СКФ 30-50 мл/мин/1,73 м²) и тяжелой степени тяжести (СКФ < 30 мл/мин/1,73 м²) одновременное применение биластина с ингибиторами Р-гликопротеина может приводить к повышению концентрации биластина в плазме крови, что увеличивает риск возникновения побочных эффектов биластина. В связи с этим у пациентов с почечной недостаточностью средней и тяжелой степени тяжести необходимо соблюдать осторожность при одновременном применении биластина с ингибиторами Р-гликопротеина (кетоконазолом, эритромицином, циклоспорином, ритонавиром, дилтиаземом и др.).

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 Лоджистик 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.