ДАРЫ КАРАЖАТЫН МЕДИЦИНАДА КОЛДОНУУ БОЮНЧА НУСКАМА

НИКСАР®

Соодадагы аталышы
Никсар®
Эл аралык патенттелбеген аталышы
Биластин
Дарынын түрү
Таблеткалар.
Курамы
Бир таблетканын курамында төмөнкүлөр бар:
Таасир берүүчү зат – биластин, 20 мг.
Көмөкчү заттар – микрокристаллдык целлюлоза (РН 102 тиби); крахмал гликолятынын натрий тузу (А тиби); суусуз коллоиддүү кремний диоксиди; магний стеараты.
АТХ коду: R06AX29.
Фармакологиялык касиеттери
Фармакодинамикасы
Таасир берүү механизми
Биластин – бул тынч алдыруучу таасирди пайда кылбаган, перифериялык H_1-рецепторлору менен тандалма байланышкан жана мускарин рецепторлору менен байланышпаган, узак убакыт таасир берүүчү антигистаминдик каражат.
Бир жолу колдонгон учурда биластин 24 сааттын ичинде гистаминди пайда кылган, ыйлаакча жана эритема менен коштолгон тери реакцияларын басат.
Клиникалык натыйжалуулугу жана коопсуздугу
Аллергиялык риноконъюнктивит (мезгилдик жана жылдык) бар чоңдор жана өспүрүмдөр катышкан клиникалык изилдөөлөрдө биластинди суткасына 1 жолу 20 мг дозасында колдонуу фонунда 14-28 күн ичинде чүчкүрүү, мурундан бөлүп чыгаруу, мурундун кычышуусу, мурундун бүтүшү, көздүн кычышуусу, көздөн жаш агуу жана көздүн кызарышы сыяктуу оорунун симптомдорунун басаңдатканы белгиленген. Биластиндин дарылык таасири 24 саат ичинде сакталган. Биластин 24 саат ичинде симптомдорду натыйжалуу контролдогон.
Өнөкөт идиопатиялык бөрү жатышы бар бейтаптар катышкан эки клиникалык изилдөөдө, 28 күн ичинде суткасына 1 жолу 20 мг дозасында биластин колдонуу фонунда кычышуунун басаңдашы жана ыйлаакчалардын санынын жана өлчөмүнүн азайышы, ошондой эле бөрү жатыш менен байланыштуу ыңгайсыздыктын төмөндөшү белгиленген. Бейтаптарда уйкунун жана жашоо сапатынын жакшырганы байкалган.
Биластинди клиникалык изилдөөдө 9 катышуучу менен 7 күн ичинде суткасына 200 мг (бул клиникалык дозадан 10 эсе жогору) дозасында колдонгон учурда дагы жана аны кетоконазол (24 катышуучу) жана эритромицин (24 катышуучу) сыяктуу Р-гликопротеин ингибиторлору менен бир убакта колдонгон учурда дагы QTc аралыгынын клиникалык маанилүү узарышы, жүрөк-кан тамыр системасынын башка бузулуулары аныкталган эмес. Мындан тышкары изилдөө жүргүзүлүп, анын жүрүшүндө 30 ыктыярчыда дары каражатынын QT аралыгына таасири кеңири изилденген.

Биластин суткасына 1 жолу сунушталган 20 мг дозасында колдонулган контролдонуучу клиникалык изилдөөлөрдө борбордук нерв системасына карата биластиндин жана плацебо коопсуздук профили окшош болгон: мындан тышкары, биластинди колдонуу фонунда уйку келүү плацебо колдонуу фонундагы мындай көрсөткүчтөн статистикалык жактан олуттуу айырмаланган эмес. Клиникалык изилдөөлөрдө суткасына 1 жолу 40 мг чейинки дозаларда колдонулган биластин психомотордук функцияларга жана унааны башкаруу жөндөмдүүлүгүнө (айдоого стандарттык тестте) таасир тийгизген эмес.
II жана III фазадагы изилдөөгө киргизилген улгайган курактагы бейтаптарда (65 жаштан жогорку) дары каражатынын натыйжалуулугу жана коопсуздугу жаш бейтаптардагы көрсөткүчтөн айырмаланган эмес. Улгайган курактагы 146 бейтаптын катышуусу менен жүргүзүлгөн каттоодон кийинки изилдөөдө чоң катышуучулар тобунун башка мүчөлөрү менен салыштырмалуу коопсуздук профилинде айырмачылыктар аныкталган эмес.

Педиатриялык профилдеги бейтаптар
Өспүрүмдөр (12 жаштан 17 жашка чейин) клиникалык иштеп чыгуу программасына киргизилген. Клиникалык изилдөөлөр убагында биластинди 128 өспүрүм алган (81 бейтап аллергиялык риноконъюнктивитти кош жабык изилдөөдө). Калган 116 өспүрүм активдүү салыштыруу дары каражаттарын же плацебо алган катышуучулардын топторуна рандомизирленген. Чоң адамдардын жана өспүрүмдөрдүн ортосундагы натыйжалуулук жана коопсуздуктун айырмачылыгы байкалган эмес.
Сунуштамаларга ылайык, 6 жаштан 11 жашка чейинки курактагы жана дене салмагы 20 килограммдан аз эмес балдарда 10 мг биластинди алууда байкалган системалык таасир чоңдордо 20 мг биластин алууда байкалган системалык таасирге ылайык келгенин эске алуу менен, чоң адамдардагы жана өспүрүмдөрдөгү далилденген натыйжалуулук педиатриялык профилдеги бейтаптарга карата колдонууга мүмкүн деп эсептелет («Фармакокинетикасы» бөлүмүн караңыз). Чоңдор жана өспүрүмдөрдөн алынган маалыматтардын экстраполяциясы бул дары каражаты учурунда негиздүү деп эсептелет, анткени аллергиялык риноконънктивиттин жана бөрү жатыштын патофизиологиясы бардык куректык топтордо бирдей болуп саналат.
12 жумалык контролдонуучу клиникалык изилдөөдө 2 жаштан 11 жашка чейинки курактагы балдарда (бардыгы 509 бала, алардын ичинен 260 бала 10 мг биластин алышкан: 58 – 2 жаштан 6 жашка чейинки куракта, 105 – 6 жаштан 9 жашка чейинки куракта жана 97 – 9 жаштан 12 жашка чейинки куракта, ал эми 249 бала плацебо алышкан: 58 - 2 жаштан 6 жашка чейинки куракта, 95 – 6 жаштан 9 жашка чейинки куракта жана 96 – 9 жаштан 12 жашка чейинки куракта) дары каражатын суткасына бир жолу 10 мг дозасында алууда (педиатриялык профилдеги бейтаптарда колдонуу үчүн сунушталган доза) 10 мг биластин жана плацебо алган 5,8% жана 8,0% бейтапта байкалган жагымсыз дары реакциялары менен, биластиндин коопсуздук профили (n=260) плацебо коопсуздук профилине (n=249) окшош болгон. Уйкунун сапатына тиешелүү педиатриялык сурамжылоо боюнча баалоодо (Paediatric Sleep Questionnaire, PSQ) 10 мг биластин дагы, плацебо дагы алуу уйку келүүнүн жана тынч алдыруучу таасирдин бир аз төмөндөшүнө алып келген, мында дарылоо топторунун ортосунда статистикалык маанилүү айырма болгон эмес. 10 мг /сут дозасында биластин алган, 2 жаштан 11 жашка чейинки курактагы бул балдарда плацебо алган балдардын тобуна салыштырмалуу QTc аралыгынын узактыгында олуттуу айырма аныкталган эмес. Аллергиялык риноконъюнктивит же өнөкөт бөрү жатыштан жабыркаган балдардын

жашоо сапатына тиешелүү атайын сурамжылоонун жардамы менен биластин жана плацебо алган катышуучулардын топторунун ортосунда статистикалык маанилүү айырмасыз көрсөткүчтөрдүн жалпы жогорулашы белгиленген. Жалпысынан изилдөөгө 509 бала катышкан, анын ичинде: 479 катышуучу аллергиялык риноконъюнктивит жана 30 катышуучу өнөкөт бөрү жатыштан жабыркаган. 260 бала биластин алган: 252 (96,9%) - аллергиялык риноконъюнктивитке байланыштуу дарылоо үчүн жана 8 (3,1%) - өнөкөт бөрү жатышка байланыштуу дарылоо үчүн. Ушундай эле жол менен 249 бала плацебо алышкан: 227 (91,2%) - аллергиялык риноконъюнктивит менен жана 22 (8,8%) - өнөкөт бөрү жатыш менен болгон.

Европа дары каражаттары боюнча агенттиги 2 жашка чейинки курактагы педиатриялык профилдеги бейтаптардын бардык чакан топторунда биластинди колдонууну изилдөөлөрдүн жыйынтыктарын берүү талабынан баш тарткан (балдарда колдонуу боюнча маалымат – «Колдонуу жолу жана дозасы» бөлүмүн караңыз).

Фармакокинетикасы

Сиңүү

Кабыл алгандан кийин биластин тез сиңирилет, плазмада максималдуу концентрацияга жетүү убактысы болжол менен 1,3 саатты түзөт. Дары каражатынын организмде топтолушу аныкталган эмес. Биластиндин биологиялык жеткиликтүүлүгүнүн орточо мааниси кабыл алганда 61%ды түзөт.

Таралуу

In vitro жана *in vivo* изилдөөлөрү биластин Р-гликопротеин («Башка дары каражаттары менен өз ара таасири жана өз ара таасирдин башка түрлөрү», «Кетоконазол, эритромицин жана дилтиазем менен өз ара таасири» бөлүмдөрүн караңыз) жана OATP (полипептиддер-органикалык аниондорду тараткычтар) («Башка дары каражаттары менен өз ара таасири жана өз ара таасирдин башка түрлөрү», «Грейпфрут ширеси менен өз ара таасири» бөлүмдөрүн караңыз) субстраты экенин көрсөттү. Биластин BCRP тараткычынын же OCT2, OAT1 жана OAT3 бөйрөк тараткычтарынын субстраты эмес. *In vivo* изилдөөлөрүнүн жыйынтыктарынын негизинде системалык кан айланууда биластин менен төмөндөгү тараткычтарды: Р-гилкопротеин, MRP2, BCRP, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, OATP2B1, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2 жана NTCP басаңдатуудан кооптонбой эле коюуга болот, анткени Р-гликопротеинди, OATP2B1 жана OCT1 жеңил басаңдатуу гана катталган, мынд, баалоого ылайык $IC_{50} \geq 300$ мкМ болгон, бул плазмадагы эсептик клиникалык C_{max} маанисинен кыйла жогору, ушундан улам, бул өз ара таасирлердин түрлөрү клиникалык мааниге ээ эмес. Бирок ошол эле изилдөөлөрдүн жыйынтыктары биластиндин ичегинин былжырында турган белок-тараткычтарды – мисалы, Р-гликопротеинди басаңдатуусун жокко чыгаруу мүмкүн эмес.

Дарылык дозаларда колдонуудан кийин биластин плазманын белоктору менен 84-90% байланышат.

Биотрансформация

In vivo изилдөөлөрүндө биластинде P450 цитохромунун изоферменттеринин активдүүлүгүн индуциялоо же басаңдатуу жөндөмдүүлүгү аныкталган эмес.

Бөлүп чыгаруу

Дени сак чоң ыктыярчыларда жүргүзүлгөн салмак балансын изилдөөнүн маалыматы боюнча 20 мг дозадагы ^{14}C-биласинтинди бир жолу колдонуудан кийин киргизилген дары каражатынын дээрлик 95% заарада (28.3%) жана заңда (66.5%) өзгөрбөгөн биластин түрүндө аныкталган, ушундан улам адамдын организминде биластин азыраак

деңгээлде гана метаболизмге учурайт деп жыйынтык чыгарууга болот. Орточо биластинди жарым-жартылай бөлүп чыгуу мезгили дени сак ыктыярчыларда 14.5 саатты түзөт.

Багыттуулугу

Дозалардын (5 мг баштап 220 мг чейинки) изилденген диапазонунда биластиндин фармакокинетикасы багыттуу болуп саналат, ошондой эле төмөнкү жеке вариативдүүлүк менен мүнөздөлөт.

Бөйрөк функциясынын бузулушу

Бөйрөк функциясы бузулган бейтаптарда жүргүзүлгөн изилдөөдө AUC_{0-8} (±СО) бөйрөк функциясы нормалдуу болгон бейтаптарда (ТЧЫ > 80 мл/мүн/1,73 м^2) 737,4 (±260,8) нг с/мл баштап бөйрөк функциялары жеңил оордук деңгээлинде бузулган бейтаптарда (ТЧЫ: 50-80 мл/мүн/1,73м^2) 967,4 (±140,2) нг с/мл чейин, орточо оордук деңгээлинде бузулган бейтаптарда (ТЧЫ: 30-<50 мл/мүн/1,73 м^2) 1384,2 (±263,23) нг с/мл чейин жана оор деңгээлдеги бузулуулары бар бейтаптарда (ТЧЫ <30 мл/мүн/1,73 м^2) 1708,5 (±699,0) нг с/мл чейин жогорулаганы көрсөтүлгөн. Бөйрөк функциясы нормалдуу болгон бейтаптарда биластинди жарым-жартылай бөлүп чыгуунун орточо (±СО) мезгили 9,3 саатты (±2,8), орточо оордук деңгээлинде бузулган бейтаптарда – 10,5 саатты (±2,3), ал эми оор деңгээлде бузулган бейтаптарда – 18,4 саатты (±11,4) түзгөн. Дээрлик бардык бейтаптарда кабыл алгандан кийин 48-72 сааттан кийин биластин заарада аныкталбайт. Фармакокинетиканын мындай өзгөрүүлөрү биластиндин коопсуздугуна клиникалык маанилүү таасир тийгизет деп кооптонбой эле коюуга болот, анткени бөйрөк функциялары бузулган бейтаптарда плазмадагы анын концентрациясынын көрсөткүчтөрү коопсуз чекте калат.

Боор функциясынын бузулушу

Боор функциясы бузулган бейтаптарга байланыштуу фармакокинетикалык маалыматтар жок. Адамдын организминде биластин метаболизмге учурабайт. Бөйрөк функциясы бузулган бейтаптарды изилдөөнүн жыйынтыктары биластинди бөлүп чыгаруу негизинен бөйрөктөр аркылуу жүзөгө ашырыла турганы жөнүндө тастыктагандыктан, ал аз өлчөмдө гана өт менен бөлүнүп чыгарылат. Боор функцияларынын бузулууларынын биластиндин фармакокинетикасына клиникалык маанилүү таасири күмөндүү.

Улгайган курактагы бейтаптар

65 жаштан жогорку курактагы адамдардагы фармакокинетика боюнча маалыматтар чектелүү. 65 жаштан жогорку улгайган курактагы бейтаптарда жана 18-35 жаштагы чоң бейтаптардагы биластиндин фармакокинетикасынын параметрлеринин статистикалык маанилүү айырмачылыктары жок.

Педиатриялык профилдеги бейтаптар

Өспүрүмдөрдөгү фармакокинетика боюнча маалыматтар жок (12-17 жаш), анткени бул өнүм үчүн чоңдордон алынган маалыматтардын экстраполяциясы орундуу деп эсептелет. Балдарда фармакокинетикалык маалыматтар II фазадагы фармакокинетикалык изилдөөнүн жүрүшүндө алынган, ага аллергиялык риноконъюнктивит же өнөкөт бөрү жатыштан жабыркаган жана суткасына бирден таблетка 10 мг биластин, ооз көңдөйүндө диспергирленген таблеткаларды алган, 4 жаштан 11 жашка чейинки курактагы 31 бала катышкан. Плазмадагы биластиндин концентрациясы жөнүндө фармакокинетикалык маалыматтарды талдоо дары каражатын педиатриялык профилдеги бейтаптар үчүн сунушталган суткасына бир жолу 10 мг дозасында ичкенден кийин анын системалык таасири 30 мг дозасында дары каражатын

ичкенден кийин чоңдордо жана өспүрүмдөрдө байкалган көрсөткүчкө ылайык келген, ал эми AUC мааниси 2 жаштан 11 жашка чейинки куракТагы балдарда 1014 нг с/мл түзөт. Бул жыйынтыктар суткасына бир жолу 80 мг дозасында чоңдордун дары каражатын кабыл алуу жөнүндө маалыматтардын негизиндеги дары каражатынын коопсуздук профилине ылайык белгиленген чектүү коопсуздук деңгээлинен кыйла төмөн болгон. Бул жыйынтыктар 6 жаштан 11 жашка чейинки курактагы жана дене салмагы 20 килограммдан кем болбогон педиатриялык профилдеги бейтаптарда колдонуу үчүн негиздүү терапиялык доза катары суткасына бир жолу 10 мг (ичүү) түзгөн биластиндин дозасын тандоону тастыктаган.

Колдонууга көрсөтмөлөр

Аллергиялык риноконъюнктивитте (мезгилдик жана жылдык) жана бөрү жатышта оору белгилерин жоготууга багытталган дарылоо.

Никсар® дары каражаты чоңдордо жана өспүрүмдөрдө (12 жаш жана андан улуу курактагы) колдонууга көрсөтүлгөн.

Каршы көрсөтмөлөр

Таасир берүүчү затка же «Курамы» бөлүмүндө саналган көмөкчү заттардын кайсы бирине жогорку сезгичтик.

Колдонуу ыкмасы жана дозалар

Ичилет.

Таблеткаларды жутуп, артынан суу ичүү керек. Дары каражатын бир жолку кабыл алууда суткалык дозада колдонуу сунушталат.

Колдонуу ыкмасы

Дозасы

Чоңдор жана өспүрүмдөр (12 жаш жана андан улуу)

Сунушталган доза аллергиялык риноконъюнктивиттин (мезгилдик жана жылдык) жана бөрү жатыштын симптомдорун жеңилдетүү үчүн суткасына 1 жолу 20 мг биластинди (1 таблетка) түзөт.

Таблетканы тамактанууга чейин же жемиш ширесин ичкенге чейин 1 саат мурун же 2 сааттан кийин кабыл алуу керек («Башка дары каражаттары менен өз ара таасири жана өз ара таасирдин башка түрлөрү» бөлүмүн караңыз).

Дарылоо узактыгы

Аллергиялык риноконъюнктивитте дары каражатын аллергендер менен байланышкан мезгилде гана ичүү керек. Сезондук аллергиялык ринити (мурундун сезгениши) бар бейтаптарга дарылоону симптомдор жоголгондо токтотуп жана алар кайра пайда болгондо улантууга болот. Жыл бою аллергиялык рините бар бейтаптар дары каражатын аллерген менен байланышкан мезгилде үзгүлтүксүз колдонсо болот. Бөрү жатышы бар бейтаптарда дарылоо узактыгы симптомдордун мүнөзүнөн жана узактыгынан, ошондой эле алардын динамикасынан көз каранды болот.

Бейтаптардын өзгөчө тобу

Улгайган курактагы бейтаптар

Улгайган курактагы бейтаптарга дозаны тууралоо талап кылынбайт («Фармакодинамикасы» жана «Фармакокинетикасы» бөлүмдөрүн караңыз).

Бөйрөк функциясынын бузулушу
Өзгөчө коркунуч тобундагы чоң адамдарда жүргүзүлгөн изилдөөлөр (бөйрөк функциялары бузулган бейтаптар) чоңдордо бластиндин дозасын тууралоо зарылчылыгы жок («Фармакокинетика» бөлүмүн караңыз).

Боор функциясынын бузулушу
Дары каражатын боор функциясы бузулган чоң курактагы бейтаптарда клиникалык колдонуу тажрыйбасы жок. Бирок, биластин метаболизмге учурабагандыктан жана заара, заң менен өзгөрбөгөн түрдө бөлүнүп чыккандыктан, чоң бейтаптарда системалык таасиринин коопсуз деңгээлден ашыкча жогорулашына кооптонбой эле коюуга болот. Ошондуктан боор функциясы бузулган чоң курактагы бейтаптарга дозаны тууралоо талап кылынбайт («Фармакокинетикасы» бөлүмүн караңыз).

Педиатриялык профилдеги бейтаптар

- Дене салмагы 20 килограммдан кем болбогон 6 жаштан 11 жашка чейинки курактагы балдар. Бул бейтаптар тобунда биластиндин 10 мг ооз көңдөйүндө диспергирленген таблеткаларын, ошондой эле 2,5 мг/мл ичүү үчүн биластин эритмесин дайындоого болот.
- 6 жашка чейинки курактагы жана дене салмагы 20 килограммга чейин болгон балдар. Азыркы учурда болгон маалыматтар «Өзгөчө эскертүүлөр жана колдонуудагы сактык чаралар», «Кыйыр таасирлери», «Фармакодинамика» жана «Фармакокинетика» бөлүмдөрүндө берилген, бирок доза боюнча сунуштамаларды түзүү мүмкүн эмес. Ошондуктан биластинди бул куарктык топтогу бейтаптарга дайындоого болбойт.

Бөйрөк же боор функциялары бузулган балдарда биластиндин коопсуздугу жана натыйжалуулугу аныкталган эмес.

Кыйыр таасирлери

Чоң бейтаптардагы жана өспүрүм курактагы бейтаптардагы жалпы коопсуздук профили
Клиникалык изилдөөлөрдө аллергиялык риноконъюнктивиттен же өнөкөт идиопатиялык бөрү жатыштан жабыркаган чоң бейтаптарда жана өспүрүм курактагы бейтаптарда 20 мг дозасында биластинди колдонуу фонунда жагымсыз көрүнүштөрдүн пайда болуу жыштыгы плацебо колдонуу фонунда бейтаптарга салыштырмалуу болгон (12,7% жана 12,8%).
Клиникалык иштеп чыгуу убагында жүргүзүлгөн II жана III фазанын клиникалык сыноолору ар кандай дозаларда биластин алган 2525 чоң бейтапты жана өспүрүм курактагы бейтаптарды камтыган, алардын ичинде 1697 бейтап 20 мг дозасында биластин алган. Бул клиникалык сыноолордун жүрүшүндө 1362 бейтап плацебо алган. Аллергиялык конъюнктивитке же өнөкөт идиопатиялык бөрү жатышка байланыштуу 20 мг дозасында биластин алып жаткан бейтаптарда баш оору, уйку келүү, баш айлануу жана чарчоо сыяктуу жагымсыз дарылык реакциялар көп белгиленген. Болжол менен

ушундай эле жыштыкта бул жагымсыз көрүнүштөр плацебо алган бейтаптарда белгиленген.

Чоң бейтаптардагы жана өспүрүм курактагы бейтаптардагы жагымсыз реакциялар жөнүндө жалпыланган маалыматтар бар таблица

Төмөндөгү таблицада биластинди ичүүдө пайда болушу мүмкүн делген жана клиникалык иштеп чыгуу программасында (N= 1697) 20 мг дозасында биластин алып жаткан 0,1%дан ашык бейтапта белгиленген жагымсыз реакциялар берилген.

Кыйыр таасирлер төмөндөгү жыштык категориялары боюнча бөлүштүрүлөт:
Өтө көп (>1/10)
Көп (≥ 1/100 баштап < 1/10 чейин)
Кээде (≥ 1/1 000 баштап < 1/100 чейин)
Сейрек (≥ 1/10 000 баштап < 1/1 000 чейин)
Өтө сейрек (< 1/10 000)
Белгисиз (учурда болгон маалыматтардын негизинде жыштыгын баалоо мүмкүн эмес).

Сейрек жана өтө сейрек пайда болуучу, ошондой эле жыштыгы белгисиз жагымсыз реакциялар таблицада көрсөтүлгөн эмес.

Органдар же органдар системалары		**Биластин 20 мг N=1697**	**Биластиндин бардык дозалары Дозалар N=2525**	**Плацебо N=1362**
Жыштыгы	***Жагымсыз реакциялар***			
Жугуштуу жана мителик оорулар				
Кээде	Ооз туштагы учук	2 (0,12%)	2 (0,08%)	0 (0,0%)
Зат алмашуунун жана тамактануунун бузулушу				
Кээде	Табиттин күчөшү	10 (0,59%)	11 (0,44%)	7 (0,51%)
Психиканын бузулушу				
Кээде	Коркуу сезими	6 (0,35%)	8 (0,32%)	0 (0,0%)
	Уйку качуу	2 (0,12%)	4 (0,16%)	0 (0,0%)
Нерв системасынын бузулушу				
Көп	Уйку келүү	52 (3,06%)	82 (3,25%)	39 (2,86%)
	Баш ooру	68 (4,01%)	90 (3,56%)	46 (3,38%)
Кээде	Баш айлануу	14 (0,83%)	23 (0,91%)	8 (0,59%)
Угуу органдарынын жана лабиринттин бузулушу				
Кээде	Тиннитус	2 (0,12%)	2 (0,08%)	0 (0,0%)
	Вертиго	3 (0,18%)	3 (0,12%)	0 (0,0%)
Жүрөктүн бузулушу				
	Гис тутамынын оң бутунун блокадасы	4 (0,24%)	5 (0,20%)	3 (0,22%)
	Синус аритмиясы	5 (0,30%)	5 (0,20%)	1 (0,07%)
	Электрокардиограммада QT аралыгынын узарышы	9 (0,53%)	10 (0,40%)	5 (0,37%)
	ЭКГда башка четтөөлөр	7 (0,41%)	11 (0,44%)	2 (0,15%)
Дем алуу органдарынын, көкүрөк клеткасынын жана орто көңдөйдүн бузулуулары				

Кээде	Дем кыстыгуу (диспноэ)	2 (0,12%)	2 (0,08%)	0 (0,0%)
	Мурундагы ыңгайсыздык	2 (0,12%)	2 (0,08%)	0 (0,0%)
	Мурундун кургашы	3 (0,18%)	6 (0,24%)	4 (0,29%)
Ичеги-карын жолдорундагы бузулуулар				
Кээде	Ичтин жогорку бөлүгүнүн оорушу	11 (0,65%)	14 (0,55%)	6 (0,44%)
	Ичтин оорушу	5 (0,30%)	5 (0,20%)	4 (0,29%)
	Көңүл айлануу	7 (0,41%)	10 (0,40%)	14 (1,03%)
	Ичтеги ыңгайсыздык	3 (0,18%)	4 (0,16%)	0 (0%)
	Ич өтүү	4 (0,24%)	6 (0,24%)	3 (0,22%)
	Ооздун кургашы	2 (0,12%)	6 (0,24%)	5 (0,37%)
	Диспепсия	2 (0,12%)	4 (0,16%)	4 (0,29%)
	Гастрит	4 (0,24 %)	4 (0,16%)	0 (0,0%)
Теринин жана тери астындагы клетчатканын бузулушу				
Кээде	Кычышуу	2 (0,12%)	4 (0,16%)	2 (0,15%)
Жалпы мүнөздөгү бузулуулар жана дары каражатын киргизүү ордундагы реакциялар				
Кээде	Чарчоо	14 (0,83%)	19 (0,75%)	18 (1,32%)
	Чаңкоо	3 (0,18%)	4 (0,16%)	1 (0,07%)
	Мурдагы абалынын жакшыруусу	2 (0,12%)	2 (0,08%)	1 (0,07%)
	Пирексия	2 (0,12%)	3 (0,12%)	1 (0,07%)
	Астения	3 (0,18%)	4 (0,16%)	5 (0,37%)
Лабораториялык изилдөө ыкмаларынын маалыматтары				
Кээде	Гамма-глутамилтрансферазанын жогорулашы	7 (0,41%)	8 (0,32%)	2 (0,15%)
	Аланинаминотрансфераза деңгээлинин жогорулашы	5 (0,30%)	5 (0,20%)	3 (0,22%)
	Аспартатаминотрансфераза деңгээлинин жогорулашы	3 (0,18%)	3 (0,12%)	3 (0,22%)
	Кандай креатининдин деңгээлинин жогорулашы	2 (0,12%)	2 (0,08%)	0 (0,0%)
	Канда триглицериддердин деңгээлинин жогорулашы	2 (0,12%)	2 (0,08%)	3 (0,22%)
	Дене салмагынын жогорулашы	8 (0,47%)	12 (0,48%)	2 (0,15%)

<u>Жыштыгы белгисиз</u> (учурда болгон маалыматтардын негизинде баалоо мүмкүн эмес): Каттоодон кийинки мезгилде жүрөктүн акылдоосу, тахикардия, жогорку сезгичтик реакциялары (анафилаксия, тамыр-нерв шишимиги, энтигүү, бөртмө, таралган шишимик / жергиликтүү шишимик жана эритема сыяктуу) жана кусуу байкалган.

<u>Чоң бейтаптардагы жана өспүрүм курактагы бейтаптардагы айрым жагымсыз реакциялардын сүрөттөлүшү</u>

20 мг биластинди же плацебо алган бейтаптарда уйку келүү, баш оору, баш айлануу жана чарчоо байкалган. Алардын жыштыгы уйку келүү үчүн 3,06% жана 2,86%; баш

ooру үчүн 4,01% жана 3,38%; баш айлануу үчүн 0,83% жана 0,59% жана чарчоо үчүн 0,83% жана 1,32% түзөт.
Каттоодон кийинки байкоонун жүрүшүндө алынган маалымат клиникалык иштеп чыгуу убагында байкалган коопсуздук профилин тастыктаган.

Педиатрия профилиндеги бейтаптардагы жалпы коопсуздук профили
Клиникалык иштеп чыгуу убагында өспүрүмдөрдө (12 жаштан 17 жашка чейин) жагымсыз реакциялардын жыштыгы, түрү жана оордугу чоңдордукуна окшош болгон. Каттоодон кийинки байкоо убагында бул топто (өспүрүмдөр) топтолгон маалымат клиникалык сыноолордун жыйынтыктары менен тастыкталган.
12 жумалык контролдоочу клиникалык изилдөө аралыгында аллергиялык конъюнктивитти же өнөкөт идиопатиялык бөрү жатышты дарылоо үчүн 10 мг биластин кабыл алгандан кийин жагымсыз көрүнүштөр (ЖК) байкалган балдардын (2 жаштан 11 жашка чейинки) пайызы плацебо алган бейтаптардын тобуна салыштырмалуу болгон (67,5%га каршы 68,5%).
Клиникалык сыноолордун жүрүшүндө биластин алган (ооз көңдөйүндө диспергирленген таблетка түрүндө) 291 балада (2 жаштан 11 жашка чейин) белгиленген тиешелүү жагымсыз көрүнүштөр (260 бала дары каражатын коопсуздук боюнча клиникалык сыноолордун жүрүшүндө алышкан, 31 бала дары каражатын фармакокинетикалык изилдөөлөрдүн жүрүшүндө алышкан) баш оору, аллергиялык конъюнктивит, ринит жана ичтин оорушу болгон. Ушул эле жагымсыз реакциялар плацебо алган 249 бейтапта салыштырмалуу жыштык менен белгиленген.

Педиатриялык профилдеги бейтаптардагы жагымсыз реакциялар жөнүндө жалпыланган маалыматтар бар таблица
Төмөндөгү таблицада биластин менен байланышы болушу мүмкүн деп таанылган жана дары каражатын клиникалык иштеп чыгуу убагында биластин алган 0,1% балада (2 жаштан 11 жашка чейинки) белгиленген жагымсыз көрүнүштөр берилген.
Кыйыр таасирлер төмөндөгү жыштык категориялары боюнча бөлүштүрүлөт:
Өтө көп (>1/10)
Көп (≥ 1/100 баштап < 1/10 чейин)
Кээде (≥ 1/1 000 баштап < 1/100 чейин)
Сейрек (≥ 1/10 000 баштап < 1/1 000 чейин)
Өтө сейрек (< 1/10 000)
Белгисиз (бар маалыматтардын негизинде жыштыгын баалоо мүмкүн эмес).

Сейрек жана өтө сейрек пайда болуучу, ошондой эле жыштыгы белгисиз жагымсыз реакциялар таблицада көрсөтүлгөн эмес.

Органдар же органдар системалары		**Биластин 10 мг (n=291)[#]**	**Плацебо (n=249)**
Жыштыгы	**Жагымсыз реакциялар**		
Жугуштуу жана мителик оорулар			
Кээде	Мурундун сезгениши	3 (1,0%)	3 (1,2%)
Нерв системасынын бузулушу			
Көп	Баш оору	6 (2,1%)	3 (1,2%)
Кээде	Баш айлануу	1 (0,3%)	0 (0,0%)

	Эсин жоготуу	1 (0,3%)	0 (0,0%)
Көрүү органдарынын бузулушу			
Көп	Аллергиялык конъюнктивит	4 (1,4%)	5 (2,0%)
Кээде	Көздүн дүүлүгүшү	1 (0,3%)	0 (0,0%)
Ичеги-карын жолдорунун бузулуулары			
Көп	Ичтин оорушу / ичтин жогорку бөлүгүнүн оорушу	3 (1,0%)	3 (1,2%)
Кээде	Ич өтүү	2 (0,7%)	0 (0,0%)
	Көңүл айлануу	1 (0,3%)	0 (0,0%)
	Эриндин шишимиги	1 (0,3%)	0 (0,0%)
Теринин жана тери астындагы клетчатканын бузулушу			
Кээде	Экзема	1 (0,3%)	0 (0,0%)
	Бөрү жатыш	2 (0,7%)	2 (0,8%)
Жалпы мүнөздөгү бузулуулар жана дары каражатын киргизүү ордундагы реакциялар			
Кээде	Чарчоо	2 (0,7%)	0 (0,0%)

#260 бала дары каражатын коопсуздук боюнча клиникалык сыноолордун жүрүшүндө алышкан, 31 бала дары каражатын фармакокинетикалык изилдөөлөрдүн жүрүшүндө алышкан.

Педиатриялык профилдеги бейтаптардагы айрым жагымсыз реакциялардын сүрөттөлүшү

10 мг дозасында биластин же плацебо алган балдарда баш оору, ичтин оорушу, аллергиялык конъюнктивит жана ринит (мурундун сезгениши) байкалган. Төмөндөгүдөй жыштык жөнүндө билдирүүлөр алынган: 2,1% жана 1,2% - баш оору, 1,0% жана 1,2% - ичтин оорушу, 1,4% жана 2,0% - аллергиялык конъюнктивит, 1,0% жана 1,2% - мурундун сезгениши.

Мүмкүн болуучу жагымсыз реакциялар жөнүндө билдирүү

Дары каражатын каттагандан кийин мүмкүн болуучу жагымсыз реакциялар жөнүндө билдирүү маанилүү ролду ойнойт. Бул дары каражатынын «пайда/коркунуч» катышына байкоо жүргүзүүнү улантуу мүмкүнчүлүгүн берет. Саламаттык сактоо системасынын кызматкерлеринен бардык шектүү жагымсыз реакциялар жөнүндө улуттук кабарлоо системасы аркылуу билдирүү талап кылынат.

Өзгөчө эскертүүлөр жана колдонуудагы сактык чаралары

Педиатриялык профилдеги бейтаптар

2 жашка чейинки курактагы балдарды дарылоодо биластиндин натыйжалуулугу жана коопсуздугу аныкталган эмес жана 2 жаштан 5 жашка чейинки курактагы балдарда клиникалык колдонуу тажрыйбасы аз; ошондуктан бул курактык топтогу бейтаптарды дарылоодо биластинди колдонууга болбойт.

Орточо же оор деңгээлде бөйрөк функциясы бузулган бейтаптарда биластинди Р-гликопротеин ингибиторлору, мисалы, кетоконазол, эритромицин, циклоспорин, ритонавир же дилтиазем менен бир убакта колдонуу плазмада биластиндин концентрациясынын жогорулашына, муну менен анын кыйыр таасирлеринин пайда болуу коркунучунун жогорулашына алып келиши мүмкүн. Ушул себептен улам Р-гликопротеин ингибиторлору менен бир убакта колдонууга болбойт.

Бул дары каражатынын курамында бир таблеткада 1 ммоль натрий (23 мг) бар, башкача айтканда дээрлик «натрий жок».

Фертилдүүлүк, кош бойлуулук жана лактация

Кош бойлуулук. Биластинди кош бойлуу аялдарга колдонуу боюнча маалыматтар чектелүү же жок.
Жаныбарларга болгон изилдөөлөрдө дары каражатынын репродуктивдик функцияга (репродукция органдарына карата уулуулук), төрөткө же постнаталдык өнүгүүгө түз же кыйыр зыяндуу таасири белгиленген эмес. Сактык чарасы катары кош бойлуу мезгилинде Никсар® дары каражатын колдонуудан алыс болуу сунушталат.

Эмчек эмизүү. Биластиндин адамда эмчек сүтүнө өтөөрүнө байланыштуу изилдөөлөр жүргүзүлгөн эмес. Учурда болгон фармакокинетика маалыматтары жаныбарларда биластин эненин сүтүнө өтө турганын көрсөттү. Эмчек эмизүүнүн бала үчүн пайдасын жана биластин менен дарылануунун эне үчүн пайдасын эске алуу менен эмчек эмизүүнү улантуу /токтотуу жөнүндө же Никсар® дары каражаты менен дарылоону токтотуу / токтотуп туруу жөнүндө чечимди кабыл алуу керек.

Фертилдүүлүк: Клиникалык маалыматтар чектелген же жок. Келемиштерге болгон изилдөөдө дары каражатынын фертилдүүлүккө терс таасири аныкталган эмес.

Унаа каражаттарын башкаруу жана механизмдерди тейлөө жөндөмдүүлүгүнө таасири
Биластиндин унаа каражаттарын башкаруу жөндөмдүүлүгүнө таасири изилденген чоң бейтаптардын катышуусу менен жүргүзүлгөн изилдөөнүн маалыматтары боюнча, биластинди 20 мг дозасында колдонуу бул жөндөмдүүлүккө таасир тийгизген эмес. Бирок дары каражатына жеке реакция өзгөрүшү мүмкүн болгондуктан, бейтаптарга алардын биластинге жеке таасиринин мүнөзү аныкталганга чейин унаа каражаттарын башкаруудан жана механизмдерди тейлөөдөн алыс болуу сунушталат.

Эгерде сиз Никсар® дары каражатын кабыл алууну унутуп калсаңыз
Өткөрүп жиберген дозаны толуктоо үчүн кош дозаны кабыл албаңыз.
Эгерде Сиз таблеткаларды өз убагында кабыл алууну унутуп калсаңыз, аны эстегенде дароо кабыл алыңыз, ал эми кийинки таблетканы кадимки убакытта кабыл алыңыз.
Эгерде Сизде бул дары каражатын колдонууга байланыштуу суроолор жаралса, дарыгерге же дарыкана кызматкерине кайрылыңыз.

Ашыкча доза
Биластиндин курч ашыкча дозасына тиешелүү маалымат иштеп чыгуу жана каттоодон кийинки байкоо убагында жүргүзүлгөн клиникалык сыноолор тажрыйбасынан алынган. Биластинди дарылык дозадан 10-11 эсе ашкан дозада (220 мг бир жолку колдонгон учурда, же 200 мг/сут 7 күн ичинде колдонгон учурда) колдонуу фонунда клиникалык сыноолорду жүргүзүүдө дары каражатын кабыл алуу убагындагы жагымсыз көрүнүштөр 26 чоң дени сак ыктыярчыларда дары каражатын колдонуу убагында плацебо алган фонго караганда 2 эсе көп пайда болгон. Көп белгиленген жагымсыз реакциялардын

ичинде баш айлануу, баш оору жана көңүл айлануу болгон. Олуттуу жагымсыз реакциялар жана QT аралыгынын узарышы белгиленген эмес. Каттоодон кийинки байкоо убагында топтолгон маалымат клиникалык сыноолорду өткөрүүдө билдирилген маалыматка ылайык келет.
30 дени сак ыктыярчыда аны көп жолу колдонууда (4 күн ичинде 100 мг/сут) биластиндин карынчалардын реполяризациясына таасири изилденген QT/QTc аралыгын ченөө менен карама-каршы изилдөөдө, QTc аралыгынын статистикалык маанилүү узарышы байкалган эмес.
Балдардагы ашыкча доза жөнүндө маалыматтар жок.
Ашыкча доза учурунда оору белгилерин жоготууга багытталган жана колдоочу дарылоо сунушталат.
Биластин үчүн өзгөчө антидот белгисиз.

Башка дары каражаттары менен өз ара таасири жана өз ара таасирлердин башка түрлөрү
Өз ара таасирлерди изилдөөлөр чоңдордо гана жүргүзүлгөн жана алардын жыйынтыктары төмөндө жалпыланган.

Тамак-аш азыктары менен өз ара таасири: Тамак ичкенден кийин биластиндин биологиялык жеткиликтүүлүгүн 30%га азайтат.

Грейпфрут ширеси менен өз ара таасири: Биластинди 20 мг дозасында грейпфрут ширеси менен ичкен учурда биластиндин биологиялык жеткиликтүүлүгү 30% төмөндөгөн. Мындай таасир башка жемиш ширелери учурунда дагы байкалган. Биологиялык жеткиликтүүлүгүнүн азаюу деңгээли ширени өндүрүүчүгө жана ал алынган жемиштерге жараша айырмаланышы мүмкүн. Бул өз ара таасир биластин субстрат болуп саналган, OATP1A2 белок-тараткычты басаңдатуу менен шартталган («Фармакокинетика» бөлүмүн караңыз). OATP1A2 субстраттары же ингибиторлору болуп саналган дары каражаттары дагы (мисалы, ритонавир же рифампицин) плазмада биластиндин концентрациясын азайтышы мүмкүн.

Кетоконазол же эритромицин менен өз ара таасири: Суткасына бир жолу 20 мг биластинди жана суткасына бир жолу 400 мг кетоконазолду же 500 мг эритромицинди чогуу ичүүдө AUC маанисинин 2 эсе жогорулашы жана C^{max} 2-3 эсе жогорулашы байкалган. Мындай өзгөрүүлөрдү ичегинин клеткаларынан бөлүп чыгаруу үчүн жооп берген белок-тараткыч деңгээлинде өз ара аракеттенүү менен түшүндүрүүгө болот, анткени биластин Р-гликопротеин субстраты болуп саналат жана метаболизацияланбайт («Фармакокинетика» бөлүмүн караңыз). Бул таасирлер бир жагынан биластиндин жана экинчи жагынан кетоконазолдун же эритромициндин коопсуздук профилине таасирин тийгизбейт. Р-гликопротеиндин субстраттары же ингибиторлору болуп саналган башка дары каражаттары (мисалы, циклоспорин) дагы плазмада биластиндин концентрациясын жогорулатышы мүмкүн.

Дилтиазем менен өз ара таасири: 20 мг дозасында биластинди 60 мг дозасында дилтиазем менен бир убакта ичкен учурда биластиндин C_{max} 50% жогорулаган. Мындай таасирди ичеги клеткаларынан заттарды бөлүп чыгаруу үчүн жооп берген белок-

тараткычтар деңгээлиндеги өз ара таасир менен түшүндүрүүгө болот («Фармакокинетика» бөлүмүн караңыз); бул таасир биластиндин коопсуздук профилине таасирин тийгизбейт.

Алкоголь менен өз ара таасири: Алкоголду жана суткасына бир жолу 20 мг дозасында биластинди бир убакта колдонууда психомотордук функциялар алкоголду жана плацебо бир убакта алгандан кийинки ошол эле деңгээлде турган.

Лоразепам менен өз ара таасири: суткасына бир жолу 20 мг дозасында биластинди жана 8 күн ичинде суткасына бир жолу 3 мг дозасында лоразепамды бир убакта колдонгон учурда лоразепамдын борбордук нерв системасына басаңдатуу таасиринин күчөшү аныкталган эмес.

Педиатриялык профилдеги бейтаптар
Өз ара таасирин изилдөө чоңдор арасында гана жүргүзүлгөн. Балдарда биластинди башка дары каражаттары, тамак же жемиш ширелери менен чогуу колдонуунун клиникалык тажрыйбасы жок болгондуктан, азыркы учурда биластинди балдарга дайындоодо чоңдордо алынган өз ара таасирлерди изилдөөлөрдүн жыйынтыктарын эске алуу керек. Анын негизинде биластиндин AUC жана C_{max} өзгөрүүлөрүнүн өз ара таасири менен шартталган анын коопсуздук профилине таасир тийгизиши жөнүндө тыянак жасоого боло турган балдарга байланыштуу клиникалык маалыматтар жок.
Жарактуулук мөөнөтү
5 жыл.
Бул дары каражатын картон кутучада жана блистерде «чейин жарактуу» сөздөрүнөн кийин көрсөтүлгөн жарактуулук мөөнөтү аяктагандан кийин колдонбоңуз. Жарактуулук мөөнөтү көрсөтүлгөн айдын акыркы күнү болуп саналат.
Сактоодогу өзгөчө сактык чаралары
30°Сдан жогору эмес аба табында сактоо керек.
Балдар жетпеген жерде сактоо керек!

Чыгаруу шарттары
Рецепт боюнча чыгарылат.

Таңгактын түрү жана ичиндегиси
Биластин 20 мг, таблеткалар эки бөлүктөн турган, ар бири алюминий камтыган алюминий блистерге таңгакталат.
Бир блистерде 10 таблетка бар. Блистерлер картон кутучага таңгакталат. Таңгактын өлчөмү: 10 таблетка.

Каттоо күбөлүгүнүн ээси жана өндүрүүчү
Каттоо күбөлүгүнүн ээси
Менарини Интернешнл Оперейшнз Люксембур С.А.
1, Авеню де ла Гар
1611 Люксембург

Өндүрүүчү:

А.Менарини Мэнюфекчеринг Лоджистикс энд Сервисиз С.р.л.
Кампо ди Пиле
Л’Аквила
Италия