

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Borenar 2,5 mg/ml soluție orală

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare ml soluție orală conține bilastină 2,5 mg.

Excipienți cu efect cunoscut: p-hidroxibenzoat de metil (E 218) (1,0 mg/ml), p-hidroxibenzoat de propil (E 216) (0,2 mg/ml), etanol (0,11 mg/ml)

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție orală

Soluție apoasă, limpede, incoloră, ușor vâscoasă, cu pH 3,0-4,0, fără precipitat.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul simptomatic al rino-conjunctivitei alergice (sezoniere și perene) și al urticariei. Borenar este indicat la copiii cu vârstă cuprinsă între 2 și 11 ani și cu o greutate corporală de cel puțin 15 kg.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Copii și adolescenți

- Copii cu vârstă cuprinsă între 2 și 11 ani și greutate de cel puțin 15 kg
10 mg bilastină (4 ml soluție orală) o dată pe zi pentru ameliorarea simptomelor rino-conjunctivitei alergice (rinită alergică sezonieră și rinită alergică perenă) și urticariei.

Soluția orală trebuie administrată cu o oră înainte sau cu două ore după ingestia de alimente sau de sucuri de fructe (vezi pct. 4.5).

La adulți și adolescenți (cu vârstă de 12 ani și peste) este adecvată administrarea bilastinei 20 mg comprimate.

Durata tratamentului:

În cazul rino-conjunctivitei alergice tratamentul trebuie limitat la perioada de expunere la alergeni. În cazul rinitei alergice sezoniere tratamentul poate fi întrerupt după dispariția simptomelor și reluat după reapariția lor. În cazul rinitei alergice perene tratamentul poate continua pe întreaga perioadă de

expunere la alergen. În cazul urticariei, durata tratamentului depinde de tipul și durata acesteia, precum și de evoluția simptomelor.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

Siguranța și eficacitatea bilastinei la copii cu insuficiență renală nu au fost stabilite. Studiile efectuate la adulți în grupuri de risc speciale (pacienți cu insuficiență renală) indică faptul că nu este necesară ajustarea dozei de bilastină la adulți (vezi pct. 5.2).

Insuficiență hepatică

Siguranța și eficacitatea bilastinei la copii cu insuficiență hepatică nu au fost stabilite. Nu există experiență clinică la pacienții adulți, copii și adolescenți cu insuficiență hepatică. Cu toate acestea, deoarece bilastina nu este metabolizată și este eliminată nemodificată în urină și fecale, nu se așteaptă ca insuficiența hepatică să determine creșterea expunerii sistemice peste limita de siguranță la pacienții adulți. De aceea, nu este necesară ajustarea dozei la pacienți adulți cu insuficiență hepatică (vezi pct. 5.2).

Mod de administrare

Administrare orală.

Flaconul cu soluție orală are un capac prevăzut cu sistem de siguranță pentru copii și trebuie deschis astfel: capacul din plastic cu filet se apasă în jos și, în același timp, se rotește în sens invers acelor de ceasornic.

Soluția orală este însoțită de o măsură dozatoare cu o gradăție de 4 ml (= bilastină 10 mg per doză).

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Copii și adolescenți

Eficacitatea și siguranța bilastinei la copii cu vârsta sub 2 ani și cu o greutate corporală mai mică de 15 kg nu au fost stabilite, prin urmare bilastina nu trebuie utilizată la copii cu vârstă sub 2 ani sau cu o greutate corporală mai mică de 15 kg.

La pacienții cu insuficiență renală moderată sau severă, administrarea concomitentă de bilastină cu inhibitori ai glicoproteinei P, cum sunt ketoconazol, eritromicină, ciclosporină, ritonavir sau diltiazem, poate crește concentrația plasmatică de bilastină și astfel să crească riscul de reacții adverse ale bilastinei. De aceea, administrarea concomitentă de bilastină cu inhibitori ai glicoproteinei P trebuie evitată la pacienții cu insuficiență renală moderată sau severă.

S-au raportat cazuri de prelungire a intervalului QT pe electrocardiogramă, la pacienții care utilizează bilastină (vezi pct. 4.8, 4.9 și 5.1) Se suspectează că medicamentele care cauzează prelungirea intervalului QT/QT_C măresc riscul de torsadă a vârfurilor.

Prin urmare, trebuie să se manifeste prudență atunci când se administrează bilastină pacienților pentru care există un risc sporit de a prezenta prelungirea intervalului QT/QT_C. Aceasta include pacienții cu antecedente de aritmii cardiace; pacienții cu hipokaliemie, hipomagneziemie, hipocalcemie; pacienții cu sindrom cunoscut de prelungire a intervalului QT sau cu bradicardie severă; pacienții care utilizează concomitent alte medicamente asociate cu prelungirea intervalului QT/QT_C.

Borenar conține p-hidroxibenzoat de metil (E 218) și p-hidroxibenzoat de propil (E 216), care pot provoca reacții alergice (posibil întârziate).

Acest medicament conține alcool (etanol) 0,44 mg per fiecare doză (4 ml) echivalent cu 11 mg/100 ml (0,011% m/v). Cantitatea per doză de 4 ml din acest medicament este echivalentă cu mai puțin de 0,02 ml bere sau 0,005 ml vin.

Cantitatea mică de alcool din acest medicament nu va determina vreun efect semnificativ.

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per 4 ml, adică practic “nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Au fost efectuate studii privind interacțiunile numai la adulți și sunt rezumate mai jos.

Interacțiunea cu alimente: Alimentele reduc semnificativ biodisponibilitatea orală a bilastinei 20 mg comprimate cu 30% și pe cea a bilastinei 2,5 mg/ml soluție orală cu 20%.

Interacțiunea cu suc de grepfrut: Administrarea concomitentă de bilastină 20 mg și suc de grepfrut a scăzut biodisponibilitatea bilastinei cu 30%. Acest efect se poate aplica, de asemenea, și în cazul altor sucuri de fructe. Gradul scăderii biodisponibilității poate înregistra variații în funcție de producător și de fructe. Mecanismul acestei interacțiuni constă în inhibarea OATP1A2, un transportor pentru care bilastina este substrat (vezi pct. 5.2). Medicamentele care constituie substraturi sau sunt inhibitori OATP1A2, cum sunt ritonavir sau rifampicina pot, de asemenea, avea un potențial de scădere a concentrației plasmatice de bilastină.

Interacțiunea cu ketoconazol și eritromicină: Administrarea concomitentă de bilastină 20 mg o dată pe zi și ketoconazol 400 mg o dată pe zi sau eritromicină 500 mg de 3 ori pe zi au determinat creșterea ASC pentru bilastină de 2 ori și C_{max} de 2-3 ori. Aceste modificări pot fi explicate prin interacțiunea cu transportorii prin mecanism de eflux la nivel intestinal, deoarece bilastina este substrat pentru glicoproteina P și nu este metabolizată (vezi pct. 5.2). Aceste modificări nu par să afecteze profilul de siguranță al bilastinei și ketoconazolului, respectiv, eritromicinei. Alte medicamente care sunt substraturi sau inhibitori ai glicoproteinei P, cum este ciclosporina, au potențialul de a crește concentrația plasmatică a bilastinei.

Interacțiunea cu diltiazem: Administrarea concomitentă de bilastină 20 mg o dată pe zi și diltiazem 60 mg o dată pe zi a determinat creșterea C_{max} a bilastinei cu 50%. Acest efect poate fi explicat prin interacțiunea cu transportorii prin mecanism de eflux la nivel intestinal (vezi pct. 5.2) și nu pare să afecteze profilul de siguranță al bilastinei.

Interacțiunea cu alcoolul: Performanța psihomotorie după administrarea concomitentă de alcool și bilastină 20 mg o dată pe zi a fost similară cu cea observată după ingestia de alcool și placebo.

Interacțiunea cu lorazepam: Administrarea concomitentă de bilastină 20 mg o dată pe zi și lorazepam 3 mg o dată pe zi timp de 8 zile nu a potențat efectele lorazepam de deprimare a SNC.

Copii și adolescenți

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile cu bilastină soluție orală la copii. Deoarece nu există experiență clinică privind interacțiunea bilastinei cu alte medicamente, alimente sau sucuri de fructe la copii, rezultatele obținute în studiile privind interacțiunile efectuate la adulți ar trebui luate în considerare în momentul administrării bilastinei la copii. Nu există date clinice la copii pentru a indica dacă modificările ASC sau C_{max} datorate interacțiunilor afectează profilul de siguranță al bilastinei.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Datele privind utilizarea de bilastină la femeile gravide sunt limitate sau absente.

Studiile pe animale nu evidențiază efecte nocive directe sau indirecte în ceea ce privește toxicitatea asupra funcției de reproducere, nașterii sau dezvoltării post-natale (vezi pct. 5.3). Ca măsură preventivă, este de preferat evitarea utilizării Borenar în timpul sarcinii.

Alăptarea

Excreția de bilastină în lapte nu a fost studiată la om. Datele farmacocinetice disponibile din studiile efectuate la animale au evidențiat excreția bilastinei în lapte (vezi pct. 5.3). Decizia de a continua/întrerupe alăptarea sau de a întrerupe/opri tratamentul cu Borenar trebuie luată ținând cont de beneficiul alăptării pentru copil și de beneficiul tratamentului cu bilastină pentru mamă.

Fertilitatea

Datele clinice sunt limitate sau absente. Un studiu la șobolani nu a evidențiat niciun efect negativ asupra fertilității (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Un studiu efectuat la adulți pentru evaluarea efectelor bilastinei asupra capacității de a conduce vehicule a demonstrat că tratamentul cu bilastină 20 mg nu a afectat capacitatea de a conduce. Cu toate acestea, deoarece răspunsul individual la medicament poate varia, pacienții trebuie sfătuiți să nu conducă vehicule sau să folosească utilaje până când nu și-au stabilit propriul răspuns la bilastină.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță la copii și adolescenți

În timpul cercetării clinice, frecvența, natura și severitatea reacțiilor adverse la adolescenți (cu vârstă cuprinsă între 12 și 17 ani) au fost la fel cu cele observate la adulți. Informațiile colectate referitoare la adolescenți, în timpul perioadei de după punerea pe piață au confirmat rezultatele studiilor clinice.

Procentul copiilor (cu vârstă cuprinsă între 2-11 ani) care au raportat evenimente adverse (EA) după tratamentul cu bilastină 10 mg pentru rino-conjunctivită alergică sau urticarie idiopatică cronică într-un studiu clinic controlat cu durată de 12 săptămâni a fost comparabil cu procentul din grupul celor care au primit placebo (68,5% față de 67,5%).

Evenimentele adverse asociate cu administrarea de bilastină 10 mg (formă farmaceutică de comprimat orodispersabil) raportate cel mai frecvent la 328 copii (cu vârstă cuprinsă între 2-11 ani) în timpul studiilor clinice (#260 copii expuși în studiul clinic de siguranță, 68 copii expuși în studiile farmacocinetice) au fost cefalee, conjunctivită alergică, rinită și durere abdominală. Aceste evenimente adverse asociate cu administrarea de placebo au apărut la 249 pacienți cu o frecvență comparabilă.

Tabel cu rezumatul reacțiilor adverse la copii și adolescenți

Evenimentele adverse cel mai puțin frecvente ca urmare a utilizării de bilastină și raportate la peste 0,1% dintre copiii (cu vârstă cuprinsă între 2-11 ani) care au primit bilastină în timpul cercetării clinice sunt prezentate în tabelul de mai jos.

Frecvențele se clasifică după cum urmează:

Foarte frecvente ($\geq 1/10$)

Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)

Mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$)

Rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$)

Foarte rare ($< 1/10000$)

Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)

Reacțiile adverse rare, foarte rare și cele cu frecvență necunoscută nu au fost incluse în tabel.

Clasificare pe aparate, sisteme și organe		Bilastină 10 mg	Placebo
Frecvență	Reacția adversă	(n=328) [#]	(n=249)
Infecții și infestări			
Frecvente	Rinită	3 (0,9%)	3 (1,2%)
Tulburări ale sistemului nervos			
Frecvente	Cefalee	6 (1,8%)	3 (1,2%)
Mai puțin frecvente	Amețeli	1 (0,3%)	0 (0,0%)
	Pierderea stării de conștiență	1 (0,3%)	0 (0,0%)

Tulburări oculare			
Frecvente	Conjunctivită alergică	4 (1,2%)	5 (2,0%)
Mai puțin frecvente	Iritație oculară	1 (0,3%)	0 (0,0%)
Tulburări gastro-intestinale			
Mai puțin frecvente	Durere abdominală/ Durere în etajul abdominal superior	3 (0,9%)	3 (1,2%)
	Diaree	2 (0,6%)	0 (0,0%)
	Greață	1 (0,3%)	0 (0,0%)
	Edem al buzelor	1 (0,3%)	0 (0,0%)
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat			
Mai puțin frecvente	Eczemă	1 (0,3%)	0 (0,0%)
	Urticarie	2 (0,6%)	2 (0,8%)
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare			
Mai puțin frecvente	Fatigabilitate	3 (0,9%)	0 (0,0%)

#260 copii expuși în studiul clinic de siguranță, 68 copii expuși în studiile farmacocinetice

Descrierea reacțiilor adverse selectate la copii și adolescenți

Cefalee, durere abdominală, conjunctivită și rinită alergică au fost observate atât la copii tratați cu bilastină 10 mg, cât și la cei tratați cu placebo. Frecvența raportată a fost de 1,8% față de 1,2% pentru cefalee; 0,9% față de 1,2% pentru durerea abdominală; 1,2% față de 2,0% pentru conjunctivita alergică și 0,9% față de 1,2% pentru rinită.

Rezumatul profilului de siguranță la pacienții adulți și adolescenți

Incidența evenimentelor adverse prezentate de pacienții care au rino-conjunctivită alergică sau urticarie idiopatică cronică tratați cu bilastină 20 mg din studiile clinice a fost comparabilă cu cea de la pacienții care au primit placebo (12,7% față de 12,8%).

Studiile clinice de fază II și III efectuate în timpul cercetării clinice au inclus 2525 pacienți adulți și adolescenți tratați cu diferite doze de bilastină, dintre care 1697 au fost tratați cu bilastină 20 mg. În aceste studii 1362 pacienți au primit placebo. Reacțiile adverse cel mai frecvent raportate de către pacienții care au primit bilastină 20 mg pentru indicațiile rino-conjunctivită alergică sau urticarie idiopatică cronică au fost cefalee, somnolență, amețeli și oboseală. Aceste evenimente adverse au survenit cu o frecvență comparabilă la pacienții care au primit placebo.

Tabel cu rezumatul reacțiilor adverse la pacienții adulți și adolescenți

Reacțiile adverse cel mai puțin frecvente apărute ca urmare a utilizării de bilastină și raportate la peste 0,1% dintre pacienții care au primit bilastină 20 mg în timpul cercetării clinice (N=1697) sunt prezentate în tabelul de mai jos.

Frecvențele se clasifică după cum urmează:

Foarte frecvente ($\geq 1/10$)

Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)

Mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$)

Rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$)

Foarte rare ($< 1/10000$)

Cu frecvență necunoscută (care nu pot fi estimate din datele disponibile)

Reacțiile adverse rare, foarte rare și cele cu frecvență necunoscută nu au fost incluse în tabel.

Clasificare pe aparate, sisteme și organe Frecvență	Reacția adversă	Bilastină 20 mg N=1697	Bilastină toate dozele N=2525	Placebo N=1362
Infecții și infestări				

Clasificare pe aparate, sisteme și organe Frecvență		Reacția adversă	Bilastină 20 mg N=1697	Bilastină toate dozele N=2525	Placebo N=1362
Mai puțin frecvente	Herpes oral		2 (0,12%)	2 (0,08%)	0 (0,0%)
Tulburări metabolice și de nutriție					
Mai puțin frecvente	Creșterea apetitului		10 (0,59%)	11 (0,44%)	7 (0,51%)
Tulburări psihice					
Mai puțin frecvente	Anxietate		6 (0,35%)	8 (0,32%)	0 (0,0%)
	Insomnie		2 (0,12%)	4 (0,16%)	0 (0,0%)
Tulburări ale sistemului nervos					
Frecvente	Somnolență		52 (3,06%)	82 (3,25%)	39 (2,86%)
	Cefalee		68 (4,01%)	90 (3,56%)	46 (3,38%)
Mai puțin frecvente	Amețeli		14 (0,83%)	23 (0,91%)	8 (0,59%)
Tulburări acustice și vestibulare					
Mai puțin frecvente	Tinitus		2 (0,12%)	2 (0,08%)	0 (0,0%)
	Vertij		3 (0,18%)	3 (0,12%)	0 (0,0%)
Tulburări cardiace					
Mai puțin frecvente	Bloc de ramură dreaptă		4 (0,24%)	5 (0,20%)	3 (0,22%)
	Aritmie sinusală		5 (0,30%)	5 (0,20%)	1 (0,07%)
	Sindrom QT prelungit pe electrocardiogramă*		9 (0,53%)	10 (0,40%)	5 (0,37%)
	Alte modificări ECG		7 (0,41%)	11 (0,44%)	2 (0,15%)
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale					
Mai puțin frecvente	Dispnee		2 (0,12%)	2 (0,08%)	0 (0,0%)
	Disconfort nazal		2 (0,12%)	2 (0,08%)	0 (0,0%)
	Uscăciune nazală		3 (0,18%)	6 (0,24%)	4 (0,29%)
Tulburări gastro-intestinale					
Mai puțin frecvente	Durere în etajul abdominal superior		11 (0,65%)	14 (0,55%)	6 (0,44%)
	Durere abdominală		5 (0,30%)	5 (0,20%)	4 (0,29%)
	Greață		7 (0,41%)	10 (0,40%)	14 (1,03%)
	Disconfort gastric		3 (0,18%)	4 (0,16%)	0 (0,0%)
	Diaree		4 (0,24%)	6 (0,24%)	3 (0,22%)
	Xerostomie		2 (0,12%)	6 (0,24%)	5 (0,37%)
	Dispepsie		2 (0,12%)	4 (0,16%)	4 (0,29%)
	Gastrită		4 (0,24%)	4 (0,16%)	0 (0,0%)
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat					
Mai puțin frecvente	Prurit		2 (0,12%)	4 (0,16%)	2 (0,15%)
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare					
	Fatigabilitate		14 (0,83%)	19 (0,75%)	18 (1,32%)

Clasificare pe aparate, sisteme și organe Frecvență		Bilastină 20 mg N=1697	Bilastină toate dozele N=2525	Placebo N=1362
Mai puțin frecvente	Sete	3 (0,18%)	4 (0,16%)	1 (0,07%)
	Ameliorarea afecțiunilor preexistente	2 (0,12%)	2 (0,08%)	1 (0,07%)
	Febră	2 (0,12%)	3 (0,12%)	1 (0,07%)
	Astenie	3 (0,18%)	4 (0,16%)	5 (0,37%)
Investigații diagnostic				
Mai puțin frecvente	Creștere a valorii gama glutamil transferazei	7 (0,41%)	8 (0,32%)	2 (0,15%)
	Creștere a valorii alanin aminotransferazei	5 (0,30%)	5 (0,20%)	3 (0,22%)
	Creștere a valorii aspartat aminotransferazei	3 (0,18%)	3 (0,12%)	3 (0,22%)
	Creștere a valorii creatininei sanguine	2 (0,12%)	2 (0,08%)	0 (0,0%)
	Creștere a valorii trigliceridelor sanguine	2 (0,12%)	2 (0,08%)	3 (0,22%)
	Creștere ponderală	8 (0,47%)	12 (0,48%)	2 (0,15%)

*S-au raportat cazuri de prelungire a intervalului QT pe electrocardiogramă inclusiv după introducerea pe piață.

Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile): Au fost observate palpitații, tahicardie, reacții de hipersensibilitate (cum sunt anafilaxie, angioedem, dispnee, erupție cutanată tranzitorie, edem localizat/inflamație locală și eritem) și vărsături în timpul perioadei de după punerea pe piață.

Descrierea reacțiilor adverse selectate la pacienții adulți și adolescenți

Somnolență, cefalee, amețeli și fatigabilitate au fost observate atât la pacienții tratați cu bilastină 20 mg, cât și la cei tratați cu placebo. Frecvența lor raportată la bilastină față de placebo a fost 3,06% față de 2,86% pentru somnolență; 4,01% față de 3,38% pentru cefalee; 0,83% față de 0,59% pentru amețeli și 0,83% față de 1,32% pentru fatigabilitate.

Informațiile culese în timpul perioadei de supraveghere după punerea pe piață au confirmat profilul de siguranță observat în timpul cercetării clinice.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
București 011478- RO
e-mail: adr@anm.ro
Website: www.anm.ro.

4.9 Supradozaj

Nu există date privind supradozajul la copii.

Informațiile privind supradozajul acut al bilastinei se regăsesc în experiența din studiile clinice efectuate în timpul cercetării la adulți și în supravegherea după punerea pe piață. În studiile clinice după administrarea de bilastină în doze de 10-11 ori mai mari decât doza terapeutică (220 mg doză unică; sau 200 mg/zi timp de 7 zile) la 26 voluntari adulți sănătoși, frecvența evenimentelor adverse

neașteptate ca urmare a tratamentului a fost de două ori mai mare decât în cazul placebo. Reacțiile adverse cel mai frecvent raportate au fost amețeli, cefalee și greață. Nu au fost raportate evenimente adverse grave și nici prelungirea semnificativă a intervalului QTc. Informațiile culese în perioada de supraveghere după punerea pe piață sunt în concordanță cu rezultatele studiilor clinice.

Evaluarea critică a efectului dozelor multiple de bilastină (100 mg x 4 zile) asupra repolarizării ventriculare printr-un “studiu încrucișat amănunțit al QT/QTc” incluzând 30 voluntari adulți sănătoși nu a evidențiat o prelungire semnificativă a QTc.

În cazul supradozajului, se recomandă tratament simptomatic și de susținere.

Nu există un antidot specific cunoscut la bilastină.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Antihistaminice pentru utilizare sistemică, alte antihistaminice pentru utilizare sistemică, codul ATC R06AX29.

Mecanism de acțiune

Bilastina este un antagonist histaminergic non-sedativ, cu durată lungă de acțiune, cu afinitate antagonistă selectivă pentru receptorii H₁ periferici și fără afinitate pentru receptorii muscarinici. Bilastina a inhibat papula indusă de histamină și reacțiile cutanate eritematoase timp de 24 ore după dozele unice.

Eficacitate clinică

Eficacitatea bilastinei a fost studiată la adulți și adolescenți. Conform ghidurilor de specialitate, eficacitatea dovedită la adulți și adolescenți poate fi extrapolată la copii, fiind demonstrat că expunerea sistemică la bilastină 10 mg a copiilor cu vârste cuprinse între 2 și 11 ani și greutatea de cel puțin 15 kg, este echivalentă cu expunerea la bilastină 20 mg a adulților (vezi pct. 5.2). Extrapolarea datelor de la adulți și adolescenți este considerată adecvată pentru acest produs deoarece fiziopatologia rino-conjunctivitei alergice și urticariei este aceeași pentru toate grupele de vârstă.

În studiile clinice efectuate la pacienții adulți și adolescenți cu rino-conjunctivită alergică (sezonieră și perenă), bilastina 20 mg, administrată o dată pe zi timp de 14-28 zile, a fost eficace în ameliorarea simptomelor precum strănutul, rinoreea, pruritul nazal, congestia nazală, pruritul ocular, lăcrimarea și eritemul oculară. Bilastina a controlat eficient simptomele timp de 24 ore.

În două studii clinice efectuate la pacienții cu urticarie idiopatică cronică, bilastină 20 mg, administrată o dată pe zi timp de 28 zile a fost eficace în ameliorarea intensității pruritului și a numărului și dimensiunii papulelor, precum și a disconfortului pacienților provocat de urticarie. Pacienților li s-au îmbunătățit somnul și calitatea vieții.

Nu s-a observat o prelungire semnificativă a intervalului QTc sau alte efecte cardiovasculare în studiile clinice efectuate cu bilastină, chiar la doze de 200 mg pe zi (de 10 ori mai mari decât doza clinică) timp de 7 zile la 9 subiecți, sau chiar în cazul administrării concomitente cu inhibitorii ai glicoproteinei P, cum sunt ketoconazolul (24 subiecți) și eritromicina (24 subiecți). În plus, s-a efectuat un studiu amănunțit al QT cu 30 voluntari.

În studiile clinice controlate, la doza recomandată de 20 mg o dată pe zi, profilul de siguranță al SNC la administrarea bilastinei a fost similar cu placebo iar incidența somnolenței nu a diferit statistic de placebo. Bilastina la doze de până la 40 mg pe zi nu a afectat performanța psihomotorie în studiile clinice și nu a afectat capacitatea de a conduce vehicule într-un test de conducere standard.

La pacienții vârstnici (cu vârstă ≥ 65 ani) incluși în studiile de fază II și III medicamentul nu a prezentat nicio diferență în ceea ce privește eficacitatea și siguranța comparativ cu pacienții mai tineri.

Siguranță clinică

Într-un studiu clinic controlat, desfășurat pe o perioadă de 12 săptămâni, care a inclus copii cu vârstă cuprinsă între de 2-11 ani (509 copii în total, 260 tratați cu bilastină 10 mg: 58 cu vârstă de 2 până la <6 ani, 105 cu vârstă de 6 până la <9 ani și 97 cu vârstă de 9 până la <12 ani și 249 pacienți tratați cu placebo: 58 cu vârstă de 2 până la <6 ani, 95 cu vârstă de 6 până la <9 ani și 96 cu vârstă de 9 până la

<12 ani), la doza recomandată pentru copii de 10 mg o dată pe zi, profilul de siguranță al bilastinei (n =260) a fost similar cu placebo (n=249), reacțiile adverse au apărut la 5,8% și 8,0% dintre pacienții cărora li s-a administrat bilastină 10 mg și, respectiv, placebo. Atât bilastină 10 mg cât și placebo au prezentat o ușoară scădere a scorurilor de somnolență și sedare la chestionarul pentru evaluarea somnului la copii în timpul acestui studiu, fără diferențe semnificative statistic între grupurile de tratament. La acești copii cu vârstă cuprinsă între 2 și 11 ani, nu s-au observat diferențe semnificative asupra intervalului QTc după administrarea de bilastină 10 mg zilnic, comparativ cu placebo. Calitatea vieții observată în chestionarele de evaluare specifice copiilor cu rino-conjunctivită alergică sau urticarie cronică a arătat o creștere generală a scorurilor la peste 12 săptămâni, fără nicio diferență semnificativă statistic între brațele cu bilastină și placebo. Populația totală de 509 copii a cuprins: 479 subiecți cu rino-conjunctivită alergică și 30 subiecți diagnosticați cu urticarie cronică. 260 copii au primit bilastină, 252 (96,9%) pentru rino-conjunctivită alergică și 8 (3,1%) pentru urticarie cronică. În mod analog, 249 copii au primit placebo, 227 (91,2%) pentru rino-conjunctivită alergică și 22 (8,8%) pentru urticarie cronică.

Copii și adolescenți

Agencia Europeană a Medicamentelor a suspendat obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu bilastină la toate subgrupele de copii cu vârstă sub 2 ani (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Bilastina se absoarbe rapid după administrare orală cu o durată de timp până la atingerea concentrației plasmatice maxime de aproximativ 1,3 ore. Nu s-a observat acumulare. Valoarea medie a biodisponibilității bilastinei administrată pe cale orală este de 61%.

Distribuire

Studiile *in vitro* și *in vivo* au evidențiat faptul că bilastina este un substrat al glicoproteinei P (vezi pct. 4.5 “Interacțiune cu ketoconazol sau eritromicină” și “Interacțiune cu diltiazem”) și OATP (vezi pct. 4.5 “Interacțiune cu suc de greșfrut”). La doze terapeutice bilastina se leagă de proteinele plasmatice în proporție de 84-90%.

Metabolizare

Bilastina nu a indus și nu a inhibat activitatea izoenzimelor CYP450 în studiile efectuate *in vitro*.

Eliminare

Într-un studiu de bilanț de masă efectuat la voluntari adulți sănătoși, după administrarea unei doze unice de 20 mg cu bilastină marcată ¹⁴C, aproape 95% din doza administrată a fost regăsită în urină (28,3%) și fecale (66,5%) sub formă de bilastină nemodificată, confirmând faptul că, la om, bilastina nu este metabolizată semnificativ. Timpul mediu de înjumătățire prin eliminare calculat la voluntarii sănătoși a fost de 14,5 ore.

Liniaritate

Bilastina prezintă o farmacocinetică liniară în intervalul de doze studiat (variind între 5 – 220 mg), cu o variabilitate interindividuală scăzută.

Insuficiență renală

Efectele bilastinei la pacienții cu insuficiență renală au fost studiate la adulți.

Într-un studiu cu subiecți cu insuficiență renală ASC_{0-∞} medie (±DS) a crescut de la 737,4 (±260,8) ng x h/ml la subiecții fără insuficiență renală (RFG: > 80 ml/minut/1,73 m²) la: 967,4 (±140,2) ng x h/ml la subiecții cu insuficiență renală ușoară (RFG: 50-80 ml/minut/1,73 m²), 1384,2 (±263,23) ng x h/ml la subiecții cu insuficiență renală moderată (RFG: 30 - <50 ml/minut/1,73 m²), și 1708,5 (±699,0) ng x h/ml la subiecții cu insuficiență renală severă (RFG: < 30 ml/minut/1,73 m²). Timpul de înjumătățire mediu (±DS) al bilastinei a fost 9,3 ore (±2,8) la subiecții fără insuficiență renală, 15,1 ore (±7,7) la subiecții cu insuficiență renală ușoară, 10,5 h (±2,3) la subiecții cu insuficiență renală moderată și 18,4

h ($\pm 11,4$) la subiecții cu insuficiență renală severă. Excreția urinară de bilastină a fost practic completă după 48-72 ore la toți subiecții. Aceste modificări farmacocinetice nu se așteaptă să aibă o influență clinică semnificativă asupra siguranței bilastinei, deoarece concentrațiile plasmatiche de bilastină la pacienții cu insuficiență renală sunt situate încă în intervalul de siguranță pentru bilastină.

Insuficiență hepatică

Nu există date de farmacocinetică la subiecții cu insuficiență hepatică. Bilastina nu este metabolizată la om. Deoarece rezultatele studiului efectuat la pacienți cu insuficiență renală indică faptul că eliminarea renală reprezintă o contribuție majoră la eliminare, este de așteptat ca excreția biliară să fie doar minor implicată în eliminarea bilastinei. Modificările funcției hepatice nu este de așteptat să aibă o influență semnificativă clinic asupra farmacocineticii bilastinei.

Copii și adolescenți

Analizele farmacocinetice la copii au fost realizate pe date obținute în două studii pe 66 copii cu vârstă cuprinsă între 2 și 11 ani, cu rino-conjunctivită alergică sau urticarie cronică, cărora li s-a administrat o dată pe zi bilastină 10 mg comprimate orodispersabile. Această formă farmaceutică s-a dovedit a fi bioechivalentă cu soluția orală de bilastină 2,5 mg/ml. Datele privind analiza farmacocinetică a concentrației plasmatiche au arătat că doza pediatrică de bilastină 10 mg o dată pe zi duce la o expunere sistemică în intervalul celei observate după o doză de 20 mg la adulți și adolescenți, intervalul valorii ASC fiind de (95% ÎÎ) 511,5 până la 1450 ng h/ml. pentru copii de la 2 la 11 ani. Aceste rezultate au fost în mare măsură sub pragul de siguranță pe baza datelor din doza de 80 mg o dată pe zi, la adulți, în conformitate cu profilul de siguranță al medicamentului. Aceste rezultate au confirmat alegerea administrării orale a bilastinei 10 mg o dată pe zi ca doză terapeutică adecvată pentru copii cu vârstă cuprinsă între 2 și 11 ani și greutate corporală de cel puțin 15 kg.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice referitoare la bilastină nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea și carcinogenicitatea.

În studiile toxicității asupra funcției de reproducere, efectele bilastinei asupra fătului (avort pre și post implantare la șobolani și osificare incompletă a oaselor craniene, a sternelor și membrelor la iepuri) au fost observate numai în cazul dozelor toxice materne. Nivelurile de expunere la care nu sunt observate evenimente adverse (NOAEL) sunt suficient de mari (> 30 ori) față de expunerea umană la doza terapeutică recomandată.

În cadrul unui studiu privind lactația, bilastina a fost identificată în laptele femelelor de șobolan care alăptează și cărora li s-a administrat o doză orală unică (20 mg/kg). Concentrațiile de bilastină în lapte au reprezentat aproximativ jumătate din concentrațiile plasmatiche materne. Semnificația acestor rezultate pentru oameni nu este cunoscută.

Într-un studiu asupra fertilității la șobolani, bilastina administrată pe cale orală până la 1000 mg/kg / zi nu a indus niciun efect asupra organelor reproductive feminine și masculine. Nu au fost afectați indicii de împerechere, fertilitate și sarcină.

După cum s-a observat într-un studiu de distribuție la șobolani cu determinarea concentrației de medicament prin autoradiografie, bilastina nu se acumulează în SNC.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Betadex (E 459)

Hidroxietilceluloză

p-Hidroxibenzoat de metil (E 218)

p-Hidroxibenzoat de propil (E 216)

Sucraloză (E 955)

Aromă de zmeură (componente principale: etanol, triacetină, apă, butirat de etil, acetat de linalil)

Acid clorhidric, concentrat (37%) sau diluat (10%) (pentru ajustarea pH-ului)

Hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului)

Apă purificată

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

Perioada de valabilitate după prima deschidere a flaconului: 6 luni

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 30°C.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Borenar 2,5 mg/ml soluție orală este ambalat într-un flacon de sticlă brună (sticlă de tip III), închis cu capac din aluminiu cu filet, prevăzut cu un sistem special de închidere și sigiliu din PEJD sau închis cu capac din polipropilenă, prevăzut cu sistem de siguranță pentru copii și sigiliu din PEJD. Cutia include o măsură dozatoare a 15 sau 25 ml din polipropilenă, gradată la 4 ml. Fiecare flacon conține 120 ml soluție orală.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

MENARINI INTERNATIONAL OPERATIONS LUXEMBOURG S.A.

1, Avenue De La Gare

L-1611 Luxembourg

Luxemburg

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

14745/2022/01-02

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 22 noiembrie 2017

Date ultimei reînnoiri a autorizației: 31 Octombrie 2022

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Aprilie 2026