

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Borenar 20 mg comprimate orodispersabile

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat orodispersabil conține bilastină 20 mg.

Excipienți cu efect cunoscut: fiecare comprimat orodispersabil conține etanol 0,0030 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat orodispersabil

Comprimate albe, rotunde, plate, marcate cu “20” pe una dintre fețe și cu diametrul de 8 mm.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul simptomatic al rinoconjunctivitei alergice (sezoniere și perene) și al urticariei. Borenar este indicat la adulți și adolescenți (cu vârstă de 12 ani și peste).

#### 4.2 Doze și mod de administrare

##### Doze

*Adulți și adolescenți (cu vârstă de 12 ani și peste)*

20 mg bilastină o dată pe zi pentru ameliorarea simptomelor rinoconjunctivitei alergice (RAS și RAP) și urticariei.

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

##### Durata tratamentului:

În cazul rinoconjunctivitei 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 reparația 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*

##### Vârstnici

Nu sunt necesare ajustări ale dozei la pacienții vârstnici (vezi pct. 5.1 și 5.2).

##### Insuficiență renală

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

Nu există experiență clinică la pacienții adulți 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 pacienții adulți cu insuficiență hepatică (vezi pct. 5.2).

#### *Copii și adolescenți*

- Copii cu vârstă cuprinsă între 6 și 11 ani și greutatea de cel puțin 20 kg  
Bilastina 10 mg comprimate orodispersabile și bilastina 2,5 mg/ml soluție orală se pot administra la această categorie de populație.
- Copii cu vârstă sub 6 ani și greutatea sub 20 kg  
Datele disponibile în prezent sunt descrise la pct. 4.4, 4.8, 5.1 și 5.2, dar nu se pot face recomandări privind dozele. De aceea, bilastina nu trebuie utilizată la această grupă de vârstă.

Siguranța și eficacitatea bilastinei la copiii cu insuficiență renală și hepatică nu au fost încă stabilite.

#### **Mod de administrare:**

Administrare orală.

Comprimatul orodispersabil este introdus în cavitatea bucală, unde se dispersează rapid în salivă, astfel încât poate fi ușor înghițit.

În mod alternativ, comprimatul orodispersabil poate fi dizolvat în apă înainte de administrare. Sucul de grepfrut sau orice alt suc de fructe nu trebuie utilizat pentru dizolvare (vezi pct. 4.5).

#### **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 vârstă sub 2 ani nu au fost încă stabilite și există experiență clinică redusă la copii cu vârstă cuprinsă între 2 și 5 ani, prin urmare bilastina nu trebuie utilizată la aceste grupe de vârstă.

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.

##### *Excipienți*

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

Acest medicament conține alcool (etanol) 0,0030 mg în fiecare comprimat orodispersabil echivalent cu 1,6 mg/100 g (0,0016% m/m). Cantitatea per comprimat orodispersabil de 185 mg este echivalentă cu mai puțin de 1 ml bere sau 1 ml vin.

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

#### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

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

Interacțiunea cu alimente: Alimentele reduc semnificativ biodisponibilitatea orală a bilastinei cu 30%.

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 sau 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 un 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 alcool: Performanța psihomotorie după administrarea concomitentă de alcool etilic 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*

Au fost efectuate studii privind interacțiunile numai la adulți. 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 la animale au evidențiat toxicitate asupra funcției de reproducere, dar aceste efecte au apărut doar la expuneri considerate a fi în exces față de expunerea maximă la om, ceea ce indică o relevanță scăzută pentru utilizarea clinică (vezi pct. 5.3). Ca măsură preventivă, este de preferat evitarea utilizării Borenar în timpul sarcinii.

### Alăptarea

Excreția bilastinei în lapte nu a fost studiată la om. Datele farmacocinetice disponibile, referitoare la animale, au indicat excreția de bilastină 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 pacienții adulți și adolescenți

Incidența evenimentelor adverse prezentate de pacienții adulți și adolescenți care au rinoconjunctivită 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 indicația rinoconjunctivită 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 ca urmare a utilizării de bilastină și raportate la peste 0,1% dintre pacienții care au primit bilastină 20 mg în timpul dezvoltării clinice (Nr=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		Bilastină 20 mg Nr=1697	Bilastină toate dozele Nr=2525	Placebo N=1362
Frecvență	Reacția adversă			
<i>Infecții și infestări</i>				
Mai puțin frecvente	Herpes oral	2 (0,12%)	2 (0,08%)	0 (0,0%)
<i>Tulburări metabolice și de nutriție</i>				
Mai puțin frecvente	Creșterea apetitului	10 (0,59%)	11 (0,44%)	7 (0,51%)
<i>Tulburări psihice</i>				
Mai puțin frecvente	Anxietate	6 (0,35%)	8 (0,32%)	0 (0,0%)
	Insomnie	2 (0,12%)	4 (0,16%)	0 (0,0%)
<i>Tulburări ale sistemului nervos</i>				
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%)
<i>Tulburări acustice și vestibulare</i>				

Clasificare pe aparate, sisteme și organe		Bilastină 20 mg Nr=1697	Bilastină toate dozele Nr=2525	Placebo N=1362
Frecvență	Reacția adversă			
Mai puțin frecvente	Tinitus	2 (0,12%)	2 (0,08%)	0 (0,0%)
	Vertij	3 (0,18%)	3 (0,12%)	0 (0,0%)
<i>Tulburări cardiace</i>				
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%)
	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%)
<i>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</i>				
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%)
<i>Tulburări gastro-intestinale</i>				
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%)
<i>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</i>				
Mai puțin frecvente	Prurit	2 (0,12%)	4 (0,16%)	2 (0,15%)
<i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</i>				
Mai puțin frecvente	Fatigabilitate	14 (0,83%)	19 (0,75%)	18 (1,32%)
	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%)
<i>Investigații diagnostice</i>				
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 serice	2 (0,12%)	2 (0,08%)	0 (0,0%)
	Creștere a valorii trigliceridelor serice	2 (0,12%)	2 (0,08%)	3 (0,22%)
	Creștere ponderală	8 (0,47%)	12 (0,48%)	2 (0,15%)

Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile): Palpitații, tahicardie, reacții de hipersensibilitate (cum sunt anafilaxie, angioedem, dispnee, erupție cutanată tranzitorie, edem localizat/inflamație locală și eritem) și vărsături au fost observate 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 dezvoltării clinice.

#### Rezumatul profilului de siguranță la copii și adolescenți

În timpul dezvoltării clinice, frecvența, natura și severitatea reacțiilor adverse la adolescenți (cu vârsta 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 reacții adverse (RA) după tratamentul cu bilastină 10 mg pentru rinoconjunctivită alergică sau urticarie idiopatică cronică într-un studiu clinic controlat cu durata de 12 săptămâni a fost comparabil cu procentul din grupul celor care au primit placebo (68,5% față de 67,5%).

Reacțiile adverse asociate cu administrarea de bilastină (forma farmaceutică de comprimat orodispersabil) raportate cel mai frecvent la 291 copii (cu vârstă cuprinsă între 2-11 ani) în timpul studiilor clinice (#260 copii expuși în studiul clinic de siguranță, 31 copii expuși în studiul farmacocinetic) au fost cefalee, conjunctivită alergică, rinită și durere abdominală. Aceste evenimente adverse au apărut cu o frecvență comparabilă la 249 pacienți care au fost tratați cu placebo.

#### Tabel cu rezumatul reacțiilor adverse la copii și adolescenți

Reacțiile adverse cel mai puțin posibile legate de utilizarea de bilastină și raportate la peste 0,1% dintre copiii (cu vârstă cuprinsă între 2-11 ani) care au primit bilastină în timpul dezvoltării 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 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		Bilastină 10 mg (n=291) <sup>#</sup>	Placebo (n=249)
Frecvență	Reacția adversă		
<i>Infecții și infestări</i>			
Frecvente	Rinită	3 (1,0%)	3 (1,2%)
<i>Tulburări ale sistemului nervos</i>			
Frecvente	Cefalee	6 (2,1%)	3 (1,2%)
Mai puțin frecvente	Amețeli	1 (0,3%)	0 (0,0%)
	Pierderea stării de conștiență	1 (0,3%)	0 (0,0%)
<i>Tulburări oculare</i>			
Frecvente	Conjunctivită alergică	4 (1,4%)	5 (2,0%)
Mai puțin frecvente	Iritație oculară	1 (0,3%)	0 (0,0%)

<i>Tulburări gastro-intestinale</i>			
Frecvente	Durere abdominală/ Durere în etajul abdominal superior	3 (1,0%)	3 (1,2%)
Mai puțin frecvente	Diaree	2 (0,7%)	0 (0,0%)
	Greață	1 (0,3%)	0 (0,0%)
	Edem al buzelor	1 (0,3%)	0 (0,0%)
<i>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</i>			
Mai puțin frecvente	Eczemă	1 (0,3%)	0 (0,0%)
	Urticarie	2 (0,7%)	2 (0,8%)
<i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</i>			
Mai puțin frecvente	Fatigabilitate	2 (0,7%)	0 (0,0%)

#260 copii expuși în studiul clinic de siguranță, 31 copii expuși în studiul farmacocinetic.

#### Descrierea reacțiilor adverse selectate la copii și adolescenți

Cefalee, durere abdominală, conjunctivită și rinită alergică au fost observate atât la copiii tratați cu bilastină 10 mg, cât și la cei tratați cu placebo. Frecvența raportată a fost de 2,1% față de 1,2% pentru cefalee; 1,0% față de 1,2% pentru durerea abdominală; 1,4% față de 2,0% pentru conjunctivita alergică și 1,0% față de 1,2% pentru rinită.

#### 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](mailto:adr@anm.ro)  
Website: [www.anm.ro](http://www.anm.ro).

## **4.9 Supradozaj**

Informațiile privind supradozajul acut al bilastinei provin din experiența din studiile clinice efectuate în timpul cercetării la adulți și din 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 reacțiilor adverse legate de tratament 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 reacții 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 minuțios al QT/QTc” incluzând 30 voluntari adulți sănătoși nu a evidențiat prelungirea semnificativă a QTc.

Nu există date privind supradozajul la copii.

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

Nu există un antidot specific al bilastinei.

## **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 H<sub>1</sub> 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 și siguranță clinică

Studiile de eficacitate și siguranță au fost efectuate cu forma farmaceutică de comprimat, cu care bilastina 20 mg comprimate orodispersabile (ODT) s-a dovedit a fi bioechivalentă.

În studiile clinice efectuate la pacienții adulți și adolescenți cu rinoconjunctivită 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 roșeața oculară. Bilastina a controlat eficient simptomele timp de 24 ore.

În două studii clinice efectuate la pacienții cu urticarie idiopatică cronică, bilastina 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 ameliorat 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 ketoconazol (24 subiecți) și eritromicină (24 subiecți). În plus, s-a efectuat un studiu minuțios 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.

Pacienții vârstnici (cu vârsta  $\geq 65$  ani) incluși în studiile de fază II și III nu au prezentat nicio diferență în ceea ce privește eficacitatea și siguranța comparativ cu pacienții mai tineri. Un studiu post-autorizare efectuat la 146 pacienți vârstnici nu a prezentat diferențe în profilul de siguranță comparativ cu populația adultă.

### Copii și adolescenți

Adolescenții (cu vârstă între 12 și 17 ani) au fost incluși în cercetarea clinică. 128 adolescenți au fost tratați cu bilastină în timpul studiilor clinice (81 în studii de tip dublu orb, în rinoconjunctivită alergică). Alți 116 pacienți adolescenți au fost randomizați pentru comparatori activi sau placebo. Nu au fost observate diferențe între adulți și adolescenți în ceea ce privește eficacitatea și siguranța.

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 6 și 11 ani și greutatea de cel puțin 20 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 rinoconjunctivitei alergice și urticariei este aceeași pentru toate grupele de vârstă.

Într-un studiu clinic controlat, desfășurat pe o perioadă de 12 săptămâni, care a inclus copii cu vârstă cuprinsă între 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 bilastina 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 rinoconjunctivită 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 rinoconjunctivită alergică și 30 subiecți diagnosticați cu urticarie cronică. 260 copii au primit bilastină, 252 (96,9%) pentru rinoconjunctivită alergică și 8 (3,1%) pentru urticarie cronică. În mod analog, 249 copii au primit placebo, 227 (91,2%) pentru rinoconjunctivită alergică și 22 (8,8%) pentru urticarie cronică.

Agenția 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

Proprietățile farmacocinetice au fost studiate cu forma farmaceutică de comprimat.

Două studii farmacocinetice au fost efectuate la voluntari sănătoși pentru a compara bilastina 20 mg comprimate orodispersabile cu bilastina 20 mg comprimate, care au demonstrat bioechivalența celor două forme farmaceutice.

### Absorbție

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

### Distribuție

Studiile *in vitro* și *in vivo* au evidențiat faptul că bilastina este un substrat al glicoproteinei P (vezi pct. 4.5 Interacțiuni cu ketoconazol, eritromicină și diltiazem) și OATP (vezi pct. 4.5 Interacțiuni cu suc de grepfrut). Bilastina nu pare a fi un substrat pentru alți transportori cum sunt BCRP sau transportorii renali OCT2, OAT1 și OAT3. Pe baza studiilor *in vitro*, nu se așteaptă ca bilastina să inhibe următorii transportori în sistemul circulator: Glicoproteina P, MRP2, BCRP, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, OATP2B1, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, și NTCP, deoarece a fost observată numai o inhibare moderată pentru glicoproteina P, OATP2B1 și OCT1, având  $IC_{50} \geq 300 \mu M$  mult mai mare decât  $C_{max}$  plasmatică, calculată clinic și, de aceea, aceste interacțiuni nu sunt relevante din punct de vedere clinic. Cu toate acestea, pe baza acestor rezultate inhibarea de către bilastină a transportorilor prezenți în mucoasa intestinală, de exemplu glicoproteina P, nu poate fi exclusă.

La doze terapeutice bilastina se leagă de proteinele plasmatică în proporție de 84-90%.

### Metabolizare

Bilastina nici nu a indus, nici 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  $^{14}C$ -bilastină, 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/Non-liniaritate

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

### Insuficiență renală

Într-un studiu cu subiecți cu insuficiență renală  $ASC_{0-\infty}$  medie ( $\pm DS$ ) a crescut de la 737,4 ( $\pm 260,8$ ) ng x h/ml la subiecții fără insuficiență renală (RFG:  $> 80$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) la: 967,4 ( $\pm 140,2$ ) ng x h/ml la subiecții cu insuficiență renală ușoară (RFG: 50-80 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), 1384,2 ( $\pm 263,23$ ) ng x h/ml la subiecții cu insuficiență renală moderată (RFG: 30 -  $< 50$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), și 1708,5 ( $\pm 699,0$ ) ng x h/ml la subiecții cu insuficiență renală severă (RFG:  $< 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Timpul de înjumătățire mediu ( $\pm DS$ ) al bilastinei a fost 9,3 ore ( $\pm 2,8$ ) la subiecții fără insuficiență renală, 15,1 ore ( $\pm 7,7$ ) la subiecții cu insuficiență renală ușoară, 10,5 ore ( $\pm 2,3$ ) la subiecții cu insuficiență renală moderată și 18,4 ore ( $\pm 11,4$ ) 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. Nu este de așteptat ca modificările funcției hepatice să aibă o influență semnificativă clinic asupra farmacocineticii bilastinei.

#### Vârstnici:

Sunt disponibile doar date limitate de farmacocinetică la subiecții cu vârsta peste 65 ani. Nu s-au observat diferențe semnificative statistic în ceea ce privește farmacocinetica bilastinei la vârstnici cu vârsta peste 65 ani comparativ cu adulții cu vârsta între 18 și 35 ani.

#### Copii și adolescenți

Nu sunt disponibile date farmacocinetice la adolescenți (cu vârstă între 12 și 17 ani) deoarece extrapolarea datelor obținute la adulți este considerată adecvată pentru acest produs.

Datele farmacocinetice la copii au fost obținute într-un studiu farmacocinetic de fază II, incluzând 31 copii cu vârstă cuprinsă între 4 și 11 ani, cu rinoconjunctivită alergică sau urticarie cronică, cărora li s-a administrat o dată pe zi bilastină 10 mg comprimate orodispersabile. Datele privind analiza farmacocinetică a concentrației plasmatiche au arătat că doza pediatrică de bilastină 10 mg o dată pe zi are ca rezultat o expunere sistemică echivalentă cu cea observată după o doză de 20 mg la adulți și adolescenți, valoarea medie a  $ASC$  fiind 1014 ng x h/ml pentru copiii cu vârstă cuprinsă între 6 și 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 copiii cu vârsta cuprinsă între 6 și 11 ani și greutate de cel puțin 20 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 șobolan și osificare incompletă a oaselor craniene, a sternelor și membrilor la iepure) au fost observate numai în cazul dozelor toxice materne. Nivelurile de expunere la care nu se observă evenimente adverse (NOAEL) sunt suficient de mari ( $> 30$  de ori) față de expunerea umană la doza terapeutică recomandată.

Într-un studiu cu privire la lactație, bilastina, administrată oral ca doză unică (20 mg/kg), a fost identificată în laptele șobolanilor care alăptează. Concentrațiile de bilastină din lapte erau aproximativ jumătate din concentrațiile plasmatiche materne. Relevanța acestor rezultate la om 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**

Manitol (E 421)

Croscarmeloză sodică

Stearilfumarat de sodiu

Sucraloză (E 955)

Aromă de struguri roșii (componente principale: gumă arabică, butirat de etil, triacetină, antranilat de metil, etanol, d-limonen, linalool)

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

4 ani

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Blistere cu doze unitare din OPA/Alu/PVC//Alu cu 10 x 1, 20 x 1, 30 x 1, 40 x 1, 50 x 1 comprimate orodispersabile, ambalate în cutii de carton.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

### **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, L1611 Luxembourg

Luxemburg

## **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

14958/2023/01-ambalaj cu 10 comprimate orodispersabile

14958/2023/02-ambalaj cu 20 comprimate orodispersabile

14958/2023/03-ambalaj cu 30 comprimate orodispersabile

14958/2023/04-ambalaj cu 40 comprimate orodispersabile

14958/2023/05-ambalaj cu 50 comprimate orodispersabile

## **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: Martie 2023

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Martie 2023