

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Borenar 20 mg comprimate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat conține bilastină 20 mg.
Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat

Comprimate biconvexe albe, de formă ovală, cu linie mediană (lungime 10 mm, lățime 5 mm).
Linia mediană are numai rolul de a ușura ruperea comprimatului pentru a fi înghițit ușor și nu de divizare în doze egale.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

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

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Adulți și adolescenți (cu vârsta de 12 ani și peste)

20 mg bilastină (un comprimat) 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 reaparitia 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 vârsta 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 vârsta 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 stabilite.

Mod de administrare:

Administrare orală.

Comprimatul trebuie înghițit cu apă. Se recomandă administrarea dozei zilnice într-o singură priză.

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

Siguranța și eficacitatea bilastinei la copii cu vârsta sub 2 ani nu au fost încă stabilite și există experiență clinică redusă la copii cu vârsta 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 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.

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat, 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 detaliate mai jos.

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

Interacțiune cu suc de grepfrut: Administrarea concomitentă de bilastină 20 mg și suc de grepfrut a scăzut biodisponibilitatea bilastinei cu 30%. Acest efect poate fi valabil 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 a bilastinei.

Interacțiune 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 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 sunt ciclosporinele, au potențialul de a crește concentrația plasmatică a bilastinei.

Interacțiune 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.

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

Interacțiune 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 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 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 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.

Rezumat tabelar al reacțiilor adverse la pacienții adulți și adolescenți

Reacțiile adverse cel puțin posibil legate de bilastină și raportate la peste 0,1% dintre pacienții care au primit bilastină 20 mg în timpul cercetării 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			
Infecții și infestări				
<i>Mai puțin frecvente</i>	<i>Herpes oral</i>	2 (0,12%)	2 (0,08%)	0 (0,0%)
Tulburări metabolice și de nutriție				
<i>Mai puțin frecvente</i>	<i>Creșterea apetitului</i>	10 (0,59%)	11 (0,44%)	7 (0,51%)
Tulburări psihice				
<i>Mai puțin frecvente</i>	<i>Anxietate</i>	6 (0,35%)	8 (0,32%)	0 (0,0%)
	<i>Insomnie</i>	2 (0,12%)	4 (0,16%)	0 (0,0%)
Tulburări ale sistemului nervos				
<i>Frecvente</i>	<i>Somnolență</i>	52 (3,06%)	82 (3,25%)	39 (2,86%)
	<i>Cefalee</i>	68 (4,01%)	90 (3,56%)	46 (3,38%)
<i>Mai puțin frecvente</i>	<i>Amețeli</i>	14 (0,83%)	23 (0,91%)	8 (0,59%)
Tulburări acustice și vestibulare				
<i>Mai puțin frecvente</i>	<i>Tinitus</i>	2 (0,12%)	2 (0,08%)	0 (0,0%)
	<i>Vertij</i>	3 (0,18%)	3 (0,12%)	0 (0,0%)
Tulburări cardiace				
<i>Mai puțin frecvente</i>	<i>Bloc de ramură dreaptă</i>	4 (0,24%)	5 (0,20%)	3 (0,22%)
	<i>Aritmie sinusală</i>	5 (0,30%)	5 (0,20%)	1 (0,07%)
	<i>QT prelungit pe electrocardiogramă</i>	9 (0,53%)	10 (0,40%)	5 (0,37%)
	<i>Alte modificări ECG</i>	7 (0,41%)	11 (0,44%)	2 (0,15%)
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale				
<i>Mai puțin frecvente</i>	<i>Dispnee</i>	2 (0,12%)	2 (0,08%)	0 (0,0%)
	<i>Disconfort nazal</i>	2 (0,12%)	2 (0,08%)	0 (0,0%)
	<i>Uscăciune nazală</i>	3 (0,18%)	6 (0,24%)	4 (0,29%)

Clasificare pe aparate, sisteme și organe Frecvență Reacția adversă		Bilastină 20 mg Nr=1697	Bilastină toate dozele Nr=2525	Placebo N=1362
Tulburări gastro-intestinale				
<i>Mai puțin frecvente</i>	<i>Durere în etajul abdominal superior</i>	11 (0,65%)	14 (0,55%)	6 (0,44%)
	<i>Durere abdominală</i>	5 (0,30%)	5 (0,20%)	4 (0,29%)
	<i>Greață</i>	7 (0,41%)	10 (0,40%)	14 (1,03%)
	<i>Disconfort gastric</i>	3 (0,18%)	4 (0,16%)	0 (0,0%)
	<i>Diaree</i>	4 (0,24%)	6 (0,24%)	3 (0,22%)
	<i>Xerostomie</i>	2 (0,12%)	6 (0,24%)	5 (0,37%)
	<i>Dispepsie</i>	2 (0,12%)	4 (0,16%)	4 (0,29%)
	<i>Gastrită</i>	4 (0,24%)	4 (0,16%)	0 (0,0%)
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat				
<i>Mai puțin frecvente</i>	<i>Prurit</i>	2 (0,12%)	4 (0,16%)	2 (0,15%)
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare				
<i>Mai puțin frecvente</i>	<i>Fatigabilitate</i>	14 (0,83%)	19 (0,75%)	18 (1,32%)
	<i>Sete</i>	3 (0,18%)	4 (0,16%)	1 (0,07%)
	<i>Ameliorarea afecțiunilor preexistente</i>	2 (0,12%)	2 (0,08%)	1 (0,07%)
	<i>Febră</i>	2 (0,12%)	3 (0,12%)	1 (0,07%)
	<i>Astenie</i>	3 (0,18%)	4 (0,16%)	5 (0,37%)
Investigații diagnostice				
<i>Mai puțin frecvente</i>	<i>Creștere a valorii gama glutamil transferazei</i>	7 (0,41%)	8 (0,32%)	2 (0,15%)
	<i>Creștere a valorii alanin aminotransferazei</i>	5 (0,30%)	5 (0,20%)	3 (0,22%)
	<i>Creștere a valorii aspartat aminotransferazei</i>	3 (0,18%)	3 (0,12%)	3 (0,22%)
	<i>Creștere a valorii creatininei sanguine</i>	2 (0,12%)	2 (0,08%)	0 (0,0%)
	<i>Creștere a valorii trigliceridelor sanguine</i>	2 (0,12%)	2 (0,08%)	3 (0,22%)
	<i>Creștere ponderală</i>	8 (0,47%)	12 (0,48%)	2 (0,15%)

Cu frecvență necunoscută (care nu pot fi estimate din datele disponibile): Palpitații, tahicardie, reacții de hipersensibilitate (cum sunt anafilaxie, angioedem, dispnee, erupție cutanată, 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 cercetării clinice.

Rezumatul profilului de siguranță la copii și adolescenți

În timpul cercetării 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 culese, legate de adolescenți, în timpul perioadei de după punerea pe piață au confirmat rezultatele studiilor clinice.

Procentul copiilor (2-11 ani) care au raportat evenimente adverse (EA) după tratamentul cu bilastină 10 mg pentru rinoconjunctivită 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 (formularea de comprimat orodispersabil) raportate cel mai frecvent la 291 copii (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 asociate cu administrarea de placebo au apărut la 249 pacienți cu o frecvență comparabilă.

Rezumat tabelar al reacțiilor adverse la copii și adolescenți

Evenimentele adverse cel puțin posibil legate de bilastină și raportate la peste 0,1% dintre copiii (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 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	Placebo
Frecvență	Reacția adversă	(n=291) [#]	(n=249)
Infecții și infestări			
Frecvente	Rinită	3 (1,0%)	3 (1,2%)
Tulburări ale sistemului nervos			
Frecvente	Cefalee	6 (2,1%)	3 (1,2%)
Mai puțin frecvente	Amețeli	1 (0,3%)	0 (0,0%)
	Pierderea cunoștinței	1 (0,3%)	0 (0,0%)
Tulburări oculare			
Frecvente	Conjunctivită alergică	4 (1,4%)	5 (2,0%)
Mai puțin frecvente	Iritație oculară	1 (0,3%)	0 (0,0%)
Tulburări gastro-intestinale			
Frecvente	Durere abdominală/ Durere în etajul abdominal superior	3 (1,0%)	3 (1,2%)
	Diaree	2 (0,7%)	0 (0,0%)
Mai puțin frecvente	Greață	1 (0,3%)	0 (0,0%)
	Umflarea 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 (0,7%)	2 (0,8%)
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare			
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
[Website: www.anm.ro](http://www.anm.ro).

4.9 Supradozaj

Informațiile privind supradozajul acut al bilastinei se regăsesc în experiența din studiile clinice efectuate în timpul cercetării 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 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 alungirea 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 alungirea 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 H₁ periferici și fără afinitate pentru receptorii muscarinici. Bilastina a inhibat papula indusă de histamină și reacțiile cutanate eruptive timp de 24 ore după dozele unice.

Eficacitate și siguranță clinică

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 pruritelui 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 alungire 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 inhibitori ai glicoproteinei P, cum sunt ketoconazolul (24 subiecți) și eritromicina (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 ≥ 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 vârsta 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, de 12 săptămâni, cu copii cu vârsta de 2-11 ani (509 copii în total, 260 tratați cu bilastină 10 mg: 58 cu vârsta de 2 până la <6 ani, 105 cu vârsta de 6 până la <9 ani și 97 cu vârsta de 9 până la <12 ani și 249 pacienți tratați cu placebo: 58 cu vârsta de 2 până la <6 ani, 95 cu vârsta de 6 până la <9 ani și 96 cu vârsta 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 vârsta cuprinsă între 2 și 11 ani, nu s-au observat diferențe semnificative în 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 de 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.

Agencia Europeană a Medicamentelor a suspendat obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu bilastină la toate subgrupurile de copii cu vârsta 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 administrarea 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 pe cale orală este de 61%.

Distributie

Studiile *in vitro* și *in vivo* au evidențiat faptul că bilastina este un substrat al glicoproteinei P (vezi pct. 4.5 Interacțiune cu ketoconazol, eritromicină și diltiazem) și OATP (vezi pct. 4.5 Interacțiune 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 *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 de înjumătățire mediu calculat la voluntarii sănătoși a fost de 14,5 ore.

Liniaritate/Non-liniaritate

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

Insuficiență renală

Într-un studiu cu subiecți cu insuficiență renală $ASC_{0-\infty}$ medie (DS) a crescut de la 737,4 ($\pm 260,8$) ng x h/ml la subiecții fără insuficiență renală (RFG: > 80 ml/min/ $1,73$ m²) la: 967,4 ($\pm 140,2$) ng x h/ml la subiecții cu insuficiență renală ușoară (RFG: 50-80 ml/min/ $1,73$ m²), 1384,2 ($\pm 263,23$) ng x h/ml la subiecții cu insuficiență renală moderată (RFG: 30 - < 50 ml/min/ $1,73$ m²), și 1708,5 ($\pm 699,0$) ng x h/ml la subiecții cu insuficiență renală severă (RFG: < 30 ml/min/ $1,73$ m²). Timpul de înjumătățire mediu (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 h ($\pm 2,3$) 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 importantă clinic asupra siguranței bilastinei, deoarece concentrațiile plasmatică de bilastină la pacienții cu insuficiență renală sunt situate 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, excreția biliară se așteaptă să fie doar marginal implicată în eliminarea bilastinei. Modificările funcției hepatice nu se așteaptă 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 vârsta 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 vârsta cuprinsă între 4 și 11 ani, cu rinoconjunctivită alergică sau urticarie cronică, cărora li s-a administrat o dată pe zi bilastină 10 mg comprimat orodispersabil. Datele privind analiza farmacocinetică a concentrației plasmatică 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 vârsta 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 greutatea de cel puțin 20 kg.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice ale bilastinei 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 șobolani) au fost observate doar în cazul dozelor toxice materne. Valorile 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 cele din plasma maternă. Relevanța acestor rezultate la om nu este cunoscută.

Într-un studiu al fertilității la șobolani, bilastina administrată pe cale orală până la 1000 mg/kg și 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

Celuloză microcristalină PH 102
Amidonglicolat de sodiu (tip A) (amidon de cartof)
Dioxid de siliciu coloidal anhidru
Stearat de magneziu

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

5 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Medicamentul este ambalat într-un blister, constând în două părți:

-folie laminată, constituită din poliamidă orientată (partea exterioară a laminatului), aluminiu și PVC (partea interioară a laminatului)

Folie de aluminiu

Folia de aluminiu este termosudată de laminat cu un lac de etanșizare la cald (copolimer PVC-PVAC și rășină de butilmetacrilat) după modelare și umplerea cu comprimate.

Fiecare blister conține 10 comprimate. Blisterele sunt ambalate în cutii de carton.

Mărime de ambalaj: 10, 20, 30, 40 și 50 comprimate.

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
L-1611 Luxembourg
Luxemburg

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

8562/2016/01-ambalaj cu 10 comprimate
8562/2016/02-ambalaj cu 20 comprimate
8562/2016/03-ambalaj cu 30 comprimate
8562/2016/04-ambalaj cu 40 comprimate
8562/2016/05-ambalaj cu 50 comprimate

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 29 septembrie 2011
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 21 ianuarie 2016

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Februarie 2023