

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Bilastină Gemax Pharma 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, de culoare albă sau aproape albă, rotunde (7 mm în diametru).

4. DATE CLINICE**4.1 Indicații terapeutice**

Tratamentul simptomatic al rinoconjunctivitei alergice (sezoniere și perene) și al urticariei.

Bilastină Gemax Pharma 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 (1 comprimat) o dată pe zi pentru ameliorarea simptomelor rinoconjunctivitei alergice (RAS și RAP) și al 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 la reapariția acestora. În cazul rinitei alergice perene tratamentul poate continua pe întreaga perioadă de expunere la alergen a pacienților. 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 din grupele de risc speciale (pacienți cu insuficiență renală) indică faptul că nu este necesară ajustarea dozei de Bilastină Gemax Pharma 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 sub formă 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 cu greutatea de cel puțin 20 kg
Bilastina 10 mg comprimate orodispersabile și bilastina 2,5 mg/ml soluție orală se pot administra la această grupă de vârstă.

- 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

Au fost raportate cazuri de prelungire a intervalului QT pe electrocardiogramă la pacienții care utilizează bilastină (vezi pct. 4.8, 4.9 și 5.1). Medicamentele care determină prelungirea intervalului QT/QTc sunt suspectate de a crește riscul de torsadă a vârfurilor.

Prin urmare, se recomandă prudență la administrarea bilastinei la pacienții care prezintă un risc crescut de apariție a prelungirii intervalului QT/QTc. Aceasta include pacienții cu antecedente de aritmii cardiace; pacienții cu hipopotasemie, hipomagneziemie, hipocalcemie; pacienții cu antecedente cunoscute de prelungire a intervalului QT sau bradicardie semnificativă; pacienții cărora li se administrează concomitent alte medicamente asociate cu prelungirea intervalului QT/QTc.

Copii și adolescenți

Eficacitatea și siguranța bilastinei la copii cu vârsta sub 2 ani nu au fost stabilite și există o experiență clinică redusă la copii cu vârsta cuprinsă între 2 și 5 ani, prin urmare bilastina nu trebuie administrată la aceste grupe de vârstă.

La pacienții cu insuficiență renală moderată sau severă, administrarea bilastinei în asociere cu inhibitori ai glicoproteinei P, cum sunt ketoconazol, eritromicină, ciclosporină, ritonavir sau diltiazem, poate crește concentrația plasmatică a bilastinei și astfel să crească riscul de apariție a reacțiilor adverse ale bilastinei. Prin urmare, administrarea a bilastinei în asociere cu inhibitori ai glicoproteinei P trebuie evitată la pacienții cu insuficiență renală moderată sau severă.

Bilastină Gemax Pharma conține sodiu:

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, 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 prezentate 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 varia în funcție de producători și de fructe. Mecanismul acestei interacțiuni constă în inhibarea OATP1A2, un transportor de captare 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 de bilastină 20 mg o dată pe zi în asociere cu ketoconazol 400 mg o dată pe zi sau eritromicină 500 mg de 3 ori pe zi au determinat creșterea ASC a bilastinei de 2 ori și a 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 influențeze profilul de siguranță al bilastinei și ketoconazolului, respectiv, al eritromicinei. Alte medicamente care sunt substraturi sau inhibitori ai glicoproteinei P, cum sunt ciclosporinele, pot avea de asemenea potențial de a crește concentrația plasmatică a bilastinei.

Interacțiune cu diltiazem:

Administrarea de bilastină 20 mg o dată pe zi în asociere cu 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 bilastină 20 mg o dată pe zi a fost similară cu cea observată după ingestia de alcool etilic și placebo.

Interacțiune cu lorazepam:

Administrarea de bilastină 20 mg o dată pe zi în asociere cu lorazepam 3 mg o dată pe zi timp de 8 zile nu a potențat efectele de deprimare la nivel SNC a lorazepamului.

Copii și adolescenți:

Au fost efectuate studii privind interacțiunile numai la adulți. Deoarece nu există experiență clinică în ceea ce privește interacțiunea bilastinei cu alte medicamente, alimente sau sucuri de fructe la copii, rezultatele obținute în studiile privind interacțiunile efectuate la adulți trebuie luate în considerare în momentul prescrierii bilastinei la copii. Nu există date clinice la copii care să indice dacă modificările ASC sau C_{max} datorate interacțiunilor afectează profilul de siguranță al bilastinei.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina:

Datele provenite din utilizarea bilastinei la femeile gravide sunt inexistente sau limitate.

Studiile la animale nu au evidențiat efecte toxice dăunătoare directe sau indirecte asupra funcției de reproducere, nașterii sau dezvoltării postnatale (vezi pct. 5.3). Ca măsură de precauție, este de preferat să se evite utilizarea bilastinei în timpul sarcinii.

Alăptarea:

Excreția bilastinei în lapte nu a fost studiată la om. Datele farmacocinetice la animale au evidențiat excreția bilastinei în lapte (vezi pct. 5.3). Trebuie luată decizia fie de a continua/întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe/de a se abține de la tratamentul cu bilastină având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului cu bilastină pentru mamă.

Fertilitatea:

Datele clinice sunt limitate sau inexistente. 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 performanțele de conducere. 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 incidența pacienților care au primit placebo (12,7% față de 12,8%).

Studiile clinice de fază II și III efectuate în timpul cercetării clinice au inclus 2 525 pacienți adulți și adolescenți tratați cu diferite doze de bilastină, dintre care 1 697 au fost tratați cu bilastină 20 mg. În aceste studii, 1 362 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 (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 ($\geq 1/1\ 000$ și $< 1/100$)

Rare ($\geq 1/10\ 000$ și $< 1/1\ 000$)

Foarte rare ($< 1/10\ 000$)

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 20 mg N=1 697	Bilastină toate dozele N=2 525	Placebo N=1 362
Frecvență	Reacția adversă			
Infecții și infestări				
Mai puțin frecvente	Herpes oral	2 (0,12%)	2 (0,08%)	0 (0,0%)
Tulburări metabolice și de nutriție				
Mai puțin frecvente	Apetit alimentar crescut	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%)
	Interval 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				
Mai puțin frecvente	Fatigabilitate	14 (0,83%)	19 (0,75%)	18 (1,32%)
	Senzație de 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 diagnostice				
Mai puțin frecvente	Creștere a valorii serice a gama glutamil transferazei	7 (0,41%)	8 (0,32%)	2 (0,15%)
	Creștere a valorii serice a alanin aminotransferazei	5 (0,30%)	5 (0,20%)	3 (0,22%)
	Creștere a valorii serice a aspartat aminotransferazei	3 (0,18%)	3 (0,12%)	3 (0,22%)
	Creștere a valorii serice a creatininei	2 (0,12%)	2 (0,08%)	0 (0,0%)
	Creștere a valorii serice a	2 (0,12%)	2 (0,08%)	3 (0,22%)

	trigliceridelor			
	Creștere în greutate	8 (0,47%)	12 (0,48%)	2 (0,15%)

*Prelungirea intervalului QT pe electrocardiogramă a fost de asemenea raportată după punerea pe piață.

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

Au fost observate în perioada după punerea pe piață palpitații, tahicardie, reacții de hipersensibilitate (cum sunt anafilaxie, angioedem, dispnee, erupție cutanată, edem localizat/inflamație locală și eritem) și vărsături.

Descrierea reacțiilor adverse selectate la pacienții adulți și adolescenți

Au fost observate somnolență, cefalee, amețeli și fatigabilitate, 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 colectate 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 aceleași cu cele observate la adulți. Informațiile colectate la această populație (adolescenți), în timpul perioadei de supraveghere 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, în cadrul unui 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 (forma farmaceutică 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 ($\geq 1/1\ 000$ și $< 1/100$)

Rare ($\geq 1/10\ 000$ și $< 1/1\ 000$)

Foarte rare ($< 1/10\ 000$)

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 (n=291) [#]	Placebo (n=249)
Frecvență	Reacția adversă		
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%)
Mai puțin frecvente	Diaree	2 (0,7%)	0 (0,0%)
	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

Cefaleea, durerea abdominală, conjunctivita alergică și rinita 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

4.9 Supradozaj

Informațiile privind supradozajul acut cu bilastină sunt preluate din experiența studiilor clinice efectuate în timpul dezvoltării și supravegherii după punerea pe piață. În studiile clinice, după administrarea de bilastină în doze de 10 până la 11 ori mai mari decât doza terapeutică (220 mg în doză unică; sau 200 mg/zi timp de 7 zile) la 26 voluntari adulți sănătoși, frecvența evenimentelor adverse apărute 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 colectate în perioada supravegherii 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 aprofundat 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 pentru bilastină.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Antihistaminice de uz sistemic, alte antihistaminice de uz sistemic, 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 eficientă 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 eficientă 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 a fost observată o prelungire semnificativă clinic 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 aprofundat al intervalului QT cu 30 voluntari.

În studiile clinice controlate, la doza recomandată de 20 mg o dată pe zi, profilul de siguranță al bilastinei la nivelul SNC a fost similar cu placebo, iar incidența somnolenței nu a diferit statistic față de placebo. Bilastina în 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 evidențiat 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 medicament deoarece fiziopatologia rinoconjunctivitei alergice și urticariei este aceeași pentru toate grupele de vârstă.

Într-un studiu clinic controlat, de 12 săptămâni, cu copii în vârstă 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 pediatrică recomandată de 10 mg o dată pe zi, profilul de siguranță al bilastinei (n = 260) a fost similar cu placebo (n = 249), cu reacții adverse ce au fost observate 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 și adolescenți 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. Prin analogie, 249 copii au primit placebo, 227 (91,2%) pentru rinoconjunctivită alergică și 22 (8,8%) pentru urticarie cronică.

Agenția Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu bilastină la toate subgrupele de copii cu vârsta sub 2 ani și adolescenți (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 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 “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 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 a glicoproteinei P, OATP2B1 și OCT1, având estimat $IC_{50} \geq 300 \mu M$, 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 plasmatice în proporție de 84-90%.

Metabolizare

Bilastina nu a indus sau 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 ^{14}C -bilastină 20 mg, aproape 95% din doza administrată a fost regăsită în urină (28,3%) și materiile fecale (66,5%) sub formă de bilastină nemodificată, confirmând faptul că bilastina nu este metabolizată semnificativ la om. Timpul mediu de înjumătățire plasmatică 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 (5 până la 220 mg), cu o variabilitate interindividuală scăzută.

Insuficiență renală

Într-un studiu cu subiecți cu insuficiență renală (DS) $ASC_{0-\infty}$ medie a crescut de la 737,4 ($\pm 260,8$) ng x h/ml la subiecții fără insuficiență renală (RFG: $> 80 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) la: 967,4 ($\pm 140,2$) ng x h/ml la subiecții cu insuficiență renală ușoară (RFG: $50-80 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), 1384,2 ($\pm 263,23$) ng x h/ml la subiecții cu insuficiență renală moderată (RFG: $30 - <50 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), și 1708,5 ($\pm 699,0$) ng x h/ml la subiecții cu insuficiență renală severă (RFG: $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$).

Timpul mediu de înjumătățire plasmatică (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. Nu este de așteptat ca aceste

modificări farmacocinetice să aibă o influență relevantă din punct de vedere clinic asupra siguranței bilastinei, deoarece concentrațiile plasmatice ale bilastinei la pacienții cu insuficiență renală sunt încă 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 relevantă din punct de vedere clinic asupra farmacocineticii bilastinei.

Vârstnici

Sunt disponibile doar date limitate privind 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 populația adultă 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 medicament.

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 sub formă de comprimat orodispersabil.

Datele privind analiza farmacocinetică a concentrației plasmatice 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 pe cale orală a bilastinei 10 mg o dată pe zi ca doză terapeutică adecvată pentru populația pediatrică 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 iepuri) au fost observate numai la doze 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 pe cale orală în 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/zi nu a indus niciun efect asupra organelor de reproducere la femele și masculi. Nu au fost afectați indicii de împerechere, fertilitate și sarcină.

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

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Manitol (E 421)
Celuloză microcristalină
Amidonglicolat de sodiu
Aluminometasilicat de magneziu
Stearat de magneziu
Dioxid de siliciu coloidal anhidru

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blistere din PVC-PVdC/Al sau din OPA-Al-PVC/Al care conțin 10, 20, 30, 50 sau 100 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

Gemax Pharma s.r.o.
Na Florenci 2116/15,
Nové Město,
110 00 Praga 1,
Republica Cehă

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

16278/2025/01-10

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Octombrie 2025

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Octombrie 2025