

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

BYSABEL 20 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 20 mg di bilastina.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa.

Comprese bianche, ovali, biconvesse con linea di incisione (lunghezza 10 mm, larghezza 5 mm).

La linea di incisione sulla compressa serve solo per agevolarne la rottura al fine di ingerire la compressa più facilmente e non per dividerla in dosi uguali.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento sintomatico della rinocongiuntivite allergica (stagionale e perenne) e dell'orticaria. BYSABEL è indicato negli adulti e negli adolescenti (12 anni di età ed oltre).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Adulti e adolescenti (12 anni di età ed oltre)

20 mg di bilastina (1 compressa) una volta al giorno per alleviare i sintomi della rinocongiuntivite allergica (SAR e PAR) e dell'orticaria.

La compressa deve essere assunta un'ora prima o due ore dopo l'assunzione di cibo o succhi di frutta (vedere paragrafo 4.5).

Durata del trattamento

Per la rinocongiuntivite allergica il trattamento deve essere limitato al periodo di esposizione agli allergeni. Per la rinite allergica stagionale il trattamento può essere interrotto dopo la scomparsa dei sintomi e ripreso alla loro ricomparsa. Nella rinite allergica perenne può essere proposto ai pazienti un trattamento continuato durante il periodo di esposizione agli allergeni. Nell'orticaria la durata del trattamento dipende dal tipo, dalla durata e dal decorso dei disturbi.

Popolazioni speciali

Anziani

Non sono necessari aggiustamenti del dosaggio nei pazienti anziani (vedere paragrafi 5.1 e 5.2).

Compromissione renale

Studi condotti negli adulti in speciali gruppi di rischio (pazienti con compromissione renale) indicano che non è necessario un aggiustamento della dose negli adulti (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione epatica

Non esiste esperienza clinica in pazienti adulti con compromissione epatica. Tuttavia dato che la bilastina non viene metabolizzata e viene eliminata immodificata nell'urina e nelle feci, non si prevede che la compromissione epatica aumenti l'esposizione sistemica oltre il margine di sicurezza nei pazienti adulti. Pertanto, non è necessario alcun aggiustamento del dosaggio nei pazienti adulti con compromissione epatica (vedere paragrafo 5.2).

Popolazione pediatrica

- Bambini dai 6 agli 11 anni di età con un peso corporeo di almeno 20 kg.
Bilastina 10 mg compresse orodispersibili e bilastina 2,5 mg/ml soluzione orale sono appropriate per la somministrazione a questa popolazione.

- Bambini sotto i 6 anni di età e sotto i 20 kg.
I dati attualmente disponibili sono descritti nei paragrafi 4.4, 4.8, 5.1 e 5.2, ma non possono essere effettuate raccomandazioni relativamente alla posologia. Pertanto la bilastina non deve essere usata in questa fascia di età.

La sicurezza e l'efficacia di bilastina nei bambini con compromissione renale ed epatica non sono state stabilite.

Modo di somministrazione

Uso orale

La compressa deve essere deglutita con acqua. Si raccomanda di assumere la dose giornaliera in un'unica somministrazione.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Popolazione pediatrica

L'efficacia e la sicurezza della bilastina nei bambini al di sotto dei 2 anni di età non sono state stabilite ed esiste una limitata esperienza clinica nei bambini tra i 2 e i 5 anni di età, pertanto la bilastina non deve essere usata in queste fasce di età.

Nei pazienti con compromissione renale da moderata a grave la co-somministrazione della bilastina con inibitori della P-glicoproteina, quali ad esempio chetoconazolo, eritromicina, ciclosporina, ritonavir o diltiazem, può aumentare i livelli plasmatici della bilastina e pertanto aumentare il rischio di effetti avversi. Pertanto, la co-

somministrazione della bilastina ed inibitori della P-glicoproteina deve essere evitata in pazienti con compromissione renale da moderata a grave.

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per compressa, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Studi di interazione sono stati condotti solo negli adulti e sono riepilogati di seguito.

Interazione con il cibo: il cibo riduce significativamente la biodisponibilità orale della bilastina del 30%.

Interazione con il succo di pompelmo: l'assunzione concomitante della bilastina 20 mg con il succo di pompelmo diminuisce la biodisponibilità della bilastina del 30%. Questo effetto può verificarsi anche con altri succhi di frutta. Il grado di diminuzione della biodisponibilità può variare a seconda dei diversi produttori e dei frutti. Il meccanismo di questa interazione è l'inibizione dell'OATP1A2, un trasportatore di uptake per il quale la bilastina è un substrato (vedere paragrafo 5.2). I medicinali che sono substrati o inibitori dell'OATP1A2, come ritonavir o rifampicina, possono analogamente avere il potenziale di diminuire la concentrazione plasmatica della bilastina.

Interazione con chetoconazolo o eritromicina: l'assunzione concomitante di bilastina 20 mg una volta al giorno e chetoconazolo 400 mg una volta al giorno o eritromicina 500 mg tre volte al giorno ha aumentato l'AUC della bilastina di 2 volte e la C_{max} di 2-3 volte. Questi cambiamenti possono essere spiegati dall'interazione con le proteine di trasporto intestinale, in quanto la bilastina è un substrato per P-gp e non viene metabolizzata (vedere paragrafo 5.2). Questi cambiamenti non sembrano avere effetti sul profilo di sicurezza della bilastina e chetoconazolo o eritromicina, rispettivamente. Analogamente altri medicinali che sono substrati o inibitori di P-gp, come la ciclosporina, possono potenzialmente aumentare la concentrazione plasmatica della bilastina.

Interazione con diltiazem: l'assunzione concomitante della bilastina 20 mg una volta al giorno e diltiazem 60 mg una volta al giorno ha aumentato la C_{max} della bilastina del 50%. Questo effetto può essere spiegato dall'interazione con le proteine di trasporto intestinale (vedere paragrafo 5.2) e non sembra avere effetti sul profilo di sicurezza della bilastina.

Interazione con alcool: la performance psicomotoria dopo l'assunzione concomitante di alcool e della bilastina 20 mg una volta al giorno è stata simile a quella osservata dopo l'assunzione di alcool e placebo.

Interazione con lorazepam: l'assunzione concomitante della bilastina 20 mg una volta al giorno e lorazepam 3 mg una volta al giorno per 8 giorni non ha potenziato gli effetti sedativi sul SNC del lorazepam.

Popolazione pediatrica

Sono stati effettuati studi di interazione solo negli adulti. Poiché non c'è esperienza clinica riguardo l'interazione della bilastina con altri medicinali, cibo o succhi di frutta nei bambini, i risultati ottenuti negli studi di interazione nella popolazione adulta devono essere presi in considerazione quando la bilastina viene prescritta ai bambini. Non esistono dati clinici nei bambini per dimostrare se cambiamenti nell'AUC o C_{max} dovuti ad interazioni influenzano il profilo di sicurezza della bilastina.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza: i dati relativi all'uso della bilastina in donne in gravidanza non esistono o sono in numero limitato.

Studi condotti sugli animali non indicano la presenza di effetti negativi diretti o indiretti riguardanti la tossicità riproduttiva, il parto o lo sviluppo postnatale (vedere paragrafo 5.3). A scopo precauzionale, è preferibile evitare l'uso di BYSABEL durante la gravidanza.

Allattamento: L'escrezione della bilastina nel latte non è stata studiata nell'uomo. I dati farmacocinetici disponibili sugli animali hanno evidenziato escrezione della bilastina nel latte (vedere paragrafo 5.3). La decisione in merito alla continuazione o all'interruzione dell'allattamento o ad interrompere/astenersi dalla terapia con BYSABEL deve tenere in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia con la bilastina per la madre.

Fertilità: non esistono dati clinici oppure sono in numero limitato. Uno studio condotto nei ratti non ha indicato alcun effetto negativo sulla fertilità (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Uno studio condotto negli adulti per stabilire gli effetti della bilastina sulla capacità di guidare ha dimostrato che il trattamento con dosi di 20 mg non influenza la capacità di guida. Tuttavia, dato che la risposta individuale al medicinale può essere differente, i pazienti devono essere avvertiti di non guidare o usare macchinari fino a quando non avranno stabilito la propria risposta alla bilastina.

4.8 Effetti indesiderati

Sintesi del profilo di sicurezza in pazienti adulti e adolescenti

L'incidenza di eventi avversi in pazienti adulti e adolescenti affetti da rinocongiuntivite allergica o da orticaria idiopatica cronica trattati con 20 mg di bilastina nei trial clinici è stato paragonabile all'incidenza in pazienti trattati con placebo (12,7% rispetto a 12,8%).

Durante lo sviluppo clinico, sono stati condotti studi di fase II e III che hanno incluso 2525 pazienti adulti ed adolescenti trattati con diversi dosaggi di bilastina, di cui 1697 sono stati trattati con bilastina 20 mg. In questi studi 1362 pazienti hanno ricevuto placebo. Le reazioni avverse più comunemente segnalate dai pazienti che hanno ricevuto 20 mg di bilastina per l'indicazione rinocongiuntivite allergica o orticaria idiopatica cronica sono state mal di testa, sonnolenza, capogiri e affaticamento. Questi eventi avversi si sono verificati con una frequenza paragonabile nei pazienti trattati con placebo.

Tabella riassuntiva delle reazioni avverse in pazienti adulti e adolescenti

Nella tabella che segue sono riportate le reazioni avverse possibilmente correlate alla bilastina e segnalate in oltre lo 0,1% dei pazienti trattati con 20 mg di bilastina nel corso dello sviluppo clinico (N = 1697).

Le frequenze sono assegnate come segue:

Molto comune ($\geq 1/10$)

Comune (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$)

Non comune (da $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)

Raro (da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)

Molto raro ($< 1/10.000$)

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

Le reazioni rare, molto rare e con frequenza non nota non sono state incluse nella tabella.

Classificazione per Sistemi ed Organi		Bilastina 20 mg N=1697	Bilastina Tutte le dosi N=2525	Placebo N=1362
Frequenza	Reazione avversa			
Infezioni e infestazioni				
<i>Non comune</i>	<i>Herpes orale</i>	2 (0,12%)	2 (0,08%)	0 (0.0%)
Disturbi del metabolismo e della nutrizione				
<i>Non comune</i>	<i>Aumento dell'appetito</i>	10 (0,59%)	11 (0,44%)	7 (0.51%)
Disturbi psichiatrici				
<i>Non comune</i>	<i>Ansia</i>	6 (0,35%)	8 (0,32%)	0 (0.0%)
	<i>Insomnia</i>	2 (0,12%)	4 (0,16%)	0 (0.0%)
Disturbi del sistema nervoso				
<i>Comune</i>	<i>Sonnolenza</i>	52 (3,06%)	82 (3,25%)	39 (2.86%)
	<i>Cefalea</i>	68 (4,01%)	90 (3,56%)	46 (3.38%)
<i>Non comune</i>	<i>Capogiri</i>	14 (0,83%)	23 (0,91%)	8 (0.59%)
Disturbi dell'orecchio e del labirinto				
<i>Non comune</i>	<i>Tinnito</i>	2 (0,12%)	2 (0,08%)	0 (0.0%)
	<i>Vertigini</i>	3 (0,18%)	3 (0,12%)	0 (0.0%)
Patologie cardiache				
<i>Non comune</i>	<i>Blocco di branca destra</i>	4 (0,24%)	5 (0,20%)	3 (0.22%)
	<i>Aritmia sinusale</i>	5 (0,30%)	5 (0,20%)	1 (0.07%)
	<i>Prolungamento del tratto QT all'elettrocardiogramma</i>	9 (0,53%)	10 (0,40%)	5 (0.37%)
	<i>Altre alterazioni all'ECG</i>	7 (0,41%)	11 (0,44%)	2 (0.15%)
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche				
<i>Non Comune</i>	<i>Dispnea</i>	2 (0,12%)	2 (0,08%)	0 (0.0%)
	<i>Fastidio nasale</i>	2 (0,12%)	2 (0,08%)	0 (0.0%)
	<i>Secchezza del naso</i>	3 (0,18%)	6 (0,24%)	4 (0.29%)
Disturbi gastrointestinali				
<i>Non comuni</i>	<i>Dolore all'addome superiore</i>	11 (0,65%)	14 (0,55%)	6 (0.44%)
	<i>Dolore addominale</i>	5 (0,30%)	5 (0,20%)	4 (0.29%)
	<i>Nausea</i>	7 (0,41%)	10 (0,40%)	14 (1.03%)
	<i>Fastidio gastrico</i>	3 (0,18%)	4 (0,16%)	0 (0.0%)
	<i>Diarrea</i>	4 (0,24%)	6 (0,24%)	3 (0.22%)
	<i>Bocca secca</i>	2 (0,12%)	6 (0,24%)	5 (0.37%)
	<i>Dispepsia</i>	2 (0,12%)	4 (0,16%)	4 (0.29%)
	<i>Gastrite</i>	4 (0,24%)	4 (0,16%)	0 (0.0%)
Disturbi della cute e del tessuto sottocutaneo				
<i>Non comune</i>	<i>Prurito</i>	2 (0,12%)	4 (0,16%)	2 (0.15%)

Classificazione per Sistemi ed Organi		Bilastina 20 mg N=1697	Bilastina Tutte le dosi N=2525	Placebo N=1362
Frequenza	Reazione avversa			
Disturbi generali e condizioni relative alla sede di somministrazione				
Non comune	Affaticamento	14 (0,83%)	19 (0,75%)	18 (1,32%)
	Sete	3 (0,18%)	4 (0,16%)	1 (0,07%)
	Miglioramento della condizione pre-esistente	2 (0,12%)	2 (0,08%)	1 (0,07%)
	Piressia	2 (0,12%)	3 (0,12%)	1 (0,07%)
	Astenia	3 (0,18%)	4 (0,16%)	5 (0,37%)
Esami diagnostici				
Non comune	Aumento della gamma-glutamilttransferasi	7 (0,41%)	8 (0,32%)	2 (0,15%)
	Aumento dell'alanina amino transferasi	5 (0,30%)	5 (0,20%)	3 (0,22%)
	Aumento dell'aspartato aminotransferasi	3 (0,18%)	3 (0,12%)	3 (0,22%)
	Aumento della creatinina nel sangue	2 (0,12%)	2 (0,08%)	0 (0,0%)
	Aumento dei trigliceridi nel sangue	2 (0,12%)	2 (0,08%)	3 (0,22%)
	Aumento del peso corporeo	8 (0,47%)	12 (0,48%)	2 (0,15%)

Frequenza non nota (non può essere definita sulla base dei dati disponibili): palpitations, tachicardia, reazioni di ipersensibilità (quali anafilassi, angioedema, dispnea, eruzione cutanea, edema localizzato/gonfiore locale ed eritema) e vomito sono state osservate nel periodo post-marketing.

Descrizione di alcune reazioni avverse in pazienti adulti e adolescenti.

Sono state osservate sonnolenza, cefalea, capogiri e affaticamento sia nei pazienti trattati con bilastina 20 mg che con il placebo. Le frequenze segnalate sono state 3,06% rispetto a 2,86% per sonnolenza; 4,01% rispetto a 3,38% per cefalea; 0,83% rispetto a 0,59% per capogiri e 0,83% rispetto a 1,32% per affaticamento. Le informazioni raccolte nel corso della vigilanza post-marketing hanno confermato il profilo di sicurezza osservato durante lo sviluppo clinico.

Sintesi del profilo di sicurezza nella popolazione pediatrica

Durante lo sviluppo clinico, la frequenza, la tipologia e la severità delle reazioni avverse negli adolescenti (di età compresa tra 12 e 17 anni), sono state le stesse osservate negli adulti. Le informazioni raccolte in questa popolazione (adolescenti) durante la vigilanza post-marketing hanno confermato i risultati degli studi clinici. In uno studio clinico controllato a 12 settimane, la percentuale dei bambini (2-11 anni) che hanno riscontrato eventi avversi (EA) dopo il trattamento con bilastina 10 mg per la rinocongiuntivite allergica o per l'orticaria idiopatica cronica, era paragonabile con la percentuale del gruppo che riceveva il placebo (68,5% rispetto a 67,5%).

Gli EA collegati al medicinale riportati più comunemente da 291 bambini (2-11 anni) che ricevevano bilastina 10 mg (formulazione in compressa orodispersibile) durante gli studi clinici (*260 bambini esposti nello studio di sicurezza clinica, 31 bambini esposti nello studio farmacocinetico), erano cefalea, congiuntivite allergica, rinite e dolore addominale.

Gli eventi avversi correlati al medicinale si sono verificati con una frequenza comparabile nei 249 pazienti che ricevevano il placebo.

Tabella riassuntiva delle reazioni avverse nella popolazione pediatrica

Nella tabella che segue sono riportate le reazioni avverse possibilmente correlate alla bilastina segnalate in oltre lo 0,1% dei bambini (2-11 anni) trattati con bilastina nel corso dello sviluppo clinico.

Le frequenze sono assegnate come segue:

Molto comune ($\geq 1/10$)

Comune (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$)

Non comune (da $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)

Raro (da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)

Molto raro ($< 1/10.000$)

Non nota (non può essere stabilita sulla base dei dati disponibili)

Le reazioni rare, molto rare e con frequenza non nota non sono state incluse nella tabella.

Classificazione per Sistemi e Organi		Bilastina 10 mg (n=291) [#]	Placebo (n=249)
Frequenza	Reazione avversa		
Infezioni e infestazioni			
Comune	Rinite	3 (1,0 %)	3 (1,2 %)
Patologie del sistema nervoso			
Comune	Cefalea	6 (2,1 %)	3 (1,2 %)
Non comune	Capogiri	1 (0,3 %)	0 (0,0 %)
	Perdita di conoscenza	1 (0,3 %)	0 (0,0 %)
Patologie dell'occhio			
Comune	Congiuntivite allergica	4 (1,4 %)	5 (2,0 %)
Non comune	Irritazione degli occhi	1 (0,3 %)	0 (0,0 %)
Patologie gastrointestinali			
Comune	Dolore addominale/addominale superiore	3 (1,0 %)	3 (1,2 %)
Non comune	Diarrea	2 (0,7 %)	0 (0,0 %)
	Nausea	1 (0,3 %)	0 (0,0 %)
	Gonfiore delle labbra	1 (0,3 %)	0 (0,0 %)
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo			
Non comune	Eczema	1 (0,3 %)	0 (0,0 %)
	Orticaria	2 (0,7 %)	2 (0,8 %)

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione			
Non comune	Affaticamento	2 (0,7 %)	0 (0,0 %)

#260 bambini esposti nello studio di sicurezza clinica, 31 bambini esposti nello studio farmacocinetico

Descrizione di alcune reazioni avverse nella popolazione pediatrica

Cefalea, dolore addominale, congiuntivite allergica e rinite sono state osservate nei bambini trattati con bilastina 10 mg che con il placebo. La frequenza segnalata era 2,1% rispetto a 1,2% per cefalea; 1,0% rispetto a 1,2% per dolore addominale; 1,4% rispetto a 2,0% per congiuntivite allergica e 1,0% rispetto a 1,2% per rinite.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

Le informazioni inerenti il sovradosaggio acuto di bilastina derivano dalle esperienze raccolte in trial clinici condotti durante lo sviluppo e la vigilanza post-marketing. Nel corso degli studi clinici, dopo la somministrazione di bilastina a dosi superiori di 10 o 11 volte la dose terapeutica (220 mg come dose singola o 200 mg/die per 7 giorni) a 26 volontari sani adulti, la frequenza degli eventi avversi occorsi durante il trattamento è stata di due volte superiore rispetto al placebo. Le reazioni avverse segnalate con maggior frequenza sono state capogiri, cefalea e nausea. Non sono stati segnalati eventi avversi gravi e nessun prolungamento significativo nell'intervallo QTc. Le informazioni raccolte nel corso della vigilanza post-marketing sono in linea con quanto riportato negli studi clinici.

Una valutazione critica dell'effetto di dosi multiple di bilastina (100 mg x 4 giorni) sulla ripolarizzazione ventricolare mediante un "approfondito studio incrociato sul QT/QTc" che ha coinvolto 30 volontari sani adulti, non ha evidenziato un prolungamento significativo del QTc.

Non ci sono dati per il sovradosaggio nei bambini.

In caso di sovradosaggio si raccomanda un trattamento sintomatico e di supporto.

Non esiste alcun antidoto noto alla bilastina.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antistaminici per uso sistemico, altri antistaminici per uso sistemico

Codice ATC R06AX29.

Meccanismo d'azione

La bilastina è un antagonista istaminergico non sedativo, ad azione prolungata con selettiva affinità antagonista per il recettore H₁ periferico e nessuna affinità per i recettori muscarinici. La bilastina ha inibito reazioni cutanee eritemato-pomfoidi indotte dall'istamina per 24 ore in seguito a somministrazioni di dosi singole.

Efficacia clinica e sicurezza

Nei trial clinici eseguiti in pazienti adulti ed adolescenti con rinocongiuntivite allergica (stagionale e perenne), la bilastina 20 mg, somministrata una volta al giorno per 14-28 giorni, è stata efficace nell'alleviare i sintomi quali starnuti, fastidio nasale, prurito nasale, congestione nasale, prurito agli occhi, lacrimazione e rossore oculare. La bilastina ha mantenuto efficacemente sotto controllo i sintomi per 24 ore.

In due trial clinici condotti in pazienti con orticaria idiopatica cronica, la bilastina 20 mg, somministrata una volta al giorno per 28 giorni è stata efficace nell'alleviare l'intensità del prurito ed il numero e le dimensioni dei pomfi, oltre ai disturbi provocati dall'orticaria. Nei pazienti sono migliorate le condizioni del sonno e la qualità della vita.

Nei trial clinici condotti con la bilastina non è stato osservato un prolungamento clinicamente rilevante dell'intervallo QTc o alcun altro effetto cardiovascolare, anche a dosi di 200 mg al giorno (10 volte la dose clinica) per 7 giorni in 9 soggetti, oppure anche quando co-somministrata con inibitori P-gp, quali chetoconazolo (24 soggetti) ed eritromicina (24 soggetti). Inoltre è stato eseguito uno studio approfondito sul QT su 30 volontari.

Nei trial clinici controllati alla dose raccomandata di 20 mg una volta al giorno, il profilo di sicurezza per il SNC della bilastina è stato simile al placebo e l'incidenza della sonnolenza non è stata statisticamente diversa dal placebo. La bilastina a dosi fino a 40 mg ogni giorno non ha influenzato la performance psicomotoria nei trial clinici e non ha influenzato la capacità di guida in un test di guida standard.

Nei pazienti anziani (≥ 65 anni) inclusi in studi di fase II e III non sono state evidenziate differenze nell'efficacia o nella sicurezza rispetto ai pazienti più giovani. Uno studio post-autorizzativo su 146 pazienti anziani, non ha mostrato differenze sul profilo di sicurezza rispetto alla popolazione adulta.

Popolazione pediatrica

Gli adolescenti (di età compresa tra 12 e 17 anni) sono stati inclusi nello sviluppo clinico. Nel corso degli studi clinici la bilastina è stata somministrata a 128 adolescenti (81 in studi in doppio cieco sulla rinocongiuntivite allergica). Un ulteriore gruppo di 116 adolescenti è stato randomizzato per la somministrazione di comparatori attivi o placebo. Non è stata osservata alcuna differenza in efficacia e sicurezza tra adulti e adolescenti. Secondo le linee guida, la comprovata efficacia negli adulti e negli adolescenti può essere estrapolata per i bambini, avendo dimostrato che l'esposizione sistemica a 10 mg di bilastina nei bambini dai 6 agli 11 anni di età, con un peso corporeo di almeno 20 kg, è equivalente all'esposizione a 20 mg di bilastina negli adulti (vedere paragrafo 5.2). L'estrapolazione dai dati raccolti negli adulti e negli adolescenti viene ritenuta appropriata per questo medicinale in quanto la patofisiologia della rinocongiuntivite allergica e dell'orticaria è la medesima per tutte le fasce d'età.

In uno studio clinico controllato della durata di 12 settimane con bambini tra i 2 e gli 11 anni di età (totale 509 bambini, 260 trattati con bilastina 10 mg: 58 tra 2 anni e < 6 anni, 105 tra 6 anni e < 9 anni e 97 tra 9 anni e < 12 anni e 249 trattati con placebo: 58 tra 2 anni e < 6 anni, 95 tra 6 anni e < 9 anni e 96 tra 9 anni e < 12 anni), alla dose pediatrica raccomandata di 10 mg di bilastina una volta al giorno, il profilo di sicurezza della bilastina (n=260) era simile al placebo (n=249), con reazioni avverse al farmaco osservate nel 5,8% e 8,0% dei pazienti trattati rispettivamente con bilastina 10 mg e con il placebo. Durante questo studio, entrambi i gruppi di trattamento, bilastina 10 mg e placebo, hanno mostrato una lieve diminuzione nei punteggi di sonnolenza e sedazione nel Questionario Pediatrico del Sonno, con nessuna differenza statisticamente significativa. In questi bambini dai 2 agli 11 anni di età, non sono state osservate

differenze significative nel QTc in seguito alla somministrazione giornaliera di 10 mg di bilastina comparata con il placebo. I questionari sulla Qualità della Vita specifici per i bambini con rinocongiuntivite allergica o orticaria cronica hanno mostrato un aumento generale nei punteggi oltre le 12 settimane con nessuna differenza statisticamente significativa tra i due gruppi di trattamento (bilastina e placebo). La popolazione totale dei 509 bambini comprendeva: 479 soggetti con rinocongiuntivite allergica e 30 soggetti con diagnosi di orticaria cronica. 260 bambini sono stati trattati con la bilastina, 252 (96,9%) per la rinocongiuntivite allergica e 8 (3,1%) per l'orticaria cronica. In analogia, 249 bambini sono stati trattati con placebo, 227 (91,2%) per la rinocongiuntivite allergica e 22 (8,8%) per l'orticaria cronica.

L'agenzia Europea dei Medicinali ha dispensato dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con la bilastina per tutti i sottoinsiemi della popolazione pediatrica al di sotto dei 2 anni di età (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

La bilastina viene rapidamente assorbita dopo la somministrazione orale raggiungendo la massima concentrazione nel plasma in circa 1,3 ore. Non si è osservato fenomeno di accumulo. La biodisponibilità media della bilastina dopo somministrazione orale è del 61%.

Distribuzione

Studi *in vitro* e *in vivo* hanno mostrato che la bilastina è un substrato del Pgp (vedere paragrafo 4.5 "Interazione con chetoconazolo, eritromicina e diltiazem") e OATP (vedere paragrafo 4.5 "Interazione con succo di pompelmo"). La bilastina non risulta essere un substrato del trasportatore BCRP o dei trasportatori renali OCT2, OAT1 e OAT3. In base agli studi *in vitro*, non si prevede che la bilastina inibisca i seguenti trasportatori nella circolazione sistemica: P-gp, MRP2, BCRP, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, OATP2B1, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2 e NTCP, poiché solo una modesta inibizione è stata rilevata per P-gp, OATP2B1 e OCT1, con una IC_{50} stimata \geq a 300 μ M, molto più elevata rispetto alla C_{MAX} plasmatica clinica calcolata e per ciò queste interazioni non saranno clinicamente rilevanti. Tuttavia, sulla base di questi risultati, l'azione inibitoria della bilastina sui trasportatori presenti nella mucosa intestinale, per esempio P-gp, non può essere esclusa.

Alle dosi terapeutiche la bilastina è legata per l'84-90% alle proteine del plasma.

Biotrasformazione

La bilastina non ha indotto o inibito l'attività degli isoenzimi CYP450 negli studi *in vitro*.

Eliminazione

In uno studio di bilanciamento di massa condotto su volontari sani adulti, dopo la somministrazione di una singola dose di 20 mg di 14 C-bilastina, quasi il 95% della dose somministrata è stata recuperata nelle urine (28,3%) e nelle feci (66,5%) come bilastina immodificata, confermando quindi che la bilastina non è significativamente metabolizzata nell'uomo. L'emivita media di eliminazione calcolata in volontari sani è stata di 14,5 h.

Linearità

La bilastina presenta una farmacocinetica lineare nell'intervallo di dosi studiato (da 5 a 220 mg), con bassa variabilità interindividuale.

Compromissione renale:

In uno studio in soggetti con compromissione renale, la media (DS) dell' $AUC_{0-\infty}$ è aumentata da 737,4 ($\pm 260,8$) ngxh/ml nei soggetti senza compromissione (GFR: > 80 ml/min/1,73 m²) a: 967,4 ($\pm 140,2$) ngxh/ml nei soggetti con compromissione lieve (GFR: 50-80 ml/min/1,73 m²), 1384,2 ($\pm 263,23$) ngxh/ml nei soggetti con compromissione moderata (GFR: 30 - < 50 ml/min/1,73 m²), e 1708,5 ($\pm 699,0$) ngxh/ml nei soggetti con compromissione grave (GFR: < 30 ml/min/1,73 m²). L'emivita media (DS) della bilastina era 9,3 h ($\pm 2,8$) nei soggetti senza compromissione, 15,1 h ($\pm 7,7$) nei soggetti con compromissione lieve, 10,5 h ($\pm 2,3$) nei soggetti con compromissione moderata e 18,4 h ($\pm 11,4$) nei soggetti con compromissione grave. L'escrezione urinaria della bilastina era essenzialmente completa dopo 48-72 h in tutti i soggetti. Questi cambiamenti farmacocinetici non si prevede presentino un'influenza clinicamente rilevante sulla sicurezza della bilastina, dato che i livelli di bilastina nel plasma nei pazienti con compromissione renale rientrano ancora nell'intervallo di sicurezza della bilastina.

Compromissione epatica:

Non esistono dati sulla farmacocinetica per i soggetti con compromissione epatica. La bilastina non viene metabolizzata negli umani. Dato che i risultati dello studio sulla compromissione renale indicano che l'eliminazione renale è il maggior contribuente dell'eliminazione, si prevede che l'escrezione biliare sia coinvolta solo marginalmente nell'eliminazione di bilastina. Non si prevede che le alterazioni nella funzione epatica abbiano un'influenza clinicamente rilevante sulla farmacocinetica di bilastina.

Anziani:

Sono disponibili solo un quantitativo limitato di dati di studi farmacocinetici in soggetti oltre i 65 anni di età. Non sono state osservate differenze statisticamente significative nella farmacocinetica della bilastina negli anziani oltre i 65 anni di età rispetto alla popolazione di adulti di età compresa tra 18 e 35 anni.

Popolazione pediatrica

Non sono disponibili dati di farmacocinetica negli adolescenti (di età compresa tra 12 e 17 anni) in quanto, per questo prodotto, l'estrapolazione dei dati nell'adulto sono ritenuti appropriati.

I dati farmacocinetici nei bambini sono stati ottenuti da uno studio di farmacocinetica di fase II che comprendeva 31 bambini dai 4 agli 11 anni di età, con rinocongiuntivite allergica o orticaria cronica, trattati con una compressa orodispersibile di bilastina 10 mg somministrata una volta al giorno. L'analisi farmacocinetica dei dati delle concentrazioni plasmatiche ha mostrato che l'esposizione sistemica di una dose pediatrica di bilastina 10 mg una volta al giorno risulta equivalente a quella osservata dopo una dose di 20 mg negli adulti e negli adolescenti, essendo il valore medio di AUC pari a 1014 ng x h/ml per i bambini dai 6 agli 11 anni. Questi risultati sono stati ampiamente al di sotto della soglia di sicurezza basandosi sui dati di una dose da 80 mg una volta al giorno negli adulti, in conformità con il profilo di sicurezza del farmaco. I risultati confermano che la scelta di bilastina 10 mg per via orale una volta al giorno, è la dose terapeutica appropriata per la popolazione pediatrica nella fascia di età dai 6 agli 11 anni con un peso corporeo di almeno 20 kg.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati non-clinici sulla bilastina non evidenziano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute, genotossicità e potenziale cancerogeno.

Negli studi di tossicità riproduttiva gli effetti della bilastina sul feto (perdita pre-e post-impianto nei ratti ed ossificazione incompleta delle ossa craniali, dello sterno e degli arti nei conigli) sono stati osservati solo a dosi tossiche per la madre. I livelli di esposizione al NOAEL (No Observed Adverse Effect Level) sono sufficientemente in eccesso (> 30 volte) rispetto all'esposizione umana alla dose terapeutica raccomandata.

In uno studio sull'allattamento, è stata riscontrata bilastina nel latte dei ratti in allattamento cui era stata somministrata una singola dose orale (20 mg/kg). Le concentrazioni di bilastina presenti nel latte equivalgono a circa la metà di quelle presenti nel plasma materno. La rilevanza di questi risultati nell'uomo non è nota.

In uno studio di fertilità nei ratti, la bilastina somministrata per via orale fino a 1000 mg/kg/die non ha indotto alcun effetto sugli organi riproduttivi maschili e femminili. Gli indici di accoppiamento, fertilità e gravidanza non sono stati influenzati.

Come evidenziato in uno studio di distribuzione nei ratti mediante determinazione delle concentrazioni di farmaco tramite autoradiografia, la bilastina non si accumula nel SNC.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Cellulosa microcristallina

Sodio Amido glicolato (tipo A) (derivato dalle patate)

Silice colloidale anidra

Magnesio stearato

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

5 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Il medicinale è confezionato in un blister, che consiste di due parti:

laminato, composto da poliamide orientata (lato esterno del laminato), alluminio e PVC (lato interno del laminato)

Foglio in alluminio

Il foglio in alluminio è termosaldato con una lacca termosaldante (copolimero PVC-PVAC e resine di butilmetacrilato) al laminato dopo la formatura e il riempimento con le compresse.

Ciascun blister contiene 10 compresse. I blister sono confezionati in astucci di cartone.

Confezioni da 10, 20, 30, 40 o 50 compresse.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Menarini International Operations Luxembourg S.A. - 1, Avenue de la Gare, L-1611 – Lussemburgo

Concessionario per la vendita: F.I.R.M.A. S.p.A. – Via di Scandicci, 37 – Firenze

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE PER L'IMMISSIONE IN COMMERCIO

BYSABEL 20 mg compresse:

10 compresse – A.I.C. 041044013

20 compresse – A.I.C. 041044025

30 compresse – A.I.C. 041044037

40 compresse – A.I.C. 041044049

50 compresse – A.I.C. 041044052

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data di prima autorizzazione: 3 Aprile 2012

Data del rinnovo più recente: 8 settembre 2015

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Bysabel 6 mg/ml collirio, soluzione.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 ml di soluzione contiene 6 mg di bilastina.

Ogni goccia contiene 0,2 mg di bilastina.

Per l'elenco completo degli eccipienti vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Collirio, soluzione.

Soluzione limpida e incolore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento dei segni e sintomi oculari della congiuntivite allergica stagionale e perenne.

Bysabel è indicato negli adulti.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

La dose giornaliera raccomandata negli adulti è: una goccia nell'occhio o negli occhi interessati una volta al giorno.

Durata del trattamento

I miglioramenti nei segni e sintomi in risposta alla terapia con Bysabel sono generalmente evidenti entro pochi giorni, ma a volte è necessario un trattamento più duraturo, fino a 8 settimane. Una volta raggiunto il miglioramento dei sintomi, la terapia deve essere continuata per tutto il tempo necessario a mantenere il miglioramento. La terapia non deve essere utilizzata per più di 8 settimane senza consultare un medico.

Popolazioni speciali

Anziani

Non sono necessari aggiustamenti del dosaggio nei pazienti anziani (vedere paragrafi 5.1 e 5.2).

Insufficienza epatica e renale

La bilastina sotto forma di collirio non è stata studiata in pazienti con insufficienza renale o epatica. Non è tuttavia previsto alcun aggiustamento della dose in caso di compromissione epatica o renale (vedere paragrafo 5.2).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia del collirio di bilastina nei bambini e negli adolescenti non sono state ancora stabilite. Non è disponibile alcun dato.

Modo di somministrazione

Uso oculare.

Dopo l'uso, passare un panno pulito sulla punta del contagocce per rimuovere il liquido residuo.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati nel paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

La bilastina è un principio attivo antiallergico/antistaminico che, sebbene somministrato per via topica, viene assorbito per via sistemica. Se si verificano segni di reazioni gravi o ipersensibilità, il trattamento deve essere interrotto.

Dopo aver fatto cadere la goccia di collirio antiallergico Bysabel nel sacco congiuntivale dell'occhio, l'acuità visiva può peggiorare per alcuni minuti a causa della formazione di striature.

Reazioni al sito di somministrazione:

Se si verificano eventi avversi nel sito di somministrazione, come irritazione oculare, dolore, arrossamento o alterazione della vista, o se le condizioni del paziente peggiorano, si deve considerare l'interruzione del trattamento.

Popolazione pediatrica

L'efficacia e la sicurezza del collirio di bilastina nei bambini e negli adolescenti non sono state stabilite, pertanto questo medicinale non deve essere utilizzato in questi gruppi di età.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme d'interazione

Non sono stati effettuati studi di interazione. Considerando la bassa esposizione sistemica alla bilastina dopo somministrazione oculare, non si prevedono interazioni clinicamente rilevanti con altri medicinali.

In caso di terapia concomitante con altri medicinali oculari topici, si deve lasciare un intervallo di 5 minuti tra un'applicazione e l'altra. Gli unguenti oftalmici devono essere somministrati per ultimi.

Lenti a contatto:

La compatibilità fisica con le lenti a contatto è stata dimostrata *in vitro*. I pazienti possono continuare a usare le lenti a contatto durante il trattamento con questo medicinale.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non ci sono dati, o esistono solo dati limitati, sull'uso orale od oculare della bilastina nelle donne in gravidanza.

La tossicità riproduttiva negli animali è stata osservata solo con esposizioni orali più di mille volte superiori ai livelli umani dopo somministrazione oculare (vedere paragrafo 5.3).

Non sono quindi previsti effetti durante la gravidanza, poiché l'esposizione sistemica alla bilastina dopo somministrazione oculare è trascurabile. Bysabel può essere usato in gravidanza.

Allattamento

L'escrezione della bilastina nel latte non è stata studiata nell'uomo. Considerando il basso assorbimento sistemico della bilastina dopo somministrazione oculare (vedere paragrafo 5.2), non sono previsti effetti sul neonato/lattante allattato al seno dopo somministrazione oculare alla madre. Bysabel può essere utilizzato durante l'allattamento.

Fertilità

Non sono state osservate alterazioni della fertilità nei ratti (vedere paragrafo 5.3). Per quanto riguarda la fertilità umana non sono previsti effetti, poiché l'esposizione sistemica alla bilastina dopo somministrazione oculare è trascurabile (vedere paragrafo 5.2).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare e sull'uso di macchinari

Vista temporaneamente offuscata o altri disturbi visivi possono influenzare la capacità di guidare o di usare macchinari. In caso di offuscamento della vista dopo l'instillazione, si deve avvisare il paziente di attendere che la vista si schiarisca prima di guidare o utilizzare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza nei pazienti adulti

In studi clinici che hanno coinvolto bilastina 6 mg/ml collirio, soluzione, 682 pazienti hanno ricevuto una dose al giorno per massimo 8 settimane. Ci si può attendere che circa il 9,7% dei pazienti manifesti reazioni avverse associate all'uso di bilastina 6 mg/ml collirio, soluzione. Non sono stati segnalati eventi avversi seri o gravi.

Tabella che elenca le reazioni avverse negli adulti

Durante gli studi clinici sono state riportate le seguenti reazioni avverse, classificate secondo la seguente convenzione:

Molto comune ($\geq 1/10$)

Comune (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$)

Non comune (da $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)

Rara (da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)

Molto rara ($< 1/10.000$)

Non nota (non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

All'interno di ciascun gruppo di frequenza le reazioni avverse sono presentate in ordine decrescente di gravità.

	Raro
Patologie del sistema nervoso	Disgeusia, cefalea
Patologie dell'occhio	Occhio secco Secrezione oculare Irritazione oculare Lacrimazione aumentata Fastidio oculare

Durante l'esperienza post-marketing con formulazioni orali di bilastina sono state osservate reazioni di ipersensibilità con frequenza non nota.

Popolazione pediatrica

La sicurezza del collirio di bilastina nei bambini e negli adolescenti non è stata stabilita.

Segnalazione di reazioni avverse sospette

La segnalazione di reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

Non sono note reazioni specifiche dopo sovradosaggio oculare, e non sono previste reazioni da sovradosaggio con l'uso oculare, poiché il liquido in eccesso fuoriesce rapidamente dall'occhio.

In studi clinici di fase I con formulazioni orali sono state testate dosi fino a 11 volte (dose singola) e fino a 10 volte (dose multipla) superiori alla dose orale raccomandata nell'uomo, senza alcun problema di sicurezza.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Gruppo farmacoterapeutico: oftalmologici; decongestionanti e antiallergici.

Codice ATC: S01GX13

Meccanismo d'azione

La bilastina è un antagonista dell'istamina di seconda generazione, non sedativo a lunga durata d'azione, con affinità selettiva per il recettore periferico H₁ e senza apparente affinità per i recettori muscarinici. La bilastina antagonizza l'istamina, stabilizza i mastociti e previene la produzione di citochine infiammatorie indotta dall'istamina da parte delle cellule epiteliali congiuntivali umane, prevenendo così prurito, vasodilatazione e perdite vascolari che portano ad arrossamento oculare, chemosi e blefarite.

Efficacia e sicurezza clinica

L'efficacia e la sicurezza di bilastina 6 mg/ml collirio, soluzione, è stata dimostrata in uno studio di Fase III multicentrico, in doppio cieco, randomizzato, a gruppi paralleli, controllato con placebo e con farmaco attivo in 228 soggetti utilizzando il modello Conjunctival Allergen Challenge (CAC). L'endpoint primario era stato definito come prurito oculare valutato dal soggetto a 3, 5 e 7 minuti dopo l'esecuzione del CAC 16 ore dopo il trattamento (Giorno 1) e 15 minuti dopo il trattamento (Giorno 8). Le differenze di trattamento per bilastina 6 mg/mL collirio, soluzione, sono state statisticamente significative rispetto al placebo ($p < 0,05$) in entrambe le visite di controllo (Giorno 1 e Giorno 8) per il prurito oculare. Le differenze di trattamento LSMean su una scala a 5 punti del prurito oculare in tutti i punti temporali erano -1,167 (15 minuti dopo il trattamento) e -0,710 (16 ore dopo il trattamento).

Per il principale endpoint secondario di efficacia dell'arrossamento congiuntivale, le differenze di trattamento sono state statisticamente significative ($p < 0,05$) per bilastina 6 mg/ml collirio, soluzione rispetto al placebo per tutti i punti temporali successivi al CAC eseguito il Giorno 8 (15 minuti dopo il trattamento).

Successivamente, in uno studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, a gruppi paralleli, di fase III condotto per valutare la sicurezza, la tollerabilità e l'efficacia di bilastina 6 mg/ml collirio, soluzione, il prodotto è risultato ben tollerato ed efficace se utilizzato per un massimo di 8 settimane in 218 pazienti adulti. In questo studio il numero di eventi avversi oculari considerati correlati al trattamento è stato basso, con 7 eventi avversi in 6 pazienti (0,6%) per il gruppo bilastina e 5 eventi avversi in 5 pazienti (4,3%) nel gruppo placebo.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia Europea dei Medicinali ha rinunciato all'obbligo di presentare i risultati di studi con questo medicinale nella popolazione pediatrica dalla nascita fino a 2 anni di età nel trattamento della congiuntivite allergica (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

L'Agenzia Europea dei Medicinali ha rinviato l'impegno di presentare i risultati degli studi con questo medicinale in bambini e adolescenti di età compresa tra 3 e 18 anni nel trattamento della congiuntivite allergica (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Le proprietà farmacocinetiche della bilastina sono state ampiamente studiate con la formulazione orale. Al fine di valutare le proprietà farmacocinetiche della bilastina 6 mg/ml collirio, soluzione, in uno studio di fase I, dodici soggetti sani hanno ricevuto una goccia in ciascun occhio una volta al giorno (0,42 mg/giorno) per 5 giorni.

Assorbimento

La bilastina viene rapidamente assorbita nel flusso ematico dopo l'applicazione oculare. Allo steady state, la bilastina ha raggiunto livelli ematici massimi di 2,7 ng/ml entro 2,52 ore dalla somministrazione, ovvero circa l'1,5% della C_{max} allo stato stazionario per le compresse di bilastina da 20 mg.

Distribuzione

La bilastina si lega per l'84-90% alle proteine plasmatiche nell'uomo, nell'intervallo di concentrazione da 0,2 µg/ml a 1 µg/ml, che include i livelli plasmatici osservati a dosi terapeutiche in seguito alla somministrazione orale di compresse di bilastina. Il volume apparente di distribuzione centrale (V_c /F) era 59,2 L e il volume apparente di distribuzione periferico (V_p /F) era 30,2 L.

Biotrasformazione

Scarsa o nessuna attività metabolica è stata osservata *in vitro* e *in vivo* per la bilastina dopo somministrazione orale. La bilastina non ha indotto né inibito l'attività degli isoenzimi del CYP 450 negli studi *in vitro*. Non è stata rilevata alcuna inibizione o induzione degli enzimi epatici da parte della bilastina.

Eliminazione

In uno studio sul bilanciamento di massa condotto su adulti volontari sani, dopo la somministrazione di una singola dose orale di 20 mg di ¹⁴C-bilastina quasi il 95% della dose somministrata è stata ritrovata nelle urine (28,3%) e nelle feci (66,5%) come bilastina immodificata, a conferma che la bilastina non viene metabolizzata in modo significativo nell'uomo. L'emivita media di eliminazione calcolata nei volontari sani era di 14,5 ore, mentre dopo la somministrazione oculare era di 7,88 ore.

Linearità

La bilastina presenta una farmacocinetica lineare nell'intervallo di dosaggio studiato (da 5 a 220 mg per via orale), con una bassa variabilità interindividuale.

Insufficienza renale

È stato condotto uno studio per determinare la farmacocinetica della bilastina (somministrazione orale, compresse da 20 mg) in soggetti con insufficienza renale e per valutare se sia necessario un aggiustamento della dose in pazienti con insufficienza renale. Sulla base dei risultati di questo studio, si può concludere che la stessa dose e lo stesso intervallo di dosaggio della bilastina orale possono essere somministrati ai soggetti indipendentemente dal GFR in modo sicuro ed efficace. Non è quindi previsto un aggiustamento della dose o problemi di sicurezza nei pazienti con insufficienza renale che assumono bilastina per le compresse da 20 mg, e ancor meno per la soluzione oftalmica, poiché le concentrazioni plasmatiche sono molto più basse.

Insufficienza epatica

Non ci sono dati di farmacocinetica in soggetti con insufficienza epatica. La bilastina non viene metabolizzata nell'uomo. Poiché i risultati dello studio sull'insufficienza renale indicano che l'eliminazione renale contribuisce in modo determinante all'eliminazione, ci si attende che l'escrezione biliare sia coinvolta solo marginalmente nell'eliminazione della bilastina. Non si prevede che alterazioni della funzionalità epatica abbiano un'influenza clinicamente rilevante sulla farmacocinetica della bilastina.

Anziani

Sono disponibili solo dati limitati di farmacocinetica da studi di fase II e di fase III per la forma di dosaggio orale della bilastina (compresse da 20 mg) in soggetti di età superiore a 65 anni. Non sono state osservate differenze statisticamente significative per quanto riguarda la farmacocinetica della bilastina negli anziani di età superiore a 65 anni rispetto alla popolazione adulta di età compresa tra 18 e 35 anni.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici su bilastina non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di farmacologia di sicurezza, tossicità a dose ripetuta, genotossicità e potenziale cancerogeno.

In studi di tossicità riproduttiva non è stato rilevato alcun effetto sulla fertilità maschile e femminile o sullo sviluppo pre e postnatale a dosi di bilastina orale fino a 1000 mg/kg di peso corporeo nei ratti. In studi sullo sviluppo embrio-fetale con somministrazione orale di bilastina sono stati osservati perdite pre- e post-impianto leggermente aumentate nei ratti, nonché ossificazione ritardata e ritardo della crescita nei conigli, solo ad un'esposizione di oltre 1000 volte superiore rispetto alla dose oculare raccomandata nell'uomo.

In uno studio sulla lattazione, la bilastina è stata identificata nel latte di ratti che allattavano a cui era stata somministrata una singola dose orale (20 mg/kg). Le concentrazioni di bilastina nel latte erano circa la metà di quelle presenti nel plasma materno. Considerando il basso assorbimento sistemico della bilastina dopo somministrazione oculare (vedere paragrafo 5.2), si possono pertanto prevedere livelli più bassi di bilastina nel latte materno umano.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Idrossipropil β -ciclodestrina

Metilcellulosa

Sodio ialuronato

Glicerolo (E 422)

Sodio idrossido 1 N (per la regolazione del pH)

Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

Dopo la prima apertura del flacone: 2 mesi senza particolari condizioni di conservazione.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede particolari condizioni di conservazione.

Per le condizioni di conservazione dopo la prima apertura del medicinale, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flacone multidose in polietilene a bassa densità bianco (5 ml di soluzione senza conservanti in un contenitore da 7,6 ml) con contagocce bianco in polietilene ad alta densità con tappo a prova di manomissione.

Confezioni: 1 flacone da 5 ml.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Menarini International Operations Luxembourg S.A.

1, Avenue de la Gare, L-1611 – Lussemburgo

8. NUMERO(I) DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

041044114 - BYSABEL 6 mg/ml COLLIRIO, SOLUZIONE" 1 FLACONE DA 5 ML IN LDPE CON CONTAGOCCE MULTIDOSE HDPE

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Bysabel 20 mg compresse orodispersibili

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa orodispersibile contiene 20 mg di bilastina.

Eccipiente con effetti noti: ogni compressa orodispersibile contiene 0,0030 mg di etanolo.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa orodispersibile.

Compresse bianche, rotonde, piatte con inciso "20" su un lato e diametro di 8 mm.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento sintomatico della rinocongiuntivite allergica (stagionale e perenne) e dell'orticaria. Bysabel è indicato negli adulti e negli adolescenti (dai 12 anni di età ed oltre).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Adulti e adolescenti (dai 12 anni di età ed oltre).

20 mg di bilastina una volta al giorno per alleviare i sintomi della rinocongiuntivite allergica (RAS e RAP) e dell'orticaria.

La compressa deve essere assunta un'ora prima o due ore dopo l'assunzione di cibo o succo di frutta (vedere paragrafo 4.5).

Durata del trattamento:

Per la rinocongiuntivite allergica il trattamento deve essere limitato al periodo di esposizione agli allergeni. Per la rinite allergica stagionale il trattamento può essere interrotto dopo la scomparsa dei sintomi e ripreso alla loro ricomparsa. Nella rinite allergica perenne può essere proposto ai pazienti un trattamento continuativo durante i periodi di esposizione agli allergeni. Nell'orticaria la durata del trattamento dipende dal tipo, dalla durata e dal decorso dei disturbi.

Popolazioni speciali

Anziani

Non sono richiesti aggiustamenti del dosaggio nei pazienti anziani (vedere paragrafi 5.1 e 5.2).

Compromissione renale

Studi condotti negli adulti in speciali gruppi di rischio (pazienti con compromissione renale) indicano che non è necessario un aggiustamento della dose di bilastina negli adulti (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione epatica

Non esiste esperienza clinica in pazienti adulti con compromissione epatica. Tuttavia, dato che la bilastina non viene metabolizzata e viene eliminata come immodificata nelle urine e nelle feci, non si prevede che la compromissione epatica aumenti l'esposizione sistemica oltre il margine di sicurezza nei pazienti adulti. Pertanto, non è richiesto alcun aggiustamento del dosaggio nei pazienti adulti con compromissione epatica (vedere paragrafo 5.2).

Popolazione pediatrica

- Bambini dai 6 agli 11 anni di età con un peso corporeo di almeno 20 kg.
Bilastina 10 mg compresse orodispersibili e bilastina 2,5 mg/ml soluzione orale sono appropriate per la somministrazione a questa popolazione.

- Bambini sotto i 6 anni di età e sotto i 20 kg

I dati al momento disponibili sono riportati nei paragrafi 4.4, 4.8, 5.1 e 5.2, ma non può essere fatta alcuna raccomandazione riguardante la posologia. Pertanto, la bilastina non deve essere utilizzata in questa fascia di età.

La sicurezza e l'efficacia della bilastina nei bambini con compromissione renale ed epatica non sono state ancora stabilite.

Modo di somministrazione

Uso orale

La compressa orodispersibile deve essere posta in bocca, dove si dissolve rapidamente nella saliva in modo da poter essere facilmente deglutita.

In alternativa, la compressa orodispersibile può essere dissolta in acqua prima della somministrazione. Non devono essere usati succo di pompelmo o altri succhi di frutta per la dispersione (vedere paragrafo 4.5).

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Popolazione pediatrica

L'efficacia e la sicurezza della bilastina nei bambini di età inferiore ai 2 anni non sono state stabilite ed esiste una limitata esperienza clinica nei bambini di età compresa tra i 2 e i 5 anni; pertanto, la bilastina non deve essere utilizzata in queste fasce di età.

Nei pazienti con compromissione renale da moderata a grave la somministrazione concomitante di bilastina con inibitori della glicoproteina-P, quali ad esempio chetoconazolo, eritromicina, ciclosporina, ritonavir o diltiazem, può aumentare i livelli plasmatici di bilastina e quindi aumentare il rischio di effetti avversi della bilastina. Pertanto, la co-somministrazione di bilastina e di inibitori della glicoproteina-P deve essere evitata nei pazienti con compromissione renale da moderata a grave.

Eccipienti

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per compressa orodispersibile, cioè essenzialmente "senza sodio".

Questo medicinale contiene 0,0030 mg di alcol (etanolo) in ciascuna compressa orodispersibile, equivalenti a 1,6 mg/100 g (0,0 016 % p/p). La quantità in una compressa orodispersibile del peso di 185 mg equivale a meno di 1 ml di birra o 1 ml di vino.

La piccola quantità di alcol in questo medicinale non ha alcun effetto degno di nota.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Studi di interazione sono stati condotti solo negli adulti e vengono riepilogati qui di seguito.

Interazione con il cibo: il cibo riduce significativamente la biodisponibilità orale della bilastina del 30%.

Interazione con il succo di pompelmo: l'assunzione concomitante di bilastina 20 mg e succo di pompelmo ha ridotto la biodisponibilità della bilastina del 30%. Questo effetto può verificarsi anche con altri succhi di frutta. Il grado di diminuzione della biodisponibilità può variare a seconda dei diversi produttori e del tipo di frutta. Il meccanismo di questa interazione è l'inibizione dell'OATP1A2, un trasportatore di uptake per il quale la bilastina è un substrato (vedere paragrafo 5.2). Anche i medicinali che sono substrati o inibitori dell'OATP1A2, come ritonavir o rifampicina, possono avere il potenziale di ridurre le concentrazioni plasmatiche di bilastina.

Interazione con chetoconazolo o eritromicina: l'assunzione concomitante di bilastina 20 mg una volta al giorno e chetoconazolo 400 mg una volta al giorno o eritromicina 500 mg tre volte al giorno ha aumentato l'AUC della bilastina di 2 volte e la C_{max} di 2-3 volte. Questi cambiamenti possono essere spiegati dall'interazione con le pompe di efflusso intestinali, poiché la bilastina è un substrato della gp-P e non viene metabolizzata (vedere paragrafo 5.2). Questi cambiamenti non sembrano influenzare il profilo di sicurezza di bilastina, chetoconazolo o eritromicina, rispettivamente. Anche altri medicinali che sono substrati o inibitori della gp-P, come la ciclosporina, potrebbero potenzialmente aumentare le concentrazioni plasmatiche di bilastina.

Interazione con diltiazem: l'assunzione concomitante di bilastina 20 mg una volta al giorno e diltiazem 60 mg una volta al giorno ha aumentato la C_{max} della bilastina del 50%. Questo effetto può essere spiegato dall'interazione con le pompe di efflusso intestinali (vedere paragrafo 5.2) e non sembra influenzare il profilo di sicurezza della bilastina.

Interazione con l'alcol: la performance psicomotoria dopo l'assunzione concomitante di alcol e di bilastina 20 mg una volta al giorno è risultata simile a quella osservata dopo l'assunzione di alcol e placebo.

Interazione con lorazepam: l'assunzione concomitante di bilastina 20 mg una volta al giorno e lorazepam 3 mg una volta al giorno per 8 giorni non ha potenziato gli effetti sedativi sul SNC del lorazepam.

Popolazione pediatrica

Sono stati effettuati studi di interazione solo negli adulti. Poiché non c'è esperienza clinica riguardo l'interazione della bilastina con altri medicinali, alimenti o succhi di frutta nei bambini, quando si prescrive bilastina ai bambini devono essere al momento presi in considerazione i risultati ottenuti negli studi di interazione nella popolazione adulta. Non esistono dati clinici nei bambini per stabilire se le variazioni dell'AUC o della C_{max} dovute a interazioni influenzino il profilo di sicurezza della bilastina.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati relativi all'uso di bilastina in donne in gravidanza non esistono o sono in numero limitato.

Studi condotti sugli animali hanno mostrato tossicità riproduttiva, ma questi effetti si sono verificati solo ad esposizioni considerate sufficientemente superiori all'esposizione massima umana, ad indicare scarsa rilevanza per l'uso clinico (vedere paragrafo 5.3). Come misura precauzionale, è preferibile evitare l'uso di Bysabel durante la gravidanza.

Allattamento

L'escrezione di bilastina nel latte non è stata studiata nell'uomo. I dati di farmacocinetica disponibili sugli animali hanno mostrato l'escrezione di bilastina nel latte (vedere paragrafo 5.3). La decisione se continuare/interrompere l'allattamento al seno o interrompere/astenersi dalla terapia con Bysabel deve essere presa tenendo conto del beneficio dell'allattamento al seno per il bambino e del beneficio della terapia con bilastina per la madre.

Fertilità

Non esistono dati clinici oppure sono limitati. Uno studio condotto sui ratti non ha indicato alcun effetto negativo sulla fertilità (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Uno studio condotto negli adulti per stabilire gli effetti della bilastina sulla capacità di guidare ha dimostrato che il trattamento con bilastina 20 mg non ha influenzato la capacità di guida. Tuttavia, poiché la risposta individuale al medicinale può variare, ai pazienti deve essere consigliato di non guidare veicoli o usare macchinari fino a quando non abbiano stabilito la propria risposta alla bilastina.

4.8 Effetti indesiderati

Sintesi del profilo di sicurezza nei pazienti adulti e adolescenti

L'incidenza di eventi avversi in pazienti adulti e adolescenti affetti da rinocongiuntivite allergica o da orticaria cronica idiopatica trattati con bilastina 20 mg negli studi clinici è stata paragonabile all'incidenza nei pazienti trattati con placebo (12,7% rispetto a 12,8%).

Gli studi clinici di fase II e III condotti durante lo sviluppo clinico hanno incluso 2525 pazienti adulti e adolescenti trattati con diversi dosaggi di bilastina, di cui 1697 hanno ricevuto bilastina 20 mg. In questi studi 1362 pazienti hanno ricevuto placebo. Le reazioni avverse più comunemente riportate dai pazienti che hanno ricevuto bilastina 20 mg per l'indicazione di rinocongiuntivite allergica od orticaria cronica idiopatica sono state cefalea, sonnolenza, capogiri e stanchezza. Questi eventi avversi si sono verificati con una frequenza comparabile nei pazienti trattati con placebo.

Tabella riassuntiva delle reazioni avverse in pazienti adulti e adolescenti

Nella tabella che segue sono riportate le reazioni avverse almeno potenzialmente correlate alla bilastina e riportate in più dello 0,1% dei pazienti trattati con bilastina 20 mg durante lo sviluppo clinico (N = 1697).

Le frequenze sono assegnate come segue:

Molto comune ($\geq 1/10$)

Comune (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$)

Non comune (da $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)

Rara (da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)

Molto rara ($< 1/10.000$)

Non nota (non può essere stabilita sulla base dei dati disponibili)

Le reazioni rare, molto rare e con frequenza non nota non sono state incluse nella tabella.

Classificazione per sistemi e organi		Bilastina 20 mg N=1697	Bilastina Tutte le dosi N=2525	Placebo N=1362
Frequenza	Reazione avversa			
<i>Infezioni e infestazioni</i>				
Non comune	Herpes orale	2 (0,12%)	2 (0,08%)	0 (0,0%)
<i>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</i>				
Non comune	Aumento dell'appetito	10 (0,59%)	11 (0,44%)	7 (0,51%)
<i>Disturbi psichiatrici</i>				
Non comune	Ansia	6 (0,35%)	8 (0,32%)	0 (0,0%)
	Insonnia	2 (0,12%)	4 (0,16%)	0 (0,0%)
<i>Patologie del sistema nervoso</i>				
Comune	Sonnolenza	52 (3,06%)	82 (3,25%)	39 (2,86%)
	Cefalea	68 (4,01%)	90 (3,56%)	46 (3,38%)
Non comune	Capogiri	14 (0,83%)	23 (0,91%)	8 (0,59%)
<i>Patologie dell'orecchio e del labirinto</i>				
Non comune	Tinnito	2 (0,12%)	2 (0,08%)	0 (0,0%)
	Vertigine	3 (0,18%)	3 (0,12%)	0 (0,0%)
<i>Patologie cardiache</i>				
Non comune	Blocco di branca destra	4 (0,24%)	5 (0,20%)	3 (0,22%)
	Aritmia sinusale	5 (0,30%)	5 (0,20%)	1 (0,07%)
	Prolungamento dell'intervallo QT dell'elettrocardiogramma	9 (0,53%)	10 (0,40%)	5 (0,37%)
	Altre anomalie dell'ECG	7 (0,41%)	11 (0,44%)	2 (0,15%)
<i>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</i>				

Classificazione per sistemi e organi		Bilastina 20 mg N=1697	Bilastina Tutte le dosi	Placebo N=1362
Frequenza	Reazione avversa			
Non comune	Dispnea	2 (0,12%)	2 (0,08%)	0 (0,0%)
	Fastidio nasale	2 (0,12%)	2 (0,08%)	0 (0,0%)
	Secchezza nasale	3 (0,18%)	6 (0,24%)	4 (0,29%)
<i>Patologie gastrointestinali</i>				
Non comune	Dolore all'addome superiore	11 (0,65%)	14 (0,55%)	6 (0,44%)
	Dolore addominale	5 (0,30%)	5 (0,20%)	4 (0,29%)
	Nausea	7 (0,41%)	10 (0,40%)	14 (1,03%)
	Fastidio allo stomaco	3 (0,18%)	4 (0,16%)	0 (0,0%)
	Diarrea	4 (0,24%)	6 (0,24%)	3 (0,22%)
	Xerostomia	2 (0,12%)	6 (0,24%)	5 (0,37%)
	Dispepsia	2 (0,12%)	4 (0,16%)	4 (0,29%)
	Gastrite	4 (0,24%)	4 (0,16%)	0 (0,0%)
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i>				
Non comune	Prurito	2 (0,12%)	4 (0,16%)	2 (0,15%)
<i>Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione</i>				
Non comune	Stanchezza	14 (0,83%)	19 (0,75%)	18 (1,32%)
	Sete	3 (0,18%)	4 (0,16%)	1 (0,07%)
	Miglioramento della condizione preesistente	2 (0,12%)	2 (0,08%)	1 (0,07%)
	Piressia	2 (0,12%)	3 (0,12%)	1 (0,07%)
	Astenia	3 (0,18%)	4 (0,16%)	5 (0,37%)
<i>Esami diagnostici</i>				
Non comune	Aumento della gamma-glutamilttransferasi	7 (0,41%)	8 (0,32%)	2 (0,15%)
	Aumento dell'alanina aminottransferasi	5 (0,30%)	5 (0,20%)	3 (0,22%)
	Aumento dell'aspartato aminottransferasi	3 (0,18%)	3 (0,12%)	3 (0,22%)
	Aumento della creatinina ematica	2 (0,12%)	2 (0,08%)	0 (0,0%)
	Aumento dei trigliceridi ematici	2 (0,12%)	2 (0,08%)	3 (0,22%)

Classificazione per sistemi e organi		Bilastina 20 mg N=1697	Bilastina Tutte le dosi	Placebo N=1362
Frequenza	Reazione avversa			
	Aumento di peso	8 (0,47%)	12 (0,48%)	2 (0,15%)

Frequenza non nota (non può essere stabilita sulla base dei dati disponibili): durante il periodo post-marketing sono stati osservati palpitazioni, tachicardia, reazioni di ipersensibilità (come anafilassi, angioedema, dispnea, eruzione cutanea, edema localizzato/gonfiore locale ed eritema) e vomito.

Descrizione di reazioni avverse selezionate in pazienti adulti e adolescenti

Sonnolenza, cefalea, capogiro e stanchezza sono stati osservati sia in pazienti trattati con bilastina 20 mg che in pazienti trattati con placebo. Le frequenze riportate per bilastina vs placebo sono state: 3,06% vs 2,86% per sonnolenza; 4,01% vs 3,38% per cefalea; 0,83% vs 0,59% per capogiri e 0,83% vs 1,32% per stanchezza.

Le informazioni raccolte durante la sorveglianza post-marketing hanno confermato il profilo di sicurezza osservato durante lo sviluppo clinico.

Sintesi del profilo di sicurezza nella popolazione pediatrica

Durante lo sviluppo clinico la frequenza, il tipo e la gravità delle reazioni avverse negli adolescenti (di età compresa tra 12 e 17 anni) sono stati gli stessi osservati negli adulti. Le informazioni raccolte in questa popolazione (adolescenti) durante la sorveglianza post-marketing hanno confermato i risultati degli studi clinici.

In uno studio clinico controllato a 12 settimane la percentuale di bambini (2-11 anni) che hanno riscontrato eventi avversi (EA) dopo il trattamento con bilastina 10 mg per rinocongiuntivite allergica od orticaria cronica idiopatica è stata paragonabile alla percentuale relativa ai pazienti trattati con placebo (68,5% vs 67,5%).

Gli eventi avversi correlati al medicinale più comunemente riportati da 291 bambini (2-11 anni) che ricevevano bilastina (formulazione in compresse orodispersibili) durante gli studi clinici (#260 bambini esposti nello studio di sicurezza clinica, 31 bambini esposti nello studio di farmacocinetica) sono stati cefalea, congiuntivite allergica, rinite e dolore addominale. Questi eventi avversi correlati al medicinale si sono verificati con una frequenza comparabile nei 249 pazienti trattati con placebo.

Tabella riassuntiva delle reazioni avverse nella popolazione pediatrica

Nella tabella che segue sono riportati gli eventi avversi almeno potenzialmente correlati alla bilastina e riportati in più dello 0,1% dei bambini (2-11 anni) trattati con bilastina durante lo sviluppo clinico.

Le frequenze sono assegnate come segue:

Molto comune ($\geq 1/10$)

Comune ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)

Non comune ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)

Raro ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)

Molto raro ($< 1/10.000$)

Non nota (non può essere stabilita sulla base dei dati disponibili)

Le reazioni rare, molto rare e reazioni di frequenza non nota non sono state incluse nella tabella.

Classificazione per sistemi e organi		Bilastina 10 mg (n = 291) #	Placebo (n = 249)
Frequenza	Reazione avversa		
<i>Infezioni e infestazioni</i>			
Comune	Rinite	3 (1,0%)	3 (1,2%)
<i>Disturbi del sistema nervoso</i>			
Comune	Cefalea	6 (2,1%)	3 (1,2%)
Non comune	Capogiro	1 (0,3%)	0 (0,0%)
	Perdita di coscienza	1 (0,3%)	0 (0,0%)
<i>Disturbi oculari</i>			
Comune	Congiuntivite allergica	4 (1,4%)	5 (2,0%)
Non comune	Irritazione oculare	1 (0,3%)	0 (0,0%)
<i>Disturbi gastrointestinali</i>			
Comune	Dolore addominale / Dolore addominale superiore	3 (1,0%)	3 (1,2%)
Non comune	Diarrea	2 (0,7%)	0 (0,0%)
	Nausea	1 (0,3%)	0 (0,0%)

	Gonfiore delle labbra	1 (0,3%)	0 (0,0%)
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i>			
Non comune	Eczema	1 (0,3%)	0 (0,0%)
	Orticaria	2 (0,7%)	2 (0,8%)
<i>Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione</i>			
Non comune	Stanchezza	2 (0,7%)	0 (0,0%)

260 bambini esposti nello studio di sicurezza clinica, 31 bambini esposti nello studio di farmacocinetica.

Descrizione di reazioni avverse selezionate nella popolazione pediatrica

Cefalea, dolore addominale, congiuntivite allergica e rinite sono stati osservati nei bambini trattati sia con bilastina 10 mg che con placebo. Le frequenze riportate per la bilastina vs placebo sono state: 2,1% vs 1,2% per cefalea; 1,0% vs 1,2% per dolore addominale; 1,4% vs 2,0% per congiuntivite allergica e 1,0% vs 1,2% per rinite.

Segnalazione di reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse.

4.9 Sovradosaggio

Le informazioni relative al sovradosaggio acuto di bilastina provengono dalle esperienze raccolte in studi clinici condotti durante lo sviluppo negli adulti e dalla sorveglianza post-marketing. Negli studi clinici, dopo somministrazione di bilastina a dosi superiori di 10 o 11 volte la dose terapeutica (220 mg come dose singola o 200 mg/die per 7 giorni) a 26 volontari sani adulti, la frequenza degli eventi avversi occorsi durante il trattamento è stata di due volte superiore rispetto al placebo. Le reazioni avverse segnalate più frequentemente sono state capogiri, cefalea e nausea. Non sono stati riportati eventi avversi gravi e nessun prolungamento significativo dell'intervallo QTc. Le informazioni raccolte nel corso della sorveglianza post-marketing sono coerenti con quanto riportato negli studi clinici.

La valutazione critica dell'effetto di dosi multiple di bilastina (100 mg x 4 giorni) sulla ripolarizzazione ventricolare mediante un "approfondito studio cross-over sul QT/QTc" che ha coinvolto 30 volontari adulti sani non ha mostrato un prolungamento significativo del QTc.

Non esistono dati relativi al sovradosaggio nei bambini.

In caso di sovradosaggio si raccomanda un trattamento sintomatico e di supporto.

Non esiste alcun antidoto specifico noto alla bilastina.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antistaminici per uso sistemico; altri antistaminici per uso sistemico. Codice ATC: R06AX29.

Meccanismo d'azione

La bilastina è un antistaminico non sedativo, ad azione prolungata con affinità selettiva antagonista per il recettore H₁ periferico e nessuna affinità per i recettori muscarinici.

La bilastina ha inibito le reazioni cutanee eritemato-pomfoidi indotte dall'istamina per 24 ore dopo la somministrazione di dosi singole.

Efficacia clinica e sicurezza

Gli studi di efficacia e sicurezza sono stati condotti con la formulazione in compresse, alla quale la bilastina 20 mg ODT ha dimostrato di essere bioequivalente.

Negli studi clinici condotti in pazienti adulti e adolescenti con rinocongiuntivite allergica (stagionale e perenne), la bilastina 20 mg, somministrata una volta al giorno per 14-28 giorni, è risultata efficace nell'alleviare sintomi quali starnuto, secrezione nasale, prurito nasale, congestione nasale, prurito oculare, lacrimazione e arrossamento oculare. La bilastina ha mantenuto efficacemente sotto controllo i sintomi per 24 ore.

In due studi clinici condotti in pazienti con orticaria idiopatica cronica, la bilastina 20 mg, somministrata una volta al giorno per 28 giorni, è stata efficace nell'alleviare l'intensità del prurito e il numero e le dimensioni dei pomfi, nonché il disagio dei pazienti dovuto all'orticaria. Nei pazienti sono migliorate le condizioni del sonno e la qualità della vita.

Negli studi clinici condotti con bilastina non è stato osservato alcun prolungamento clinicamente rilevante dell'intervallo QTc o qualsiasi altro effetto cardiovascolare, anche a dosi di 200 mg al giorno (10 volte la dose clinica) per 7 giorni in 9 soggetti, o anche quando somministrato in concomitanza con inibitori della gp-P, come chetoconazolo (24 soggetti) ed eritromicina (24 soggetti). Inoltre, è stato eseguito uno studio approfondito sul QT su 30 volontari.

In studi clinici controllati alla dose raccomandata di 20 mg una volta al giorno, il profilo di sicurezza della bilastina per il SNC è stato simile al placebo e l'incidenza di sonnolenza non è stata statisticamente diversa dal placebo. La bilastina a dosi fino a 40 mg al giorno non ha influenzato la performance psicomotoria negli studi clinici e non ha influenzato la capacità di guida in un test di guida standard.

Nei pazienti anziani (≥ 65 anni) inclusi negli studi di fase II e III non sono emerse differenze in termini di efficacia o sicurezza rispetto ai pazienti più giovani. Uno studio post-autorizzazione su 146 pazienti anziani non ha mostrato differenze nel profilo di sicurezza rispetto alla popolazione adulta.

Popolazione pediatrica

Gli adolescenti (di età compresa tra 12 e 17 anni) sono stati inclusi nello sviluppo clinico. Nel corso degli studi clinici 128 adolescenti hanno ricevuto bilastina (81 in studi in doppio cieco sulla rinocongiuntivite allergica). Altri 116 soggetti adolescenti sono stati randomizzati per la somministrazione di comparatori attivi o placebo. Non sono state osservate differenze nell'efficacia e nella sicurezza tra adulti e adolescenti.

Secondo le linee guida, l'efficacia dimostrata negli adulti e negli adolescenti può essere estrapolata per i bambini, avendo dimostrato che l'esposizione sistemica a 10 mg di bilastina nei bambini dai 6 agli 11 anni di età con peso corporeo di almeno 20 kg è equivalente all'esposizione a 20 mg di bilastina negli adulti (vedere paragrafo 5.2). L'estrapolazione dai dati degli adulti e degli adolescenti è ritenuta appropriata per questo prodotto in quanto la fisiopatologia della rinocongiuntivite allergica e dell'orticaria è la stessa per tutte le fasce d'età.

In uno studio clinico controllato della durata di 12 settimane con bambini tra i 2 e gli 11 anni di età (totale 509 bambini, 260 trattati con bilastina 10 mg: 58 tra 2 anni < 6 anni, 105 tra 6 anni e < 9 anni e 97 tra 9 anni e < 12 anni e 249 trattati con placebo: 58 tra 2 anni e < 6 anni, 95 tra 6 anni e < 9 anni e 96 tra 9 anni e < 12 anni), alla dose pediatrica raccomandata di 10 mg una volta al giorno, il profilo di sicurezza della bilastina (n = 260) è stato simile al placebo (n = 249), con reazioni avverse al farmaco osservate nel 5,8% e nell'8,0% dei pazienti che assumevano rispettivamente bilastina 10 mg e placebo. Durante questo studio, entrambi i gruppi di trattamento, la bilastina 10 mg e placebo hanno mostrato una lieve diminuzione nei punteggi di sonnolenza e sedazione nel Questionario Pediatrico del Sonno, senza differenze statisticamente significative tra i gruppi di trattamento. In questi bambini di età compresa tra i 2

e gli 11 anni non sono state osservate differenze significative nel QT_c in seguito a somministrazione giornaliera di bilastina 10 mg rispetto al placebo. I questionari sulla Qualità della Vita specifici per i bambini con rinocongiuntivite allergica od orticaria cronica hanno mostrato un aumento generale nei punteggi oltre le 12 settimane senza differenze statisticamente significative tra i due gruppi di trattamento (bilastina e placebo). La popolazione totale di 509 bambini comprendeva: 479 soggetti con rinocongiuntivite allergica e 30 soggetti con diagnosi di orticaria cronica. 260 bambini hanno ricevuto bilastina, 252 (96,9%) per rinocongiuntivite allergica e 8 (3,1%) per orticaria cronica. In analogia, 249 bambini hanno ricevuto placebo, 227 (91,2%) per rinocongiuntivite allergica e 22 (8,8%) per orticaria cronica.

L'Agenzia Europea dei Medicinali ha disposto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con bilastina per tutti i sottoinsiemi di popolazione pediatrica di età inferiore a 2 anni (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Le proprietà farmacocinetiche sono state studiate sulla formulazione in compresse.

Sono stati condotti due studi di farmacocinetica su volontari sani per confrontare bilastina 20 mg compresse orodispersibili e bilastina 20 mg compresse, che hanno dimostrato la bioequivalenza delle due formulazioni.

Assorbimento

La bilastina viene rapidamente assorbita dopo somministrazione orale con un tempo alla concentrazione plasmatica massima di circa 1,3 ore. Non è stato osservato alcun accumulo. La biodisponibilità media della bilastina dopo somministrazione orale è del 61%.

Distribuzione

Studi *in vitro* e *in vivo* hanno dimostrato che la bilastina è un substrato del gp-P (vedere paragrafo 4.5 "Interazione con chetoconazolo, eritromicina e diltiazem") e dell'OATP (vedere paragrafo 4.5 "Interazione con succo di pompelmo"). La bilastina non sembra essere un substrato del trasportatore BCRP o dei trasportatori renali OCT2, OAT1 e OAT3. Sulla base di studi *in vitro*, non si prevede che la bilastina inibisca i seguenti trasportatori nella circolazione sistemica: gp-P, MRP2, BCRP, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, OATP2B1, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2 e NTCP, poiché è stata rilevata solo una lieve inibizione per gp-P, OATP2B1 e OCT1, con una IC₅₀ stimata $\geq 300 \mu\text{M}$, molto più elevata rispetto alla C_{max} plasmatica clinica calcolata, e quindi queste interazioni non saranno clinicamente rilevanti. Tuttavia, sulla base di questi risultati, non può essere esclusa l'inibizione, da parte della bilastina, dei trasportatori presenti nella mucosa intestinale, ad esempio gp-P.

A dosi terapeutiche la bilastina è legata per l'84-90% alle proteine plasmatiche.

Biotrasformazione

La bilastina non ha indotto o inibito l'attività degli isoenzimi CYP450 negli studi *in vitro*.

Eliminazione

In uno studio di bilancio di massa condotto su volontari adulti sani, dopo la somministrazione di una singola dose di 20 mg ¹⁴C-bilastina quasi il 95% della dose somministrata è stata individuata nelle urine (28,3%) e nelle feci (66,5%) come bilastina immodificata, a conferma che la bilastina non viene metabolizzata in modo significativo nell'uomo. L'emivita media di eliminazione calcolata in volontari sani è stata di 14,5 ore.

Linearità

La bilastina presenta una farmacocinetica lineare nell'intervallo di dosaggio studiato (da 5 a 220 mg), con bassa variabilità interindividuale.

Compromissione renale

In uno studio condotto su soggetti con compromissione renale l' $AUC_{0-\infty}$ media ($\pm DS$) è aumentata da 737,4 ($\pm 260,8$) ng x hr/ml; in soggetti senza compromissione (GFR: > 80 ml/min/1,73 m²) a: 967,4 ($\pm 140,2$) ng x hr/ml; in soggetti con compromissione lieve (GFR: 50-80 ml/min/1,73 m²), 1384,2 ($\pm 263,23$) ng x hr/ml; in soggetti con compromissione moderata (GFR: 30 - < 50 ml/min/1,73 m²), e 1708,5 ($\pm 699,0$) ng x hr/ml; in soggetti con compromissione grave (GFR: < 30 ml/min/1,73 m²). L'emivita media ($\pm DS$) della bilastina è stata di 9,3 h ($\pm 2,8$) nei soggetti senza compromissione, 15,1 h ($\pm 7,7$) nei soggetti con compromissione lieve, 10,5 ore ($\pm 2,3$) nei soggetti con compromissione moderata e 18,4 ore ($\pm 11,4$) nei soggetti con compromissione grave. L'escrezione urinaria di bilastina era essenzialmente completa dopo 48-72 ore in tutti i soggetti. Non si prevede che questi cambiamenti farmacocinetici abbiano un'influenza clinicamente rilevante sulla sicurezza della bilastina, poiché i livelli plasmatici di bilastina nei pazienti con compromissione renale sono ancora all'interno del range di sicurezza della bilastina.

Compromissione epatica

Non ci sono dati di farmacocinetica in soggetti con compromissione epatica. La bilastina non viene metabolizzata nell'uomo. Poiché i risultati dello studio sulla compromissione renale indicano che l'eliminazione renale contribuisce in modo determinante all'eliminazione, si prevede che l'escrezione biliare sia coinvolta solo marginalmente nell'eliminazione della bilastina. Non si prevede che alterazioni della funzionalità epatica abbiano un'influenza clinicamente rilevante sulla farmacocinetica della bilastina.

Anziani

Sono disponibili solo dati limitati di farmacocinetica in soggetti di età superiore ai 65 anni. Non sono state osservate differenze statisticamente significative per quanto riguarda la farmacocinetica della bilastina negli anziani di età superiore ai 65 anni rispetto alla popolazione adulta di età compresa tra i 18 e i 35 anni.

Popolazione pediatrica

Non sono disponibili dati di farmacocinetica in adolescenti (di età compresa tra 12 e 17 anni), poiché, per questo prodotto, è stata ritenuta appropriata l'estrapolazione dai dati degli adulti. I dati di farmacocinetica nei bambini sono stati ottenuti in uno studio di farmacocinetica di fase II che ha coinvolto 31 bambini di età compresa tra 4 e 11 anni con rinocongintivite allergica od orticaria cronica, trattati una volta al giorno con una compressa orodispersibile di bilastina 10 mg. L'analisi farmacocinetica dei dati sulla concentrazione plasmatica ha mostrato che la dose pediatrica di bilastina 10 mg una volta al giorno determina un'esposizione sistemica equivalente a quella osservata dopo una dose di 20 mg negli adulti e negli adolescenti, essendo il valore medio di AUC 1014 ng x hr/ml per i bambini dai 6 agli 11 anni di età. Questi risultati sono nettamente al di sotto della soglia di sicurezza basandosi sui dati di una dose da 80 mg una volta al giorno negli adulti, in conformità al profilo di sicurezza del farmaco. Questi risultati hanno confermato la scelta della bilastina 10 mg per via orale una volta al giorno come dose terapeutica appropriata per la popolazione pediatrica nella fascia di età dai 6 agli 11 anni con peso corporeo di almeno 20 kg.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati non-clinici sulla bilastina non evidenziano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute, genotossicità e potenziale cancerogeno.

Negli studi di tossicità riproduttiva, gli effetti della bilastina sul feto (perdita pre- e post-impianto nei ratti e ossificazione incompleta delle ossa craniche, dello sterno e degli arti nei conigli) sono stati osservati solo a dosi tossiche per la madre. I livelli di esposizione al NOAEL (No Observed Adverse Effect Level) sono sufficientemente superiori (> 30 volte) all'esposizione umana alla dose terapeutica raccomandata.

In uno studio sull'allattamento, la bilastina è stata riscontrata nel latte di ratti in allattamento a cui era stata somministrata una singola dose orale (20 mg/kg). Le concentrazioni di bilastina nel latte erano circa la metà di quelle nel plasma materno. La rilevanza di questi risultati per l'uomo non è nota.

In uno studio sulla fertilità nei ratti, la bilastina somministrata per via orale fino a 1000 mg/kg/die non ha indotto alcun effetto sugli organi riproduttivi maschili e femminili. Gli indici di accoppiamento, fertilità e gravidanza non sono stati influenzati.

Come osservato in uno studio di distribuzione nei ratti con determinazione delle concentrazioni di farmaco mediante autoradiografia, la bilastina non si è accumulata nel SNC.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Mannitolo (E421)

Sodio croscaramelloso

Sodio stearil fumarato

Sucralosio (E955)

Aroma di uva rossa (componenti principali: gomma arabica, butirrato di etile, triacetina, antranilato di metile, etanolo, d-limonene, linalolo)

6.2 Incompatibilità

Non applicabile.

6.3 Periodo di validità

4 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione

6.5 Natura e contenuto della confezione

Blister in OPA/Alu/PVC/Alu divisibili per dose unitaria da 10, 20, 30, 40, 50 compresse orodispersibili, confezionati in astucci di cartone.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per l'uso e la manipolazione

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Menarini International Operations Luxembourg S.A.

1 Avenue de la Gare

L-1611

Lussemburgo

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Bysabel 20 mg compresse orodispersibili:

041044064 - "20 MG COMPRESSE ORODISPERSIBILI" 10 COMPRESSE IN BLISTER DIVISIBILE PER DOSE UNITARIA OPA/AL/PVC/AL

041044076 - "20 MG COMPRESSE ORODISPERSIBILI" 20 COMPRESSE IN BLISTER DIVISIBILE PER DOSE UNITARIA OPA/AL/PVC/AL

041044088 - "20 MG COMPRESSE ORODISPERSIBILI" 30 COMPRESSE IN BLISTER DIVISIBILE PER DOSE UNITARIA OPA/AL/PVC/AL

041044090 - "20 MG COMPRESSE ORODISPERSIBILI" 40 COMPRESSE IN BLISTER DIVISIBILE PER DOSE UNITARIA OPA/AL/PVC/AL

041044102 - "20 MG COMPRESSE ORODISPERSIBILI" 50 COMPRESSE IN BLISTER DIVISIBILE PER DOSE UNITARIA OPA/AL/PVC/AL

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data di prima autorizzazione:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco