

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ROBILAS 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.

Compresses 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.

ROBILAS 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 insufficienza 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 ROBILAS 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 ROBILAS 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 | | | | |

| Classificazione per Sistemi ed Organi | | Bilastina 20 mg N=1697 | Bilastina Tutte le dosi N=2525 | Placebo N=1362 |
|--|---|------------------------------|--------------------------------------|-------------------|
| Frequenza | Reazione avversa | | | |
| Non comune | Prurito | 2 (0,12%) | 4 (0,16%) | 2 (0.15%) |
| 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-glutamyltransferasi | 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 riportate 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 riportata 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 benefico/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 rinocongintivite 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: A. Menarini Industrie Farmaceutiche Riunite s.r.l.

Via Sette Santi, 3 – Firenze

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

ROBILAS 20 mg compresse:

10 compresse – A.I.C. 041045016

20 compresse – A.I.C. 041045028

30 compresse – A.I.C. 041045030

40 compresse – A.I.C. 041045042

50 compresse – A.I.C. 041045055

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 06 Novembre 2017

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ROBILAS 10 mg compresse orodispersibili

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascuna compressa orodispersibile contiene 10 mg di bilastina.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresa orodispersibile.

Compresa rotonda, leggermente biconvessa, bianca, di 8 mm di diametro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento sintomatico della rinocongiuntivite allergica (stagionale e perenne) e dell'orticaria. ROBILAS è indicato per i bambini dai 6 agli 11 anni di età con un peso corporeo di almeno 20 kg.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Popolazione pediatrica

- Bambini dai 6 agli 11 anni di età con un peso corporeo di almeno 20 kg.
10 mg di bilastina (1 compressa orodispersibile) una volta al giorno per alleviare i sintomi della rinocongiuntivite allergica (rinite allergica stagionale e perenne) e dell'orticaria.

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

- 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.

Negli adulti e negli adolescenti (al di sopra dei 12 anni di età) è appropriata la somministrazione di bilastina 20 mg.

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

Compromissione renale

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

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

Non esiste esperienza clinica in pazienti adulti e pediatrici 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).

Modo di somministrazione

Uso orale.

La compressa orodispersibile deve essere collocata in bocca dove si disperde rapidamente nella saliva, in questo modo può essere facilmente ingoiata.

In alternativa, la compressa orodispersibile può essere dispersa 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 di 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 somministrazione concomitante di bilastina con inibitori della P-glicoproteina, come ad esempio chetoconazolo, eritromicina, ciclosporina, ritonavir o diltiazem, può aumentare i livelli plasmatici della bilastina e pertanto aumentare il rischio di effetti avversi della bilastina. Pertanto, la somministrazione concomitante di bilastina e di inibitori della P-glicoproteina (P-gp) deve essere evitata nei pazienti con compromissione renale da moderata a grave.

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per compressa orodispersibile, 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 delle compresse di bilastina 20 mg del 30% e quella delle compresse orodispersibili di bilastina 10 mg del 20%.

Interazione con 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 della diminuzione della biodisponibilità può variare a seconda dei diversi produttori e dei frutti. Il meccanismo di questa interazione è un'inibizione dell'OATP1A2, un trasportatore di captazione 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 della 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. Altri medicinali che sono substrati o inibitori della P-gp, come la ciclosporina, possono analogamente avere il potenziale di aumentare la concentrazione plasmatica della 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 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 bilastina 20 mg una volta al giorno è simile a quella osservata dopo l'assunzione di alcool 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

Non sono stati effettuati studi di interazione nei bambini con le compresse orodispersibili di bilastina. 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.

Gli studi sugli animali non indicano la presenza di effetti dannosi 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 ROBILAS durante la gravidanza.

Allattamento

L'escrezione della bilastina nel latte materno non è stata studiata negli umani. Dati farmacocinetici disponibili sugli animali hanno mostrato l'escrezione della bilastina nel latte materno (vedere paragrafo 5.3). La decisione in merito alla continuazione o all'interruzione dell'allattamento o all'interruzione o astensione dall'assunzione dalla terapia con ROBILAS, deve tenere in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia con 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 di bilastina non influenza la capacità di guida. Tuttavia, dato che la risposta individuale al medicinale può essere

differenti, 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 nella popolazione pediatrica

Durante lo sviluppo clinico, la frequenza, il tipo e la gravità delle reazioni avverse negli adolescenti (dai 12 ai 17 anni) sono stati uguali a quelli osservati negli adulti. Le informazioni raccolte in questa popolazione (adolescenti) durante il periodo di sorveglianza post-commercializzazione hanno confermato i risultati dei trial 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 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 e Organi | | Bilastina | Placebo |
|---|--|----------------------|-----------|
| Frequenza | Reazione avversa | 10 mg | (n=249) |
| | | (n=291) [#] | |
| 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/superiore addominale | 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 riportata 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.

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 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 e adolescenti trattati con diversi dosaggi di bilastina, di cui 1697 sono stati trattati con bilastina 20 mg. In questi studi 1362 pazienti hanno ricevuto il 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 cefalea, sonnolenza, capogiri e affaticamento. Questi eventi avversi si sono verificati con una frequenza paragonabile nei pazienti trattati con placebo.

Tabella riassuntiva delle reazioni avverse nei 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 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 $< 1/100$)

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

Molto raro ($< 1/10.000$)

Non nota (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 e Organi | Bilastina | Bilastina | Placebo |
|---|------------------|------------------|----------------|
| Frequenza Reazione Avversa | 20 mg | Tutte le | N=1362 |
| | N=1697 | dosi | |
| | | N=2525 | |
| Infezioni e infestazioni | | | |

| Classificazione per Sistemi e Organi | | Bilastina 20 mg N=1697 | Bilastina Tutte le dosi N=2525 | Placebo N=1362 |
|--|---|------------------------------|---|-------------------|
| Frequenza | Reazione Avversa | | | |
| Non comune | Herpes orale | 2 (0,12%) | 2 (0,08%) | 0 (0,0%) |
| Disturbi del metabolismo e della nutrizione | | | | |
| Non comune | Aumento dell'appetito | 10 (0,59%) | 11 (0,44%) | 7 (0,51%) |
| Disturbi psichiatrici | | | | |
| Non comune | Ansia | 6 (0,35%) | 8 (0,32%) | 0 (0,0%) |
| | Insonnia | 2 (0,12%) | 4 (0,16%) | 0 (0,0%) |
| Patologie del sistema nervoso | | | | |
| 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%) |
| Patologie dell'orecchio e del labirinto | | | | |
| Non comune | Tinnito | 2 (0,12%) | 2 (0,08%) | 0 (0,0%) |
| | Vertigini | 3 (0,18%) | 3 (0,12%) | 0 (0,0%) |
| Patologie cardiache | | | | |
| 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 del tratto QT all'elettrocardiogramma | 9 (0,53%) | 10 (0,40%) | 5 (0,37%) |
| | Altre alterazione all'ECG | 7 (0,41%) | 11 (0,44%) | 2 (0,15%) |
| Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche | | | | |
| Non comune | Dispnea | 2 (0,12%) | 2 (0,08%) | 0 (0,0%) |
| | Fastidio nasale | 2 (0,12%) | 2 (0,08%) | 0 (0,0%) |
| | Secchezza del naso | 3 (0,18%) | 6 (0,24%) | 4 (0,29%) |
| Patologie gastrointestinali | | | | |
| Non comune | Dolore addominale 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 gastrico | 3 (0,18%) | 4 (0,16%) | 0 (0,0%) |
| | Diarrea | 4 (0,24%) | 6 (0,24%) | 3 (0,22%) |

| Classificazione per Sistemi e Organi | | Bilastina 20 mg N=1697 | Bilastina Tutte le dosi N=2525 | Placebo N=1362 |
|---|---|------------------------------|---|-------------------|
| Frequenza | Reazione Avversa | | | |
| | Bocca secca | 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%) |
| Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo | | | | |
| Non comune | Prurito | 2 (0,12%) | 4 (0,16%) | 2 (0,15%) |
| Patologie sistemiche 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%) |
| | Condizione preesistente migliorata | 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 gammaglutamiltransferasi | 7 (0,41%) | 8 (0,32%) | 2 (0,15%) |
| | Aumento dell'alanina aminotransferasi | 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): palpitazioni, tachicardia, reazioni di ipersensibilità (quali anafilassi, angioedema, dispnea, eruzione cutanea, edema localizzato/gonfiore locale ed eritema) e vomito sono state osservate nel periodo post-commercializzazione.

Descrizione di alcune reazioni avverse nei pazienti adulti e adolescenti

Sono stati osservati sonnolenza, cefalea, capogiri e affaticamento sia nei pazienti trattati con bilastina 20 mg che con il placebo. Le frequenze riportate 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 durante il periodo della sorveglianza post-commercializzazione hanno confermato il profilo di sicurezza osservato durante lo sviluppo clinico.

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 benefico/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 ci sono dati relativi al sovradosaggio nei bambini.

Le informazioni riguardanti il sovradosaggio acuto di bilastina derivano dalle esperienze, negli adulti, raccolte in trial clinici durante lo sviluppo e nel periodo di sorveglianza post-commercializzazione. Nel corso di 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 gravi eventi avversi e nessun prolungamento significativo nell'intervallo QTc. Le informazioni raccolte nel corso della sorveglianza post-commercializzazione sono in linea con quanto riportato negli studi clinici.

Una valutazione critica dell'effetto di bilastina a dosi ripetute (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.

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

Non esiste alcun antidoto specifico noto alla bilastina.

5. PROPRIETA' 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 affinità selettiva 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

L'efficacia della bilastina è stata studiata negli adulti e negli 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.

Nei trial clinici eseguiti in pazienti adulti ed adolescenti con rinocongiuntivite allergica (stagionale e perenne), la somministrazione di bilastina 20 mg 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 somministrazione di bilastina 20 mg 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. Sono migliorate le condizioni del sonno e la qualità della vita dei pazienti.

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 somministrata in concomitanza con inibitori della P-gp, quali chetoconazolo (24 soggetti) ed eritromicina (24 soggetti). Inoltre, è stato eseguito un 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.

Sicurezza clinica

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.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia Europea per i Medicinali ha dispensato dall'obbligo di sottoporre 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 le informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

La bilastina viene rapidamente assorbita dopo la somministrazione orale raggiungendo la massima concentrazione plasmatica 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 dimostrato che la bilastina è un substrato della P-gp (vedere paragrafo 4.5 “Interazione con chetoconazolo o eritromicina” e “Interazione con diltiazem”) e dell’OATP (vedere paragrafo 4.5 “Interazione con succo di pompelmo”). Alle dosi terapeutiche la bilastina è legata per l’84-90% alle proteine plasmatiche.

Biotrasformazione

Negli studi *in vitro* la bilastina non ha indotto o inibito l’attività degli isoenzimi del CYP450.

Eliminazione

In uno studio di bilanciamento di massa condotto su volontari sani adulti, dopo la somministrazione di una dose singola di 20 mg di ¹⁴C-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 ore.

Linearità

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

Compromissione renale

Gli effetti della bilastina nei pazienti con compromissione renale sono stati studiati negli adulti.

In uno studio condotto su soggetti con compromissione renale, la media (\pm DS) dell’ $AUC_{0-\infty}$ è aumentata da 737,4 (\pm 260,8) ng x h/ml nei soggetti senza compromissione (GFR: > 80

ml/min/1,73 m²) a: 967,4 (±140,2) ng x h/ml nei soggetti con compromissione lieve (GFR: 50-80 ml/min/1,73 m²), 1384,2 (±263,23) ng x h/ml nei soggetti con compromissione moderata (GFR: 30 - <50 ml/min/1,73 m²), e 1708,5 (±699,0) ng x h/ml nei soggetti con compromissione grave (GFR: < 30 ml/min/1,73 m²). L'emivita media (±DS) della bilastina era 9,3 h (± 2,8) nei soggetti senza compromissione, 15,1 h (± 7,7) nei soggetti con compromissione lieve, 10,5 h (± 2,3) nei soggetti con compromissione moderata e 18,4 h (± 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 plasmatici di bilastina 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 nell'uomo. I risultati dello studio sulla compromissione renale indicano che la via principale di eliminazione sia quella renale, pertanto si prevede che l'escrezione biliare sia coinvolta solo marginalmente nell'eliminazione della bilastina. Non si prevede che le alterazioni della funzionalità epatica abbiano un'influenza clinicamente rilevante sulla farmacocinetica di bilastina.

Popolazione pediatrica

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 rinocongintivite 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, farmacologia, 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 di ossa craniali, sternebra e 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, la bilastina è stata individuata nel latte di ratti in allattamento ai quali era stata somministrata una singola dose orale (20mg/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 di fertilità nei ratti, la bilastina somministrata per via orale fino a 1000 mg/kg/die non ha indotto alcun effetto sugli organi riproduttivi femminili e maschili. Gli indici di accoppiamento, fertilità e gravidanza non sono stati influenzati.

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Mannitolo

Croscarmellosa sodica

Sodio stearil fumarato

Sucralosio (E955)

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

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

ROBILAS 10 mg compresse orodispersibili sono confezionate in un blister OPA/Al/PVC/Al.

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

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

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

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: A. Menarini Industrie Farmaceutiche Riunite s.r.l.

Via Sette Santi, 3 – Firenze

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

A.I.C. n. 041045067 - "10 MG COMPRESSE ORODISPERSIBILI" 10 COMPRESSE IN BLISTER OPA/AL/PVC/AL

A.I.C. n. 041045079 - "10 MG COMPRESSE ORODISPERSIBILI" 20 COMPRESSE IN BLISTER OPA/AL/PVC/AL

A.I.C. n. 041045081 - "10 MG COMPRESSE ORODISPERSIBILI" 30 COMPRESSE IN BLISTER OPA/AL/PVC/AL

A.I.C. n. 041045093 - "10 MG COMPRESSE ORODISPERSIBILI" 50 COMPRESSE IN BLISTER OPA/AL/PVC/AL

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 06 Novembre 2017

Data del rinnovo più recente: 06 Dicembre 2022

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ROBILAS 2,5 mg/ml soluzione orale

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Un millilitro di soluzione orale contiene 2,5 mg di bilastina.

Eccipienti con effetti noti: metile paraidrossibenzoato (E 218) (1,0 mg/ml), proprile paraidrossibenzoato (E 216) (0,2 mg/ml)

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione orale.

Soluzione acquosa chiara, incolore, leggermente viscosa, con pH 3,0-4,0, senza precipitato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento sintomatico della rinocongiuntivite allergica (stagionale e perenne) e dell'orticaria. ROBILAS è indicato per i bambini dai 6 agli 11 anni di età con un peso corporeo di almeno 20 kg.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Popolazione pediatrica

- Bambini dai 6 agli 11 anni di età con un peso corporeo di almeno 20 kg.
10 mg di bilastina (4 ml di soluzione orale) una volta al giorno per alleviare i sintomi della rinocongiuntivite allergica (rinite allergica stagionale e perenne) e dell'orticaria.

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

- 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.

Negli adulti e negli adolescenti (al di sopra dei 12 anni di età) è appropriata la somministrazione di bilastina 20 mg.

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

Compromissione renale

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

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

Non esiste esperienza clinica in pazienti adulti e pediatrici con compromissione epatica. Tuttavia, dato che la bilastina non viene metabolizzata e viene eliminata immo­dicata 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).

Modo di somministrazione

Uso orale.

Il flacone della soluzione orale è dotato di un tappo a prova di bambino e deve essere aperto come segue: premere il tappo in plastica verso il basso e contemporaneamente ruotare in senso antiorario.

La soluzione orale include un bicchierino misuratore per il dosaggio con un segno di demarcazione per i 4 ml (= 10 mg di bilastina per dose).

4.3 Controindicazioni

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

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

ROBILAS contiene metile paraidrossibenzoato (E218) e propile paraidrossibenzoato (E216) che possono causare reazioni allergiche (anche ritardate).

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per 4 ml, 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 cibo: il cibo riduce significativamente la biodisponibilità orale delle compresse di bilastina 20 mg del 30% e quella della soluzione orale di bilastina 2,5 mg/ml del 20%.

Interazione con 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 della diminuzione della biodisponibilità può variare a seconda dei diversi produttori e dei frutti. Il meccanismo

di questa interazione è un'inibizione dell'OATP1A2, un trasportatore di captazione 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 della 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. Altri medicinali che sono substrati o inibitori della P-gp, come la ciclosporina, possono analogamente avere il potenziale di aumentare la concentrazione plasmatica della 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 proteine di trasporto intestinale (vedere paragrafo 5.2) e non sembra avere effetti sul profilo di sicurezza della bilastina.

Interazione con alcol: la performance psicomotoria dopo l'assunzione concomitante di alcol e bilastina 20 mg una volta al giorno è 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

Non sono stati effettuati studi di interazione nei bambini con la soluzione orale di bilastina. 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.

Gli studi sugli animali non indicano la presenza di effetti dannosi 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 ROBILAS durante la gravidanza.

Allattamento

L'escrezione della bilastina nel latte materno non è stata studiata negli umani. Dati farmacocinetici disponibili sugli animali hanno mostrato l'escrezione della bilastina nel latte materno (vedere paragrafo 5.3). La decisione in merito alla continuazione o all'interruzione dell'allattamento o all'interruzione o astensione dall'assunzione dalla terapia con ROBILAS, deve tenere in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia con 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 di bilastina 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.

4.9 Effetti indesiderati

Sintesi del profilo di sicurezza nella popolazione pediatrica

Durante lo sviluppo clinico, la frequenza, il tipo e la gravità delle reazioni avverse negli adolescenti (dai 12 ai 17 anni) sono stati uguali a quelli osservati negli adulti. Le informazioni raccolte in questa popolazione (adolescenti) durante il periodo di sorveglianza post-commercializzazione hanno confermato i risultati dei trial 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 $< 1/100$)

Non nota (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 e Organi | | Bilastina | Placebo |
|--------------------------------------|-----------------------|-------------------------------|-----------|
| Frequenza | Reazione avversa | 10 mg (n=291) [#] | (n=249) |
| 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 riportata 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.

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 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 e adolescenti trattati con diversi dosaggi di bilastina, di cui 1697 sono stati trattati con bilastina 20 mg. In questi studi 1362 pazienti hanno ricevuto il 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 cefalea, sonnolenza, capogiri e affaticamento. Questi eventi avversi si sono verificati con una frequenza paragonabile nei pazienti trattati con placebo.

Tabella riassuntiva delle reazioni avverse nei 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 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 $< 1/100$)

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

Molto raro ($< 1/10.000$)

Non nota (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 e Organi | | Bilastina 20 mg N=1697 | Bilastina Tutte le dosi N=2525 | Placebo N=1362 |
|--|-----------------------|------------------------------|---|-------------------|
| Frequenza | Reazione Avversa | | | |
| Infezioni e infestazioni | | | | |
| Non comune | Herpes orale | 2 (0,12%) | 2 (0,08%) | 0 (0,0%) |
| Disturbi del metabolismo e della nutrizione | | | | |
| Non comune | Aumento dell'appetito | 10 (0,59%) | 11 (0,44%) | 7 (0,51%) |
| Disturbi psichiatrici | | | | |
| Non comune | Ansia | 6 (0,35%) | 8 (0,32%) | 0 (0,0%) |
| | Insonnia | 2 (0,12%) | 4 (0,16%) | 0 (0,0%) |
| Patologie del sistema nervoso | | | | |
| 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%) |

| Classificazione per Sistemi e Organi | | Bilastina | Bilastina | Placebo |
|---|---|-----------------|----------------------------|------------|
| Frequenza | Reazione Avversa | 20 mg N=1697 | Tutte le dosi N=2525 | N=1362 |
| Patologie dell'orecchio e del labirinto | | | | |
| Non comune | Tinnito | 2 (0,12%) | 2 (0,08%) | 0 (0,0%) |
| | Vertigini | 3 (0,18%) | 3 (0,12%) | 0 (0,0%) |
| Patologie cardiache | | | | |
| 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 del tratto QT all'elettrocardiogramma | 9 (0,53%) | 10 (0,40%) | 5 (0,37%) |
| | Altre alterazione all'ECG | 7 (0,41%) | 11 (0,44%) | 2 (0,15%) |
| Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche | | | | |
| Non comune | Dispnea | 2 (0,12%) | 2 (0,08%) | 0 (0,0%) |
| | Fastidio nasale | 2 (0,12%) | 2 (0,08%) | 0 (0,0%) |
| | Secchezza del naso | 3 (0,18%) | 6 (0,24%) | 4 (0,29%) |
| Patologie gastrointestinali | | | | |
| Non comune | Dolore addominale 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 gastrico | 3 (0,18%) | 4 (0,16%) | 0 (0,0%) |
| | Diarrea | 4 (0,24%) | 6 (0,24%) | 3 (0,22%) |
| | Bocca secca | 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%) |
| Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo | | | | |
| Non comune | Prurito | 2 (0,12%) | 4 (0,16%) | 2 (0,15%) |
| Patologie sistemiche 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%) |
| | Condizione migliorata | 2 (0,12%) | 2 (0,08%) | 1 (0,07%) |
| | Piressia | 2 (0,12%) | 3 (0,12%) | 1 (0,07%) |

| Classificazione per Sistemi e Organi | | Bilastina 20 mg N=1697 | Bilastina Tutte le dosi N=2525 | Placebo N=1362 |
|--------------------------------------|--|------------------------------|---|-------------------|
| Frequenza | Reazione Avversa | | | |
| | Astenia | 3 (0,18%) | 4 (0,16%) | 5 (0,37%) |
| Esami diagnostici | | | | |
| Non comune | Aumento della gammaglutamiltransferasi | 7 (0,41%) | 8 (0,32%) | 2 (0,15%) |
| | Aumento dell'alanina aminotransferasi | 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): palpitazioni, tachicardia, reazioni di ipersensibilità (quali anafilassi, angioedema, dispnea, eruzione cutanea, edema localizzato/gonfiore locale ed eritema) e vomito sono state osservate nel periodo post-commercializzazione.

Descrizione di alcune reazioni avverse nei pazienti adulti e adolescenti

Sono stati osservati sonnolenza, cefalea, capogiri e affaticamento sia nei pazienti trattati con bilastina 20 mg che con il placebo. Le frequenze riportate 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 durante il periodo di sorveglianza post-commercializzazione hanno confermato il profilo di sicurezza osservato durante lo sviluppo clinico.

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

Non ci sono dati relativi al sovradosaggio nei bambini.

Le informazioni riguardanti il sovradosaggio acuto di bilastina derivano dalle esperienze, negli adulti, raccolte in trial clinici durante lo sviluppo e nel periodo di sorveglianza post-commercializzazione. Nel corso di 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 gravi eventi avversi e nessun prolungamento significativo nell'intervallo QTc. Le informazioni raccolte nel corso della sorveglianza post-commercializzazione sono in linea con quanto riportato negli studi clinici.

Una valutazione critica dell'effetto di bilastina a dosi ripetute (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.

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

Non esiste alcun antidoto specifico noto alla bilastina.

5. PROPRIETA' 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 affinità selettiva 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

L'efficacia della bilastina è stata studiata negli adulti e negli 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.

Nei trial clinici eseguiti in pazienti adulti ed adolescenti con rinocongiuntivite allergica (stagionale e perenne), la somministrazione di bilastina 20 mg 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 somministrazione di bilastina 20 mg 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. Sono migliorate le condizioni del sonno e la qualità della vita dei pazienti.

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 somministrata in concomitanza con inibitori della P-gp, quali chetoconazolo (24 soggetti) ed eritromicina (24 soggetti). Inoltre, è stato eseguito un 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.

Sicurezza clinica

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 e < 9 anni e 97 tra 9 a < 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.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia Europea per i Medicinali ha dispensato dall'obbligo di sottoporre 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 le informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

La bilastina viene rapidamente assorbita dopo la somministrazione orale raggiungendo la massima concentrazione plasmatica 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 dimostrato che la bilastina è un substrato della P-gp (vedere paragrafo 4.5 "Interazione con chetoconazolo o eritromicina" e "Interazione con diltiazem") e dell'OATP (vedere paragrafo 4.5 "Interazione con succo di pompelmo").

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

Biotrasformazione

Negli studi *in vitro* la bilastina non ha indotto o inibito l'attività degli isoenzimi del CYP450.

Eliminazione

In uno studio di bilanciamento di massa condotto su volontari sani adulti, dopo la somministrazione di una dose singola di 20 mg di ¹⁴C-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 ore.

Linearità

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

Compromissione renale

Gli effetti della bilastina nei pazienti con compromissione renale sono stati studiati negli adulti.

In uno studio condotto su soggetti con compromissione renale, la media (\pm DS) dell' $AUC_{0-\infty}$ è aumentata da 737,4 (\pm 260,8) ng x h/ml nei soggetti senza compromissione (GFR: > 80 ml/min/1,73 m²) a: 967,4 (\pm 140,2) ng x h/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) ng x h/ml nei soggetti con compromissione grave (GFR: < 30 ml/min/1,73 m²). L'emivita media (\pm 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 plasmatici di bilastina 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 nell' uomo. I risultati dello studio sulla compromissione renale indicano che la via principale di eliminazione sia quella renale, pertanto si prevede che l'escrezione biliare sia coinvolta solo marginalmente nell'eliminazione della bilastina. Non si prevede che le alterazioni della funzionalità epatica abbiano un'influenza clinicamente rilevante sulla farmacocinetica di bilastina.

Popolazione pediatrica

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. Questa formulazione è stata dimostrata essere bioequivalente alla soluzione orale 2,5 mg/ml di bilastina. 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 di 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 di ossa craniali, sternebra e 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, la bilastina è stata individuata nel latte di ratti in allattamento ai quali era stata somministrata una singola dose orale (20mg/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 di fertilità nei ratti, la bilastina somministrata per via orale fino a 1000 mg/kg/die non ha indotto alcun effetto sugli organi riproduttivi femminili e maschili. Gli indici di accoppiamento, fertilità e gravidanza non sono stati influenzati.

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Betadex

Idrossietilcellulosa

Metile paraidrossibenzoato (E 218)

Propile paraidrossibenzoato (E 216)

Sucralosio (E955)

Aroma di lampone (componenti principali: etanolo, triacetina, acqua, etile butirato, acetato di linalile)

Acido cloridrico, concentrato (37%) o diluito (10%) (per l'aggiustamento del pH).

Idrossido di sodio (per l'aggiustamento del pH)

Acqua depurata

6.2 Incompatibilità

Non pertinente

6.3 Periodo di validità

3 anni.

Il periodo di validità dopo la prima apertura è di 6 mesi.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperature superiori a 30°C.

6.6 Natura e contenuto del contenitore

ROBILAS 2,5 mg/ml soluzione orale è confezionato in un flacone di vetro ambrato (vetro tipo III), sigillato con un tappo a vite di alluminio con sistema di chiusura a prova di manomissione e rivestimento in LDPE o sigillato con un tappo in polipropilene con chiusura a prova di bambino e rivestimento in LDPE. Le confezioni includono un bicchierino in polipropilene da 15 o 25 ml per il dosaggio graduato a 4 ml. Ciascun flacone contiene 120 ml di soluzione orale.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

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: A. Menarini Industrie Farmaceutiche Riunite s.r.l.

Via Sette Santi, 3 – Firenze

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

AIC n. 041045105"2,5 MG/ML SOLUZIONE ORALE" 1 FLACONE IN VETRO DA 120 ML CON BICCHIERE DOSATORE

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 06 Novembre 2017

Data del rinnovo più recente: 06 Dicembre 2022

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco

Agenzia Italiana del Farmaco