

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Bilastina Aristo 20 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 20 mg di bilastina

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa.

Comprese rotonde da bianche a biancastre, biconvesse di approssimativamente 7mm di diametro

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento sintomatico della rinocongiuntivite allergica (stagionale e perenne) e dell'orticaria. Bilastina Aristo 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 rinite 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).

Insufficienza renale

Non sono necessari aggiustamenti del dosaggio nei pazienti con compromissione renale. (vedere paragrafo 5.2).

Insufficienza epatica

Non esiste esperienza clinica in pazienti con compromissione epatica. Dato che la bilastina non viene metabolizzata e la clearance renale è la principale via di eliminazione, non si prevede che la

compromissione epatica aumenti l'esposizione sistemica oltre il margine di sicurezza. Pertanto, non è necessario alcun aggiustamento del dosaggio nei pazienti con compromissione epatica (vedere paragrafo 5.2).

Popolazione pediatrica

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

- Bambini sotto i 6 anni e sotto i 20 kg

I dati attualmente disponibili sono descritti nelle sezioni 4.4, 4.8, 5.1 e 5.2, ma non è possibile fare alcuna raccomandazione su una posologia. Pertanto, la bilastina non deve essere utilizzata in questa fascia di età.

La sicurezza e l'efficacia della 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 a uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Popolazione pediatrica

L'efficacia e la sicurezza di bilastina nei bambini di età inferiore ai 2 anni non sono state stabilite e c'è poca esperienza clinica nei bambini di età compresa tra 2 e 5 anni, quindi bilastina non deve essere utilizzata 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 reazioni avverse. Pertanto, la cosomministrazione della bilastina ed inibitori della P-glicoproteina deve essere evitata in pazienti con compromissione renale da moderata a grave.

Bilastina Aristo contiene sodio:

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Studi di interazione sono stati effettuati negli adulti e sono riassunti 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 della bilastina e chetoconazolo o eritromicina ha aumentato l'AUC della bilastina di 2 volte e la Cmax 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 e diltiazem 60 mg ha aumentato la Cmax 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 è stata simile a quella osservata dopo l'assunzione di alcool e placebo.

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

Popolazione pediatrica

Gli studi di interazione sono stati eseguiti solo negli adulti. Poiché non esiste un'esperienza clinica per quanto riguarda l'interazione di bilastina con altri medicinali, alimenti o succhi di frutta nei bambini, i risultati ottenuti negli studi sulle interazioni tra adulti dovrebbero essere attualmente presi in considerazione quando si prescrive bilastina ai bambini. Non ci sono dati clinici nei bambini per indicare se le modifiche all'AUC o alla Cmax a causa delle 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 bilastina 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 ad interrompere/astenersi dalla terapia con OLISIR 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 eseguito per valutare gli effetti della bilastina sulla capacità di guidare ha dimostrato che il trattamento con 20 mg non ha influenzato la capacità di guida. Tuttavia, poiché la risposta individuale al medicinale può variare, ai pazienti deve essere consigliato di non guidare veicoli o usare macchinari fino a quando non sia stata stabilita la propria risposta a bilastina.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

L'incidenza di eventi avversi in pazienti 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 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 delle reazioni avverse

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 categorie di frequenza sono definite come segue:

Molto comune ($\geq 1/10$);

Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$);

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

Raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$);

Molto raro ($< 1/10.000$)

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

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

Tabella 1 Reazioni avverse individuate negli studi clinici e post-marketing

Classificazione per sistemi e organi		Bilastina 20 mg N=1697	Tutte le dosi di Bilastina N=2525	Placebo N=1362
Frequenza	Reazioni avverse			
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%)
	Insomnia	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	Stanchezza	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 diramazione del fascio destro	4 (0,24%)	5 (0,20%)	3 (0,22%)
	Aritmia sinusale	5 (0,30%)	5 (0,20%)	1 (0,07%)
	QT prolungato nell'elettrocardiogramma	9 (0,53%)	10 (0,40%)	5 (0,37%)
	Altre anomalie dell' ECG	7 (0,41%)	11 (0,44%)	2 (0,15%)
Patologie respiratory, 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 nasale	3 (0,18%)	6 (0,24%)	4 (0,29%)
Patologie gastrointestinali				
Non comune	Dolore all'addome superiore	11 (0,65%)	14 (0,55%)	6 (0,44%)
	Dolore addominale	5 (0,30%)	5 (0,20%)	4 (0,29%)
	Nausea	7 (0,41%)	10 (0,40%)	14 (1,03%)
	Fastidio allo stomaco	3 (0,18%)	4 (0,16%)	0 (0,0%)
	Diarrea	4 (0,24%)	6 (0,24%)	3 (0,22%)
	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	Stanchezza	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 di gamma glutamiltransferasi	7 (0,41%)	8 (0,32%)	2 (0,15%)
	Aumento di Alanina aminotransferasi	5 (0,30%)	5 (0,20%)	3 (0,22%)
	Aumento di aspartate aminotransferasi	3 (0,18%)	3 (0,12%)	3 (0,22%)
	Aumento della creatinine ematica	2 (0,12%)	2 (0,08%)	0 (0,0%)
	Aumento triglyceride ematici	2 (0,12%)	2 (0,08%)	3 (0,22%)
	Aumento di peso	8 (0,47%)	12 (0,48%)	2 (0,15%)

Frequenza non nota (non può essere stimata dai dati disponibili):

Palpitazioni, tachicardia, reazioni di ipersensibilità (come anafilassi, angioedema, dispnea, eruzione cutanea, edema localizzato / gonfiore locale ed eritema) e vomito sono stati osservati durante il periodo post-marketing.

Descrizione di alcune reazioni avverse nei pazienti adulti e adolescenti

Sonnolence, mal di testa, vertigini e affaticamento sono stati osservati in pazienti trattati con bilastina 20 mg o con placebo. Le loro frequenze sono state 3.06% vs.2.86% per la sonnolenza; 4.01% vs. 3.38% per la cefalea; 0.83% vs. 0.59% per i capogiri; 0.83% vs. 1.32% per l'affaticamento.

Le informazioni raccolte nel corso della vigilanza post-marketing hanno confermato il profilo di sicurezza osservato durante lo sviluppo clinico .

Riassunto del profilo di sicurezza nella popolazione pediatrica

La frequenza, la tipologia e la severità delle reazioni avverse negli adolescenti (di età compresa tra 12 e 17 anni) durante lo sviluppo clinico, 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.

La percentuale di bambini (2-11 anni) che hanno riportato eventi avversi (EA) dopo il trattamento con bilastina 10 mg per rinocongiuntivite allergica o orticaria idiopatica cronica in uno studio clinico controllato di 12 settimane era paragonabile a quella dei pazienti trattati con placebo (68,5% contro 67,5%). Gli EA correlati più comunemente riportati da 291 bambini (2-11 anni) che hanno ricevuto bilastina (formulazione di compresse orodispersibili) durante gli studi clinici (# 260 bambini esposti nello studio di sicurezza clinica, 31 bambini esposti nello studio farmacocinetico) erano mal di testa, congiuntivite allergica, rinite e dolore addominale. Questi eventi avversi correlati si sono verificati con una frequenza paragonabile in 249 pazienti che hanno ricevuto placebo.

Tabella del riassunto delle reazioni avverse nella popolazione pediatrica

Gli EA almeno possibilmente correlati a bilastina e riportati in oltre lo 0,1% dei bambini (2-11 anni) che ricevono bilastina durante lo sviluppo clinico sono elencati nella tabella di seguito.

Le categorie di frequenza sono definite come segue:

Molto comune ($\geq 1/10$);

Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$);

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

Raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$);

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 incluse nella tabella.

Classificazione per sistemi e organi		Bilastina 10 mg (n=291) #	Placeb o (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	Stanchezza	1 (0,3 %)	0 (0,0 %)
	Perdita di coscienza	1 (0,3 %)	0 (0,0 %)
Patologie dell'occhio			
Comune	Congiuntivite allergica	4 (1,4 %)	5 (2,0 %)
Non comune	Irritazione oculare	1 (0,3 %)	0 (0,0 %)
Patologie gastrointestinali			
Comune	Dolore addominale / Dolore addominale superiore	3 (1,0 %)	3 (1,2 %)
Non comune	Diarrea	2 (0,7 %)	0 (0,0 %)
	Nausea	1 (0,3 %)	0 (0,0 %)
	Gonfiore alle 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	Stanchezza	2 (0,7 %)	0 (0,0 %)

#260 bambini esposti nello studio clinico sulla sicurezza, 31 bambini esposti nello studio farmacocinetico

Descrizione di reazioni avverse selezionate nella popolazione pediatrica

Mal di testa, dolore addominale, congiuntivite allergica e rinite sono stati osservati nei bambini trattati con bilastina 10 mg o con placebo. La frequenza riportata è stata del 2,1% contro l'1,2% per il mal di testa; 1,0% contro 1,2% per dolore addominale; 1,4% contro 2,0% per congiuntivite allergica e 1,0% contro 1,2% per rinite.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione <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 (dose singola); o 200 mg/die per 7 giorni) a volontari sani, 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, non ha evidenziato un prolungamento significativo del QTc.

Non ci sono dati di 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 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. Uno studio postautorizzativo 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, l'efficacia dimostrata negli adulti e negli adolescenti può essere estrapolata ai bambini, avendo dimostrato che l'esposizione sistemica con 10 mg di bilastina nei bambini da 6 a 11 anni con un peso corporeo di almeno 20 kg è equivalente all'esposizione negli adulti con 20 mg di bilastina (vedere paragrafo 5.2). L'estrapolazione dai dati di adulti e adolescenti è ritenuta appropriata per questo prodotto in quanto la fisiopatologia della rino-congiuntivite allergica e dell'orticaria è la stessa per tutte le fasce d'età.

In uno studio clinico controllato di 12 settimane con bambini di età compresa tra 2 e 11 anni (totale 509 bambini, 260 trattati con bilastina 10 mg: 58 a 2- $<$ 6 anni, 105 all'età di 6- $<$ 9 anni e 97 a 9- $<$ 12 anni e 249 trattati con placebo: 58 da 2 a $<$ 6 anni, 95 da 6 a $<$ 9 anni e 96 da 9 a $<$ 12 anni), alla dose pediatrica raccomandata di 10 mg 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 nell'8,0% dei pazienti che assumevano bilastina 10 mg e placebo, rispettivamente.

Sia la bilastina 10 mg che il placebo hanno mostrato una leggera diminuzione dei punteggi di sonnolenza e sedazione sul questionario sul sonno pediatrico durante questo studio, senza differenze statisticamente significative tra i gruppi di trattamento. In questi bambini di età compresa tra 2 e 11 anni, non sono state osservate differenze significative nel QTc dopo 10 mg di bilastina al giorno rispetto al placebo.

I questionari sulla qualità della vita specifici per i bambini con rinocongiuntivite allergica o orticaria cronica hanno mostrato un aumento generale dei punteggi nell'arco di 12 settimane senza differenze statisticamente significative tra il braccio bilastina e il braccio placebo. La popolazione totale di 509 bambini comprendeva: 479 soggetti con rinocongiuntivite allergica e 30 soggetti con diagnosi di

orticaria cronica. 260 bambini hanno ricevuto bilastina, 252 (96,9%) per rinocongiuntivite allergica e 8 (3,1%) per orticaria cronica. In analogia, 249 bambini hanno ricevuto placebo, 227 (91,2%) per rinocongiuntivite allergica e 22 (8,8%) per orticaria cronica.

L'agenzia Europea dei Medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con bilastina in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento della rinocongiuntivite allergica e per il trattamento dell'orticaria (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 IC₅₀ 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, dopo la somministrazione di una singola dose 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 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-∞} 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 in uno studio farmacocinetico di fase II che comprende 31 bambini di età compresa tra 4 e 11 anni con rinocongiuntivite allergica o orticaria cronica, somministrati una volta al giorno con compressa orodispersibile bilastina da 10 mg.

L'analisi farmacocinetica dei dati sulla concentrazione plasmatica ha mostrato che la dose pediatrica di bilastina 10 mg una volta al giorno risulta in un'esposizione sistemica equivalente a quella osservata dopo una dose di 20 mg negli adulti e negli adolescenti, essendo il valore medio di AUC 1014 ng x ora / ml per i bambini da 6 a 11 anni.

Questi risultati erano ampiamente al di sotto della soglia di sicurezza sulla base dei dati relativi alla dose di 80 mg una volta al giorno negli adulti in base al profilo di sicurezza del farmaco.

Questi risultati hanno confermato la scelta della bilastina 10 mg p.o. una volta al giorno come dose terapeutica appropriata per la popolazione pediatrica di età compresa tra 6 e 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 postimpianto 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

Mannitolo (E 421)
Cellulosa microcristallina
Glicolato di amido di sodio
Alluminio magnesiosilicato
Magnesio stearato
Silice colloidale anidro

6.2 Incompatibilità

Non pertinente

6.3 Periodo di validità

30 mesi

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

**Blister PVC/PVdC-al o blister OPA-Al-PVC/Al confezionati in scatole di cartone
contenenti 10, 20, 30, 50 e 100 compresse.**

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione>

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Aristo Pharma GmbH
Wallenroder Straße 8-10
13435 Berlino
Germania

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

AIC n: 049407012 - "20 Mg Compresse" 10 Compresse In Blister Pvc/Pvdc-Al
AIC n: 049407024 - "20 Mg Compresse" 20 Compresse In Blister Pvc/Pvdc-Al
AIC n: 049407036 - "20 Mg Compresse" 30 Compresse In Blister Pvc/Pvdc-Al
AIC n: 049407048 - "20 Mg Compresse" 50 Compresse In Blister Pvc/Pvdc-Al
AIC n: 049407051 - "20 Mg Compresse" 100 Compresse In Blister Pvc/Pvdc-Al

AIC n: 049407063 - "20 Mg Compresse" 10 Compresse In Blister Opa-Al-Pvc/Al
AIC n: 049407075 - "20 Mg Compresse" 20 Compresse In Blister Opa-Al-Pvc/Al
AIC n: 049407087 - "20 Mg Compresse" 30 Compresse In Blister Opa-Al-Pvc/Al
AIC n: 049407099 - "20 Mg Compresse" 50 Compresse In Blister Opa-Al-Pvc/Al
AIC n: 049407101 - "20 Mg Compresse" 100 Compresse In Blister Opa-Al-Pvc/Al

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: {GG mese AAAA}>

Data del rinnovo più recente: {GG mese AAAA}>

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

<{MM/AAAA}>

Agenzia Italiana del Farmaco