

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Bilastina Zentiva 20 mg compresse

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 20 mg di bilastina (come monoidrato).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa.

Compresse bianche, 7 mm (diametro) x 4 mm (altezza), biconvesse, rotonde.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento sintomatico della rinocongiuntivite allergica (stagionale e perenne) e dell'orticaria. Bilastina Zentiva 20 mg compresse 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.

##### *Popolazioni speciali*

##### Anziani

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

##### Compromissione renale

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

##### Compromissione epatica

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

##### *Popolazione pediatrica*

- Bambini dai 6 agli 11 anni di età con un peso corporeo di almeno 20 kg.

Bilastina 10 mg compresse orodispersibili e bilastina 2,5 mg/ml soluzione orale sono appropriate per la somministrazione a questa popolazione.

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

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

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

#### 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.

#### Modo di somministrazione

Uso orale.

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

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.

## 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 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 una volta al giorno e diltiazem 60 mg una volta al giorno 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 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 Cmax 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 Bilastina Zentiva 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 Bilastina Zentiva 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 2.525 pazienti adulti ed adolescenti trattati con diversi dosaggi di bilastina, di cui 1697 sono stati trattati con bilastina 20 mg. In questi studi 1.362 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 = 1.697).

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.

<b>Classificazione per Sistemi ed Organi</b>		<b>Bilastina</b>	<b>Bilastina</b>	<b>Placebo</b>
<b>Frequenza</b>	<b>Reazione avversa</b>	<b>20 mg</b> <b>N=1697</b>	<b>Tutte le dosi</b> <b>N=2525</b>	<b>N=1362</b>
<b>Infezioni e infestazioni</b>				
<i>Non comune</i>	<i>Herpes orale</i>	2 (0,12%)	2 (0,08%)	0 (0,0%)
<b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b>				
<i>Non comune</i>	<i>Aumento dell'appetito</i>	10 (0,59%)	11 (0,44%)	7 (0,51%)
<b>Disturbi psichiatrici</b>				
<i>Non comune</i>	<i>Ansia</i>	6 (0,35%)	8 (0,32%)	0 (0,0%)
	<i>Insonnia</i>	2 (0,12%)	4 (0,16%)	0 (0,0%)
<b>Disturbi del sistema nervoso</b>				
<i>Comune</i>	<i>Sonnolenza</i>	52 (3,06%)	82 (3,25%)	39 (2,86%)
<b>Classificazione per Sistemi ed Organi</b>		<b>Bilastina</b>	<b>Bilastina</b>	<b>Placebo</b>
<b>Frequenza</b>	<b>Reazione avversa</b>	<b>20 mg</b> <b>N=1697</b>	<b>Tutte le dosi</b> <b>N=2525</b>	<b>N=1362</b>

	<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%)
<b>Disturbi dell'orecchio e del labirinto</b>				
<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%)
<b>Patologie cardiache</b>				
<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%)
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>				
<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%)
<b>Classificazione per Sistemi ed Organi</b>		<b>Bilastina</b>	<b>Bilastina</b>	<b>Placebo</b>
<b>Frequenza Reazione avversa</b>		<b>20 mg N=1697</b>	<b>Tutte le dosi N=2525</b>	<b>N=136 2</b>
<b>Disturbi gastrointestinali</b>				

<b>Non comuni</b>	<b>Dolore all'addome superiore</b>	11 (0,65%)	14 (0,55%)	6 (0,44%)
	<b>Dolore addominale</b>	5 (0,30%)	5 (0,20%)	4 (0,29%)
	<b>Nausea</b>	7(0,41%)	10 (0,40%)	14 (1,03%)
	<b>Fastidio gastrico</b>	3 (0,18%)	4 (0,16%)	0 (0,0%)
	<b>Diarrea</b>	4 (0,24%)	6 (0,24%)	3 (0,22%)
	<b>Bocca secca</b>	2 (0,12%)	6 (0,24%)	5 (0,37%)
	<b>Dispepsia</b>	2 (0,12%)	4 (0,16%)	4 (0,29%)
	<b>Gastrite</b>	4 (0,24%)	4 (0,16%)	0 (0,0%)
<b>Disturbi della cute e del tessuto sottocutaneo</b>				
<b>Non comune</b>	<b>Prurito</b>	2 (0,12%)	4 (0,16%)	2 (0,15%)
<b>Disturbi generali e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>				
<b>Non comune</b>	<b>Affaticamento</b>	14 (0,83%)	19 (0,75%)	18 (1,32%)
	<b>Sete</b>	3 (0,18%)	4 (0,16%)	1 (0,07%)
<b>Classificazione per Sistemi ed Organi</b>		<b>Bilastina</b>	<b>Bilastina</b>	<b>Placebo</b>
<b>Frequenza Reazione avversa</b>		<b>20 mg N=169 7</b>	<b>Tutte le dosi N=2525</b>	<b>N=136 2</b>
	<b>Miglioramento della condizione pre- esistente</b>	2 (0,12%)	2 (0,08%)	1 (0,07%)

	<i>Piressia</i>	2 (0,12%)	3 (0,12%)	1 (0,07%)
	<i>Astenia</i>	3 (0,18%)	4 (0,16%)	5 (0,37%)
<b>Esami diagnostici</b>				
<i>Non comune</i>	<i>Aumento della gamma-glutamilttransferasi</i>	7 (0,41%)	8 (0,32%)	2 (0,15%)
	<i>Aumento dell'alanina aminotransferasi</i>	5 (0,30%)	5 (0,20%)	3 (0,22%)
	<i>Aumento dell'aspartato aminotransferasi</i>	3 (0,18%)	3 (0,12%)	3 (0,22%)
	<i>Aumento della creatinina nel sangue</i>	2 (0,12%)	2 (0,08%)	0 (0,0%)
	<i>Aumento dei trigliceridi nel sangue</i>	2 (0,12%)	2 (0,08%)	3 (0,22%)
	<i>Aumento del peso corporeo</i>	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-marketing.

### Descrizione di alcune reazioni avverse in pazienti adulti e adolescenti.

Sono state osservate sonnolenza, cefalea, capogiri e affaticamento sia nei pazienti trattati con bilastina 20 mg che con il placebo. Le frequenze segnalate sono state 3,06% rispetto a 2,86% per sonnolenza; 4,01% rispetto a 3,38% per cefalea; 0,83% rispetto a 0,59% per capogiri e 0,83% rispetto a 1,32% per affaticamento.

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

### Sintesi del profilo di sicurezza nella popolazione pediatrica

Durante lo sviluppo clinico, la frequenza, la tipologia e la severità delle reazioni avverse negli adolescenti (di età compresa tra 12 e 17 anni), sono state le stesse osservate negli adulti. Le informazioni raccolte in questa popolazione (adolescenti) durante la vigilanza post-marketing hanno confermato i risultati degli studi clinici.

In uno studio clinico controllato a 12 settimane, la percentuale dei bambini (2-11 anni) che hanno riscontrato eventi avversi (EA) dopo il trattamento con bilastina 10 mg per la rinocongiuntivite allergica o per l'orticaria idiopatica cronica, era paragonabile con la percentuale del gruppo che riceveva il placebo (68,5% rispetto a 67,5%).

Gli EA collegati al medicinale riportati più comunemente da 291 bambini (2-11 anni) che ricevevano bilastina 10 mg (formulazione in compressa orodispersibile) durante gli studi clinici (\*260 bambini esposti nello studio di sicurezza clinica, 31 bambini esposti nello studio farmacocinetico), erano cefalea, congiuntivite allergica, rinite e dolore addominale. Gli eventi avversi correlati al medicinale si sono verificati con una frequenza comparabile nei 249 pazienti che ricevevano il placebo.

### Tabella riassuntiva delle reazioni avverse nella popolazione pediatrica

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

Le frequenze sono assegnate come segue:

Molto comune ( $\geq 1/10$ )

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

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

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

Molto raro ( $< 1/10.000$ )

Non nota (la frequenza 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) <sup>#</sup>	Placebo (n=249)
Frequenza	Reazione avversa		
<b>Infezioni e infestazioni</b>			
Comune	Rinite	3 (1,0 %)	3(1,2%)

<b>Patologie del sistema nervoso</b>			
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 %)
<b>Patologie dell'occhio</b>			
Comune	Congiuntivite allergica	4 (1,4 %)	5 (2,0 %)
Non comune	Irritazione degli occhi	1 (0,3 %)	0 (0,0 %)
<b>Patologie gastrointestinali</b>			
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 %)
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>			
Non comune	Eczema	1 (0,3 %)	0 (0,0 %)
	Orticaria	2 (0,7 %)	2 (0,8 %)
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di Somministrazione</b>			
Non comune	Affaticamento	2 (0,7 %)	0 (0,0 %)

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

Descrizione di alcune reazioni avverse nella popolazione pediatrica

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

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

## 4.9 Sovradosaggio

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

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

Non ci sono dati per il sovradosaggio nei bambini.

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

Non esiste alcun antidoto noto alla bilastina.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

Codice ATC: R06AX29.

#### Meccanismo d'azione

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

La bilastina ha inibito reazioni cutanee eritemato-pomfoidi indotte dall'istamina per 24 ore in seguito a somministrazioni di dosi singole.

#### Efficacia clinica e sicurezza

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

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

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

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

Nei pazienti anziani ( $\geq 65$  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<sub>50</sub> stimata  $\geq$  a 300  $\mu$ M, molto più elevata rispetto alla C<sub>MAX</sub> plasmatica clinica calcolata e perciò 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 <sup>14</sup>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<sub>0-∞</sub> è aumentata da 737,4 ( $\pm$ 260,8) ngxh/ml nei soggetti senza compromissione (GFR: > 80 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) a: 967,4 ( $\pm$ 140,2) ngxh/ml nei soggetti con compromissione lieve (GFR: 50-80 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), 1384,2 ( $\pm$ 263,23) ngxh/ml nei soggetti con compromissione moderata (GFR: 30 - <50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), e 1708,5 ( $\pm$ 699,0) ngxh/ml nei soggetti con compromissione grave (GFR: < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). L’emivita media (DS) della bilastina era 9,3 h ( $\pm$  2,8) nei soggetti senza compromissione, 15,1 h ( $\pm$  7,7) nei soggetti con compromissione lieve, 10,5 h ( $\pm$  2,3) nei soggetti con compromissione moderata e 18,4 h ( $\pm$  11,4) nei soggetti con compromissione grave. L’escrezione urinaria della bilastina era essenzialmente completa dopo 48-72 h in tutti i soggetti. Questi cambiamenti farmacocinetici non si prevede presentino un’influenza clinicamente rilevante sulla sicurezza della bilastina, dato che i livelli di bilastina nel plasma nei pazienti con compromissione renale rientrano ancora nell’intervallo di sicurezza della bilastina.

### Compromissione epatica:

Non esistono dati sulla farmacocinetica per i soggetti con compromissione epatica. La bilastina non viene metabolizzata negli umani. Dato che i risultati dello studio sulla compromissione renale indicano che l’eliminazione renale è il maggior contribuente dell’eliminazione, si prevede che l’escrezione biliare sia coinvolta solo marginalmente

nell'eliminazione di bilastina. Non si prevede che le alterazioni nella funzione epatica abbiano un'influenza clinicamente rilevante sulla farmacocinetica di bilastina.

#### Anziani:

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

#### Popolazione pediatrica

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

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

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

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

Negli studi di tossicità riproduttiva gli effetti della bilastina sul feto (perdita pre-e post-impianto nei ratti ed ossificazione incompleta delle ossa craniali, dello sterno e degli arti nei conigli) sono stati osservati solo 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  
Crospovidone  
Magnesio stearato  
Silice colloidale anidra

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

2 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 Alu (Poliamide/aluminio/PVC)-Alu, inserito in scatole di cartone contenenti 10, 20, 30, 40, 50 o 100 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**

Zentiva Italia S.r.l.  
Viale L. Bodio, 37/B  
20158 Milano  
Italia

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

049144013 - "20 MG COMPRESSE" 10 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL  
049144025 - "20 MG COMPRESSE" 20 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL  
049144037 - "20 MG COMPRESSE" 30 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL  
049144049 - "20 MG COMPRESSE" 40 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL  
049144052 - "20 MG COMPRESSE" 50 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL  
049144064 - "20 MG COMPRESSE" 100 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data di prima autorizzazione:

## **10. DATI DI REVISIONE DEL TESTO**