

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Bilastine EG 20 mg comprimés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient 20 mg de bilastine (sous forme monohydratée).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé.

Comprimés ronds de couleur blanche dotés d'un diamètre de 7 mm.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Traitement symptomatique de la rhino-conjonctivite allergique (saisonnière et perannuelle) et de l'urticaire.

Bilastine EG est indiqué chez les adultes et adolescents (âgés de 12 ans ou plus).

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Adultes et adolescents (12 ans et plus)

20 mg de bilastine une fois par jour pour soulager les symptômes de la rhino-conjonctivite (saisonnière et perannuelle) et de l'urticaire.

Le comprimé doit être pris une heure avant ou deux heures après la prise d'aliments ou de jus de fruits (voir rubrique 4.5).

Durée du traitement:

Pour la rhinite allergique, le traitement doit être limité à la période d'exposition aux allergènes. Pour la rhinite allergique saisonnière, le traitement pourrait être interrompu après la disparition des symptômes, et rétabli lors de leur réapparition. Dans la rhinite allergique perannuelle, un traitement en continu peut être proposé aux patients pendant les périodes d'exposition aux allergènes. Pour l'urticaire, la durée du traitement dépend du type, de la durée et de l'évolution des plaintes,

Populations particulières

Patients âgés

Aucun ajustement de la dose n'est requis chez les patients âgés (voir rubriques 5.1 et 5.2).

Insuffisance rénale

Les études menées auprès d'adultes dans des groupes à risque spécial (patients atteints d'insuffisance rénale) indiquent qu'il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose de bilastine chez l'adulte (voir la rubrique 5.2).

Insuffisance hépatique

On ne dispose d'aucune expérience clinique chez les patients atteints d'insuffisance hépatique. Cependant, étant donné que la bilastine n'est pas métabolisée et qu'elle est éliminée sous forme inchangée dans l'urine et les selles, l'insuffisance hépatique ne devrait pas augmenter l'exposition systémique au-delà de la marge de sécurité chez les patients adultes. Aucun ajustement de la dose n'est donc requis chez les patients adultes atteints d'insuffisance hépatique (voir rubrique 5.2).

Population pédiatrique

- Enfants âgés de 6 à 11 ans ayant un poids corporel d'au moins 20 kg

L'utilisation de Bilastine EG n'est pas recommandée chez l'enfant et l'adolescent de moins de 12 ans. Toutefois, d'autres formes pharmaceutiques appropriées sont disponibles pour les enfants âgés de 6 à 11 ans.

- Enfants de moins de 6 ans et pesant moins de 20 kg

Les données actuellement disponibles sont décrites aux rubriques 4.4, 4.8, 5.1 et 5.2, mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée. Par conséquent, la bilastine ne doit pas être utilisée dans ce groupe d'âge.

La sécurité et l'efficacité de la bilastine chez les enfants ayant une insuffisance rénale ou hépatique n'ont pas été établies.

Mode d'administration

Voie orale.

Le comprimé doit être avalé avec de l'eau. Il est recommandé de prendre la dose quotidienne en une seule prise.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Des cas d'allongement de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme ont été rapportés chez des patients utilisant de la bilastine (voir les rubriques 4.8, 4.9 et 5.1). Les médicaments qui provoquent un allongement de l'intervalle QT/QTc sont suspectés d'augmenter le risque de torsades de pointes.

Par conséquent, il faut faire preuve de prudence lors de l'administration de bilastine à des

patients qui présentent un risque accru de survenue d'un allongement de l'intervalle QT/QTc. Cela comprend les patients avec des antécédents d'arythmies cardiaques ; les patients présentant une hypokaliémie, une hypomagnésémie, une hypocalcémie ; les patients dont un allongement de l'intervalle QT ou une bradycardie significative sur le plan clinique sont connus ; les patients qui utilisent en concomitance d'autres médicaments associés à un allongement de l'intervalle QT/QTc.

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée ou sévère, l'administration de la bilastine en association avec des inhibiteurs de la glycoprotéine P, tels que, p.ex., le kétoconazole, l'érythromycine, la ciclosporine, le ritonavir ou le diltiazem, peut augmenter les taux plasmatiques de bilastine et donc accroître le risque d'effets indésirables. Pour cette raison, l'administration concomitante de bilastine et d'inhibiteurs de la glycoprotéine P doit être évitée chez les patients souffrant d'une insuffisance rénale modérée ou sévère.

Population pédiatrique

L'efficacité et la sécurité de la bilastine chez les enfants de moins de 2 ans n'ont pas été établies et on ne dispose de peu d'expérience clinique chez les enfants âgés de 2 à 5 ans; dès lors, la bilastine ne doit pas être utilisée dans ces groupes d'âge.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Les études d'interaction n'ont été réalisées que chez l'adulte et sont présentées ci-dessous.

Interaction avec des aliments: La prise d'aliments réduit de façon significative, à savoir de 30 %, la biodisponibilité orale de la bilastine.

Interaction avec le jus de pamplemousse: la prise concomitante de 20 mg de bilastine et de jus de pamplemousse réduit de 30 % la biodisponibilité de la bilastine. Cet effet se produit aussi pour les autres jus de fruits. Le degré de biodisponibilité peut varier selon les producteurs et les fruits. Le mécanisme responsable de cette interaction est une inhibition de l'OATP1A2, un transporteur d'absorption pour lequel la bilastine est un substrat (voir rubrique 5.2). Les médicaments qui sont substrats ou inhibiteurs de l'OATP1A2, comme le ritonavir ou la rifampicine, peuvent également réduire la concentration plasmatique de la bilastine.

Interaction avec le kétoconazole ou l'érythromycine: La prise concomitante de 20 mg bilastine une fois par jour et de 400 mg de kétoconazole une fois par jour ou à 500 mg d'érythromycine deux fois par jour a multiplié par deux l'ASC de la bilastine et a multiplié la C_{max} par un facteur de deux à trois. Ces changements peuvent s'expliquer par l'interaction avec des transporteurs d'efflux au niveau intestinal, puisque la bilastine est un substrat de la glycoprotéine-P et n'est pas métabolisée (voir rubrique 5.2). Ces changements ne semblent pas avoir d'effet sur le profil de sécurité de la bilastine et du kétoconazole ou de l'érythromycine, respectivement. D'autres médicaments qui sont substrats ou inhibiteurs de la glycoprotéine-P, comme la ciclosporine, peuvent également entraîner une augmentation de la concentration plasmatique de la bilastine.

Interaction avec le diltiazem: La prise concomitante de 20 mg de bilastine une fois par jour et de 60 mg de diltiazem une fois par jour a augmenté de 50 % la C_{max} de la bilastine. Cet effet peut s'expliquer par l'interaction des transporteurs impliqués au niveau intestinal (voir rubrique 5.2) et ne semble pas avoir d'effet sur le profil de sécurité de la bilastine.

Interaction avec l'alcool: Après la prise d'alcool et de 20 mg de bilastine une fois par jour, la performance psychomotrice était identique à celle observée après la prise d'alcool et un placebo.

Interaction avec le lorazépam: La prise de 20 mg de bilastine une fois par jour associée à 3 mg de lorazépam une fois par jour pendant 8 jours n'a pas renforcé l'effet dépressur du lorazépam sur le système nerveux central (SNC).

Population pédiatrique

Les études d'interaction n'ont été réalisées que chez l'adulte. Comme on ne dispose pas d'expérience clinique concernant l'interaction de la bilastine avec d'autres médicaments, les aliments ou les jus de fruits chez les enfants, les résultats obtenus dans les études d'interactions chez l'adulte doivent être pris en compte lors de la prescription de bilastine aux enfants. Il n'y a pas de données cliniques chez les enfants qui précisent si les modifications apportées à l'ASC ou à la C_{max} sous l'effet des interactions affectent le profil de sécurité de la bilastine.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse: Il n'existe pas de données ou il existe des données limitées sur l'utilisation de la bilastine chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la reproduction, sur la parturition ou sur le développement postnatal (voir rubrique 5.3). Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation de la bilastine pendant la grossesse.

Allaitement: L'excrétion de la bilastine dans le lait n'a pas été étudiée chez l'être humain. Les données de pharmacocinétique disponibles chez l'animal ont mis en évidence l'excrétion de la bilastine dans le lait (voir rubrique 5.3). Une décision doit être prise soit de poursuivre/d'interrompre l'allaitement soit d'interrompre/de s'abstenir du traitement avec la bilastine en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement par bilastine pour la femme.

Fertilité: Les données cliniques sont inexistantes ou limitées. Une étude chez le rat n'a mis en évidence aucun effet indésirable sur la fertilité (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Une étude réalisée chez les adultes pour évaluer les effets de la bilastine sur l'aptitude à conduire a montré que le traitement par 20 mg n'avait aucun effet sur l'aptitude à conduire. Cependant, comme la réponse individuelle au médicament peut varier, il faut conseiller aux patients de ne pas conduire et de ne pas utiliser de machines avant d'avoir déterminé leur propre réponse à la bilastine.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité chez les patients adultes et adolescents

L'incidence des effets indésirables chez les patients adultes et adolescents atteints de rhino-conjonctivite allergique ou d'urticaire chronique idiopathique traités par 20 mg de bilastine dans les essais cliniques était comparable à l'incidence observée chez les patients ayant reçu un placebo (12,7 % contre 12,8 %).

Les études cliniques de phase II et III effectuées au cours du développement clinique comprenaient 2 525 patients adultes et adolescents traités par des doses différentes de bilastine, dont 1 697 ont reçu 20 mg de bilastine. Dans ces études, 1 362 patients ont reçu un placebo. Les effets indésirables le plus fréquemment rapportés chez les patients recevant 20 mg de bilastine dans l'indication rhino-conjonctivite allergique ou l'urticaire idiopathique chronique, étaient les céphalées, la somnolence, les étourdissements et la fatigue. Ces réactions indésirables se sont manifestées à une fréquence comparable chez les patients ayant reçu un placebo.

Tableau récapitulatif des effets indésirables chez les patients adultes et adolescents

Les effets indésirables considérés comme au moins potentiellement liés à la bilastine et signalés chez plus de 0,1 % des patients ayant reçu 20 mg de bilastine pendant le développement clinique (N=1 697) sont présentés ci-après sous forme de tableau.

Les fréquences sont définies comme suit:

Très fréquent ($\geq 1/10$)

Fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)

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

Très rare ($< 1/10\ 000$)

Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

Les effets indésirables rares, très rares et de fréquence indéterminée n'ont pas été inclus dans le tableau.

Classe de systèmes d'organes Fréquence Effet indésirable		Bilastine 20 mg N=1 697	Toute dose de bilastine Dose N=2 525	Placebo N=1 362
Infections et infestations				
<i>Peu fréquent</i>	<i>Herpès buccal</i>	2 (0,12 %)	2 (0,08 %)	0 (0,0 %)
Troubles du métabolisme et de la nutrition				
<i>Peu fréquent</i>	<i>Augmentation de l'appétit</i>	10 (0,59 %)	11 (0,44 %)	7 (0,51 %)
Affections psychiatriques				
<i>Peu fréquent</i>	<i>Anxiété</i>	6 (0,35 %)	8 (0,32 %)	0 (0,0 %)
	<i>Insomnie</i>	2 (0,12 %)	4 (0,16 %)	0 (0,0 %)
Affections du système nerveux				
<i>Fréquent</i>	<i>Somnolence</i>	52 (3,06 %)	82 (3,25 %)	39 (2,86 %)
	<i>Céphalées</i>	68 (4,01 %)	90 (3,56 %)	46 (3,38 %)
<i>Peu fréquent</i>	<i>Sensation vertigineuse</i>	14 (0,83 %)	23 (0,91 %)	8 (0,59 %)
Affections de l'oreille et du labyrinthe				
<i>Peu fréquent</i>	<i>Acouphènes</i>	2 (0,12 %)	2 (0,08 %)	0 (0,0 %)
	<i>Vertige</i>	3 (0,18 %)	3 (0,12 %)	0 (0,0 %)
Affections cardiaques				

Classe de systèmes d'organes Fréquence Effet indésirable		Bilastine 20 mg N=1 697	Toute dose de bilastine Dose N=2 525	Placebo N=1 362
<i>Peu fréquent</i>	<i>Bloc de branche droit</i>	4 (0,24 %)	5 (0,20 %)	3 (0,22 %)
	<i>Arythmie sinusale</i>	5 (0,30 %)	5 (0,20 %)	1 (0,07 %)
	<i>Allongement de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme*</i>	9 (0,53 %)	10 (0,40 %)	5 (0,37 %)
	<i>Autres anomalies de l'ECG</i>	7 (0,41 %)	11 (0,44 %)	2 (0,15 %)
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales				
<i>Peu fréquent</i>	<i>Dyspnée</i>	2 (0,12 %)	2 (0,08 %)	0 (0,0 %)
	<i>Gêne nasale</i>	2 (0,12 %)	2 (0,08 %)	0 (0,0 %)
	<i>Sécheresse nasale</i>	3 (0,18 %)	6 (0,24 %)	4 (0,29 %)
Affections gastro-intestinales				
<i>Peu fréquent</i>	<i>Douleur abdominale haute</i>	11 (0,65 %)	14 (0,55 %)	6 (0,44 %)
	<i>Douleurs abdominales</i>	5 (0,30 %)	5 (0,20 %)	4 (0,29 %)
	<i>Nausées</i>	7 (0,41 %)	10 (0,40 %)	14 (1,03 %)
	<i>Gêne gastrique</i>	3 (0,18 %)	4 (0,16 %)	0 (0,0 %)
	<i>Diarrhée</i>	4 (0,24 %)	6 (0,24 %)	3 (0,22 %)
	<i>Sécheresse buccale</i>	2 (0,12 %)	6 (0,24 %)	5 (0,37 %)
	<i>Dyspepsie</i>	2 (0,12 %)	4 (0,16 %)	4 (0,29 %)
	<i>Gastrite</i>	4 (0,24 %)	4 (0,16 %)	0 (0,0 %)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané				
<i>Peu fréquent</i>	<i>Prurit</i>	2 (0,12 %)	4 (0,16 %)	2 (0,15 %)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration				
<i>Peu fréquent</i>	<i>Fatigue</i>	14 (0,83 %)	19 (0,75 %)	18 (1,32 %)
	<i>Soif</i>	3 (0,18 %)	4 (0,16 %)	1 (0,07 %)
	<i>Amélioration d'un trouble préexistant</i>	2 (0,12 %)	2 (0,08 %)	1 (0,07 %)
	<i>Pyrexie</i>	2 (0,12 %)	3 (0,12 %)	1 (0,07 %)
	<i>Asthénie</i>	3 (0,18 %)	4 (0,16 %)	5 (0,37 %)
Investigations				
<i>Peu fréquent</i>	<i>Gamma-glutamyl transférase augmentée</i>	7 (0,41 %)	8 (0,32 %)	2 (0,15 %)
	<i>Alanine-aminotransférase augmentée</i>	5 (0,30 %)	5 (0,20 %)	3 (0,22 %)

Classe de systèmes d'organes Fréquence Effet indésirable		Bilastine 20 mg N=1 697	Toute dose de bilastine Dose N=2 525	Placebo N=1 362
	<i>Aspartate aminotransférase augmentée</i>	3 (0,18 %)	3 (0,12 %)	3 (0,22 %)
	<i>Elévation de la créatininémie</i>	2 (0,12 %)	2 (0,08 %)	0 (0,0 %)
	<i>Elévation des triglycérides sanguins</i>	2 (0,12 %)	2 (0,08 %)	3 (0,22 %)
	<i>Prise de poids</i>	8 (0,47 %)	12 (0,48 %)	2 (0,15 %)

* Des allongements de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme ont également été rapportés après la commercialisation.

Fréquence indéterminée (ne peut pas être estimée sur la base des données disponibles): Des palpitations, une tachycardie, des réactions d'hypersensibilité (telles qu'anaphylaxie, angioœdème, dyspnée, éruption cutanée, œdème/gonflement localisé et érythème) et des vomissements ont été observés depuis la mise sur le marché.

Description d'une sélection d'effets indésirables chez les patients adultes et adolescents:

Une somnolence, des céphalées, des sensations vertigineuses et une fatigue ont été observées chez les patients traités par 20 mg de bilastine ou par un placebo. Les fréquences rapportées étaient les suivantes: 3,06 % avec bilastine contre 2,86 % avec placebo pour la somnolence; 4,01 % contre 3,38 % pour les céphalées; 0,83 % contre 0,59 % pour les sensations vertigineuses et 0,83 % contre 1,32 % pour la fatigue.

Les informations recueillies dans le cadre de la surveillance post-commercialisation confirment le profil de sécurité observé au cours du développement clinique.

Résumé du profil de sécurité chez la population pédiatrique

Au cours du développement clinique, la fréquence, le type et la gravité des effets indésirables observés chez les adolescents (âgés de 12 à 17 ans) étaient les mêmes que ceux observés chez les adultes. Les informations recueillies dans cette population (adolescents) lors de la surveillance post-commercialisation a confirmé les résultats des essais cliniques.

Le pourcentage d'enfants (2-11 ans) ayant signalé des effets indésirables après traitement par bilastine 10 mg pour une rhino-conjonctivite allergique ou une urticaire idiopathique chronique dans un essai clinique contrôlé de 12 semaines était comparable à celui signalé chez les patients recevant le placebo (68,5 % contre 67,5 %).

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés par 291 enfants (2-11 ans) recevant la bilastine (formulation de comprimés orodispersibles) pendant les essais cliniques (# 260 enfants exposés dans l'étude de sécurité clinique, 31 enfants exposés dans l'étude pharmacocinétique) étaient des céphalées, une conjonctivite allergique, une rhinite et des douleurs abdominales. Ces événements indésirables se sont produits avec une fréquence comparable chez 249 patients recevant un placebo.

Tableau récapitulatif des effets indésirables chez la population pédiatrique

Les effets indésirables considérés comme au moins potentiellement liés à la bilastine et signalés chez plus de 0,1 % des enfants (2-11 ans) ayant reçu de la bilastine au cours du développement clinique sont présentés ci-après sous forme de tableau.

Les fréquences sont définies comme suit:

Très fréquent ($\geq 1/10$)

Fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)

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

Très rare ($< 1/10\ 000$)

Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

Les effets indésirables rares, très rares et de fréquence indéterminée n'ont pas été inclus dans le tableau.

Classe de systèmes d'organes		Bilastine 10 mg (n = 291) [#]	Placebo (n=249)
Fréquence	Effet indésirable		
Infections et infestations			
<i>Fréquent</i>	<i>Rhinite</i>	3 (1,0 %)	3 (1,2 %)
Affections du système nerveux			
<i>Fréquent</i>	<i>Céphalées</i>	6 (2,1 %)	3 (1,2 %)
<i>Peu fréquent</i>	<i>Sensation vertigineuse</i>	1 (0,3 %)	0 (0,0 %)
	<i>Perte de connaissance</i>	1 (0,3 %)	0 (0,0 %)
Affections oculaires			
<i>Fréquent</i>	<i>Conjonctivite allergique</i>	4 (1,4 %)	5 (2,0 %)
<i>Peu fréquent</i>	<i>Irritation oculaire</i>	1 (0,3 %)	0 (0,0 %)
Affections gastro-intestinales			
<i>Fréquent</i>	<i>Douleur abdominale/Douleur abdominale haute</i>	3 (1,0 %)	3 (1,2 %)
<i>Peu fréquent</i>	<i>Diarrhée</i>	2 (0,7 %)	0 (0,0 %)
	<i>Nausées</i>	1 (0,3 %)	0 (0,0 %)
	<i>Gonflement des lèvres</i>	1 (0,3 %)	0 (0,0 %)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané			
<i>Peu fréquent</i>	<i>Eczéma</i>	1 (0,3 %)	0 (0,0 %)
	<i>Urticaire</i>	2 (0,7 %)	2 (0,8 %)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration			
<i>Peu fréquent</i>	<i>Fatigue</i>	2 (0,7 %)	0 (0,0 %)

[#]260 enfants exposés dans l'étude de sécurité clinique, 31 enfants exposés dans l'étude pharmacocinétique

Description d'une sélection d'effets indésirables dans la population pédiatrique

Des céphalées, des douleurs abdominales, une conjonctivite allergique et une rhinite ont été observés chez les enfants traités par 10 mg de bilastine ou par un placebo. Les fréquences rapportées pour la bilastine vs le placebo étaient les suivantes: 2,1 % contre

1,2 % pour les céphalées; 1,0% contre 1,2 % pour les douleurs abdominales; 1,4 % contre 2,0 % pour la conjonctivite allergique, et 1,0 % contre 1,2 % pour la rhinite.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via:

Belgique: Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS) – Division Vigilance – Avenue Galilée 5/03, 1210 Bruxelles ou Boîte Postale 97, 1000 Bruxelles Madou - site internet: www.notifieruneffetindesirable.be ou e-mail : adr@afmps.be.

Luxembourg: Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la Pharmacie et des Médicaments de la Direction de la Santé : www.guichet.lu/pharmacovigilance.

4.9 Surdosage

Les informations concernant le surdosage aigu de bilastine sont obtenues grâce à l'expérience recueillie au cours des essais cliniques réalisés lors de la phase de développement et dans le cadre de la surveillance post-commercialisation. Dans des essais cliniques, après avoir administré à 26 sujets volontaires adultes sains de la bilastine à des doses 10 à 11 fois supérieures à la dose thérapeutique (220 mg en dose unique ou 200 mg/jour pendant 7 jours), la fréquence des effets indésirables apparus sous traitement était deux fois supérieure à celle observée avec le placebo. Les effets indésirables le plus couramment rapportés ont été les sensations vertigineuses, les céphalées et les nausées. Aucun effet indésirable grave et aucun allongement significatif de l'intervalle QTc n'ont été signalés. Les informations recueillies au cours de la surveillance post-commercialisation sont conformes à ce qui a été rapporté dans les essais cliniques.

Une évaluation critique de l'effet d'une dose multiple de bilastine (100 mg x 4 jours) sur la repolarisation ventriculaire au cours d'une étude QT/QTc croisée approfondie menée auprès de 30 sujets volontaires adultes sains n'a révélé aucun allongement significatif de l'intervalle QTc.

Il n'existe pas de données concernant le surdosage chez les enfants.

En cas de surdosage, un traitement symptomatique et de soutien est recommandé.

Il n'existe pas d'antidote spécifique de la bilastine.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: Antihistaminiques à usage systémique; autres antihistaminiques à usage systémique

Code ATC: R06AX29.

Mécanisme d'action

La bilastine est un antagoniste de l'histamine non sédatif, de longue durée d'action, possédant une affinité sélective pour les récepteurs antagonistes périphériques H₁ et ne possédant aucune affinité pour les récepteurs muscariniques.

Après l'administration de doses uniques, la bilastine a inhibé, pendant une période de 24 heures, des réactions cutanées associant papules œdémateuses et érythèmes, induites par l'histamine.

Efficacité et sécurité cliniques

Dans les essais cliniques réalisés chez des patients atteints de rhino-conjonctivite allergique (saisonnière et perannuelle), la bilastine administrée à raison de 20 mg une fois par jour pendant 14 à 28 jours s'est avérée efficace pour soulager les éternuements, l'écoulement nasal, les démangeaisons et la congestion nasales ainsi que les picotements, le larmoiement et les rougeurs oculaires. La bilastine a permis de maîtriser efficacement les symptômes pendant 24 heures.

Dans deux essais cliniques menés chez des patients atteints d'urticaire chronique idiopathique, l'administration de bilastine 20 mg une fois par jour pendant 28 jours s'est avérée efficace pour soulager l'intensité des démangeaisons ainsi que le nombre et la taille des papules œdémateuses et pour réduire l'inconfort causé par l'urticaire. Le sommeil des patients a été amélioré, ainsi que leur qualité de vie.

Aucun allongement significatif de l'intervalle QTc ou autre effet cardiovasculaire n'ont été observés au cours des essais cliniques portant sur la bilastine, même à des doses de 200 mg par jour (10 fois supérieures à la dose clinique) pendant 7 jours chez 9 sujets, ou même lorsque ces doses ont été administrées conjointement avec des inhibiteurs de la P-gp, comme le kétoconazole (24 sujets) et l'érythromycine (24 sujets). Une étude approfondie sur l'intervalle QT incluant 30 sujets volontaires a également été réalisée.

Dans des études cliniques contrôlées, à la dose recommandée de 20 mg une fois par jour, le profil de sécurité de la bilastine sur le SNC était similaire à celui obtenu avec le placebo et l'incidence de somnolence n'était pas statistiquement différente par rapport au placebo. A des doses allant jusqu'à 40 mg par jour, la bilastine n'a pas eu d'incidence sur la performance psychomotrice dans les essais cliniques, et n'a pas diminué l'aptitude à conduire lors d'un test de conduite standard.

En comparaison à des patients plus jeunes, aucune différence n'a été observée en termes d'efficacité ou de sécurité chez des patients âgés (≥ 65 ans) au cours d'études de phase II et III. Une étude post-autorisation incluant 146 patients âgés n'a mis en évidence aucune différence en termes de profil de sécurité par rapport à la population adulte.

Population pédiatrique

Des adolescents (âgés de 12 à 17 ans) ont été inclus dans la phase de développement clinique. Au total, 128 adolescents ont reçu de la bilastine au cours des études cliniques (81 dans des études en double aveugle dans la rhino-conjonctivite allergique). Par ailleurs, 116 adolescents ont été randomisés pour recevoir des comparateurs actifs ou un placebo. Aucune différence n'a été observée en termes d'efficacité et de sécurité entre les adultes et les adolescents.

D'après les recommandations, l'efficacité prouvée chez les adultes et les adolescents peut être extrapolée aux enfants, étant donné qu'il a été démontré que l'exposition systémique à 10 mg de bilastine chez les enfants de 6 à 11 ans avec un poids corporel d'au moins 20 kg équivaut à l'exposition chez les adultes à 20 mg de bilastine (voir rubrique 5.2). La

physiopathologie de la rhino-conjonctivite allergique et de l'urticaire étant la même pour tous les groupes d'âge, l'extrapolation à partir de données obtenues chez des adultes et des adolescents est jugée appropriée pour ce médicament.

Dans un essai clinique contrôlé de 12 semaines mené chez des enfants de 2 à 11 ans (total 509 enfants, soit 260 traités par 10 mg de bilastine: 58 à l'âge de 2 à < 6 ans, 105 à l'âge de 6 à < 9 ans et 97 à l'âge de 9 à < 12 ans; 249 enfants traités par placebo: 58 à l'âge de 2 à < 6 ans, 95 à l'âge de 6 à < 9 ans et 96 à 9 à < 12 ans), à la dose pédiatrique recommandée de 10 mg une fois par jour, le profil de sécurité de bilastine (n = 260) était similaire au placebo (n = 249), avec des réactions indésirables observées chez 5,8 % et 8,0 % des patients prenant 10 mg de bilastine et placebo, respectivement. La bilastine 10 mg et le placebo ont montré une légère diminution des scores de somnolence et de sédation sur le Questionnaire de sommeil pédiatrique au cours de cette étude, sans différences statistiquement significatives entre les groupes de traitement. Chez ces enfants âgés de 2 à 11 ans, aucune différence significative en termes d'intervalle QTc n'a été observée après la prise de 10 mg de bilastine par jour par rapport au placebo. Les questionnaires sur la qualité de vie spécifiques aux enfants atteints de rhino-conjonctivite allergique ou d'urticaire chronique ont montré une augmentation générale des scores sur 12 semaines, sans différence statistiquement significative entre les bras traités par la bilastine ou un placebo. La population totale de 509 enfants comprenait: 479 sujets atteints de rhino-conjonctivite allergique et 30 sujets ayant reçu un diagnostic d'urticaire chronique. 260 enfants ont reçu de la bilastine, 252 (96,9 %) pour une rhino-conjonctivite allergique et 8 (3,1 %) pour une urticaire chronique. Par analogie, 249 enfants ont reçu un placebo, 227 (91,2 %) pour une rhino-conjonctivite allergique et 22 (8,8 %) pour une urticaire chronique.

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec la bilastine dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique en-dessous de 2 ans (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Après administration orale, la bilastine est rapidement absorbée et la concentration plasmatique maximale est atteinte en environ 1,3 heure. Aucune accumulation n'a été observée. La valeur moyenne de la biodisponibilité orale de la bilastine est de 61 %.

Distribution

Les études *in vitro* et *in vivo* ont montré que la bilastine est un substrat de la glycoprotéine-P (voir rubrique 4.5 Interaction avec le kétoconazole, l'érythromycine et le diltiazem) et de l'OATP (voir rubrique 4.5 Interaction avec le jus de pamplemousse). La bilastine ne semble pas être un substrat du transporteur BCRP ou des transporteurs rénaux OCT2, OAT1 et OAT3. En se basant sur les études *in vitro*, la bilastine ne devrait pas inhiber les transporteurs suivants dans la circulation systémique: glycoprotéine-P, MRP2, BCRP, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, OATP2B1, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2 et NTCP, car seule une inhibition légère a été détectée pour la glycoprotéine-P, l'OATP2B1 et l'OCT1, avec une IC₅₀ estimée $\geq 300 \mu\text{M}$, soit une valeur très supérieure à la C_{max} clinique calculée. Pour cette raison, ces interactions ne sont pas pertinentes du point de vue clinique. Néanmoins, au vu de ces résultats, l'inhibition par la bilastine de transporteurs

présents dans la muqueuse intestinale, comme par exemple la glycoprotéine-P, ne peut pas être exclue.

Aux doses thérapeutiques, la bilastine est liée à hauteur de 84-90 % aux protéines plasmatiques.

Biotransformation

Dans les études *in vitro*, la bilastine n'a pas induit ni inhibé l'activité des isoenzymes CYP450.

Élimination

Dans une étude du bilan de masse réalisée chez des sujets volontaires adultes sains, après l'administration d'une dose unique de 20 mg de ¹⁴C-bilastine, près de 95 % de la dose administrée a été retrouvée dans les urines (28,3 %) et dans les selles (66,5 %) sous forme inchangée, confirmant que la bilastine n'est pas métabolisée de façon significative chez l'être humain. La demi-vie d'élimination moyenne calculée chez les sujets volontaires sains était de 10 h.

Linéarité

La bilastine présente des propriétés pharmacocinétiques linéaires dans l'intervalle des doses étudiées (5 à 220 mg), avec une faible variabilité interindividuelle.

Insuffisance rénale

Dans une étude réalisée chez des sujets atteints d'insuffisance rénale, l'ASC_{0-∞} moyenne (±ET) a augmenté de 737,4 (±260,8) nr x h/ml chez les sujets sans insuffisance rénale (DFG: > 80 ml/min/1,7 m²), pour atteindre les valeurs suivantes: 967,4 (±140,2) nr x h/ml chez les sujets atteints d'insuffisance légère (DFG: 50-80 ml/min/1,73 m²), 1 384,2 (±263,23) nr x h/ml chez les sujets atteints d'insuffisance modérée (DFG: 30-80 ml/min/1,73 m²), et 1 708,5 (±699,0) ng x h/ml chez les sujets atteints d'insuffisance sévère (DFG: < 30/min/1,7 m²). La demi-vie d'élimination moyenne (± ET) de la bilastine était de 9,3 h (± 2,8) chez les sujets non atteints d'insuffisance rénale, de 15,1 h (± 7,7) chez les sujets atteints d'insuffisance légère, de 10,5 h (± 2,3) chez les sujets atteints d'insuffisance modérée et 18,4 h (± 11,4) chez les sujets atteints d'insuffisance sévère. Chez tous les sujets, la bilastine a été excrétée dans les urines dans un délai de 48 à 72 heures. Ces modifications pharmacocinétiques ne devraient pas influencer la sécurité de la bilastine, car les concentrations plasmatiques de bilastine chez les patients atteints d'insuffisance rénale sont toujours compris dans l'intervalle associé à une utilisation sûre la bilastine.

Insuffisance hépatique

Il n'existe aucune donnée pharmacocinétique chez les sujets atteints d'insuffisance hépatique. La bilastine n'est pas métabolisée chez l'être humain. Les résultats de l'étude sur l'insuffisance rénale indiquent que l'élimination rénale contribue majoritairement à l'élimination de la bilastine; dès lors, l'excrétion biliaire ne devrait intervenir que de façon marginale dans l'élimination de la bilastine. Des modifications de la fonction hépatique ne devrait pas avoir d'influence cliniquement significative sur la pharmacocinétique de la bilastine.

Patients âgés

Les données pharmacocinétiques disponibles chez les sujets de plus de 65 ans sont limitées. Aucune différence importante du point de vue statistique n'a été observée en

termes de propriétés pharmacocinétiques de la bilastine entre les personnes âgées de plus de 65 ans et la population adulte âgée de 18 à 35 ans.

Population pédiatrique

On ne dispose pas de données pharmacocinétiques chez les adolescents (de 12 à 17 ans) étant donné que l'extrapolation des données connues pour les adultes a été jugée appropriée pour ce médicament.

Les données pharmacocinétiques chez les enfants ont été obtenues au cours d'une étude pharmacocinétique de phase II incluant 31 enfants âgés de 4 à 11 ans atteints de rhino-conjonctivite allergique ou d'urticaire chronique, ayant reçu 10 mg de bilastine une fois par jour sous forme de comprimé orodispersible. L'analyse pharmacocinétique des données sur la concentration plasmatique a montré que la dose pédiatrique de bilastine 10 mg une fois par jour entraîne une exposition systémique équivalente à celle observée après une dose de 20 mg chez les adultes et les adolescents, soit une valeur moyenne de l'ASC de 1 014 ng*h/ml pour les enfants âgés de 6 à 11 ans. Ces résultats étaient largement inférieurs au seuil de sécurité sur la base des données obtenues à la suite de l'administration de 80 mg une fois par jour chez les adultes, conformément au profil de sécurité du médicament. Ces résultats ont confirmé le choix d'une dose de 10 mg de bilastine par voie orale une fois par jour comme étant la dose thérapeutique appropriée pour la population pédiatrique âgée de 6 à 11 ans avec un poids corporel d'au moins 20 kg.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité et cancérogénèse n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.>

Dans les études de toxicité sur la reproduction, les effets de la bilastine sur le fœtus (pertes pré-implantation et post-implantation chez le rat et ossification incomplète des os du crâne, des sternèbres et des membres chez le lapin) ont été seulement observés à des doses toxiques pour la mère. Les niveaux d'exposition à la dose sans aucun effet toxique (NOAEL – No Observed Adverse Effect Level) sont suffisamment supérieurs (> 30 fois) à l'exposition humaine à la dose thérapeutique recommandée.

Au cours d'une étude sur l'allaitement, la bilastine a été retrouvée dans le lait de rates allaitantes ayant reçu une dose orale unique (20 mg/kg). Les concentrations de bilastine dans le lait représentaient environ la moitié des concentrations présentes dans le plasma maternel. La pertinence de ces résultats pour l'homme est inconnue.

Dans une étude sur la fertilité réalisée chez le rat, l'administration de la bilastine par voie orale à des doses allant jusqu'à 1 000 mg/kg/jour n'a induit aucun effet sur les organes de reproduction femelles et mâles. Aucun effet sur les indices d'accouplement, de fertilité et de grossesse n'a été observé.

Comme il a été constaté dans une étude de la distribution menée chez le rat qui incluait une détermination de la concentration du médicament par autoradiographie, la bilastine ne s'accumule pas dans le SNC.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Cellulose microcristalline
Crospovidone (type A)
Stéarate de magnésium
Silice colloïdale anhydre

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Ce médicament est disponible dans des plaquettes en Al-Al conditionnées dans des boîtes en carton contenant des emballages de 10, 20, 30, 40, 50 ou 100 comprimés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EG (Eurogenerics) SA
Heizel Esplanade b22
1020 Bruxelles

8. NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

BE599484

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION /DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation: 19 mai 2022

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date d'approbation: 03/2025
Date de mise à jour: 02/2025