

MENTIONS LEGALES COMPLETES BILASKA 20 mg, comprimé

DENOMINATION DU MEDICAMENT BILASKA 20 mg, comprimé COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE Bilastine 20,00 mg Pour la liste complète des excipients, voir rubrique « Liste des excipients ».

FORME PHARMACEUTIQUE Comprimé. Comprimé blanc, ovale, biconvexe. La barre de cassure n'est là que pour faciliter la prise du comprimé, elle ne le divise pas en deux demi-doses égales.

DONNEES CLINIQUES

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

Posologie et mode d'administration CTJ : 0,305 € en boîte de 10 cp et 0,25 € en boîte de 30 cp. Voie orale. Adultes et adolescents (de plus de 12 ans) La posologie recommandée est de 20 mg (un comprimé) une fois par jour. Le comprimé doit être pris 1 heure avant ou 2 heures après la prise de nourriture ou de jus de fruit. Il est recommandé d'administrer la dose quotidienne en une seule prise. Sujets âgés Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les personnes âgées (voir rubriques « Propriétés pharmacodynamiques » et « Propriétés pharmacocinétiques »). L'expérience est limitée chez les personnes âgées de plus de 65 ans. Enfants de moins de 12 ans L'efficacité et la sécurité de la bilastine chez l'enfant de moins de 12 ans n'ont pas été établies. Insuffisance rénale Aucun ajustement posologique n'est nécessaire en cas d'insuffisance rénale (voir rubrique « Propriétés pharmacocinétiques »). Insuffisance hépatique Aucune donnée n'est disponible chez le sujet insuffisant hépatique. Compte tenu de l'absence de métabolisation de la bilastine et de son élimination en majorité par voie urinaire, il n'est pas attendu d'augmentation significative de l'exposition systémique en cas d'insuffisance hépatique au-delà des marges de sécurité. Par conséquent, aucun ajustement posologique n'est nécessaire en cas d'insuffisance hépatique (voir rubrique « Propriétés pharmacocinétiques »).

Durée du traitement L'utilisation de bilastine dans le traitement de la rhinite allergique devra être limitée à la période d'exposition aux allergènes. En cas de rhinite allergique saisonnière, le traitement pourra être arrêté après la disparition des symptômes et sera repris au moment de leur réapparition. En cas de rhinite allergique perannuelle un traitement continu pourrait être proposé aux patients durant les périodes d'exposition aux allergènes. En cas d'urticaire la durée du traitement dépendra de la nature, de la durée et de l'évolution de la symptomatologie.

Contre-indications Hypersensibilité à la substance active (bilastine) ou à l'un des excipients.

Mises en garde spéciales et précautions d'emploi L'efficacité et la tolérance de la bilastine chez les enfants de moins de 12 ans n'ont pas été établies. En cas d'insuffisance rénale modérée à sévère, l'administration concomitante de bilastine et d'inhibiteurs de la P-glycoprotéine tels que le kétoconazole, l'érythromycine, la ciclosporine, le ritonavir ou le diltiazem, peut augmenter les taux plasmatiques de bilastine et par conséquent augmenter le risque de survenue d'effets indésirables de la bilastine. Il convient donc d'éviter l'administration concomitante de bilastine et d'inhibiteurs de la P-glycoprotéine chez les patients ayant une insuffisance rénale modérée à sévère.

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

Interaction avec la nourriture : la prise de nourriture réduit significativement la biodisponibilité orale de la bilastine de 30%.

Interaction avec le jus de pamplemousse : l'administration concomitante de jus de pamplemousse réduit la biodisponibilité de la bilastine de 30%. Cet effet peut également être observé avec d'autres jus de fruit. La diminution de la biodisponibilité peut varier en fonction des fabricants de jus de fruits et du type de fruits. Le mécanisme de cette interaction est l'inhibition de l'OATP1A2, un transporteur au niveau de l'absorption dont la bilastine est un substrat (voir rubrique « Propriétés pharmacocinétiques »). Les médicaments qui sont des substrats ou des inhibiteurs de l'OATP1A2, tels que le ritonavir ou la rifampicine, peuvent également entraîner une réduction de la concentration plasmatique de bilastine.

Interaction avec le kétoconazole ou l'érythromycine : l'administration concomitante de kétoconazole ou d'érythromycine multiplie par 2 l'aire sous la courbe (ASC) des concentrations plasmatiques et par 2-3 la concentration maximale plasmatique (C_{max}) de la bilastine. Compte tenu du fait que la bilastine est un substrat de la P-glycoprotéine et qu'elle n'est pas métabolisée (voir rubrique « Propriétés pharmacocinétiques »), ces observations peuvent s'expliquer par l'interaction avec les transporteurs d'efflux intestinaux. Ces modifications ne sont pas de nature à affecter le profil de sécurité de la bilastine, du kétoconazole ou de l'érythromycine. Les autres médicaments substrats ou inhibiteurs de la P-glycoprotéine, tels que la ciclosporine, pourraient également augmenter les concentrations plasmatiques de la bilastine.

Interaction avec le diltiazem : l'administration concomitante de 20 mg de bilastine et de 60 mg de diltiazem a augmenté la concentration plasmatique maximale (C_{max}) de la bilastine de 50%. Cet effet peut s'expliquer par l'interaction avec les transporteurs d'efflux intestinaux (voir rubrique « Propriétés pharmacocinétiques »), et ne semble pas avoir d'effet significatif sur le profil de sécurité de la bilastine.

Interaction avec l'alcool : les performances psychomotrices après administration concomitante d'alcool et de 20 mg de bilastine étaient comparables à celles observées après administration concomitante d'alcool et du placebo.

Interaction avec le lorazépam : il n'a pas été mis en évidence de potentialisation de l'effet dépressur du lorazépam sur le système nerveux central après administration concomitante de 20 mg de bilastine et de 3 mg de lorazépam durant 8 jours.

Grossesse et allaitement Fertilité Les données concernant l'étude de l'impact de bilastine sur la fertilité sont très limitées. Une étude menée chez le rat n'a pas montré d'effets délétères sur la fertilité (voir rubrique « Données de sécurité préclinique »).

Grossesse Il n'y a pas ou peu de données sur l'utilisation de la bilastine chez la femme enceinte. Les études menées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet délétère direct ou indirect sur la reproduction, la gestation ou le développement post-natal

(voir rubrique « Données de sécurité préclinique »). Par mesure de précaution, il est recommandé de ne pas utiliser BILASKA 20 mg, comprimé au cours de la grossesse. **Allaitement** L'excrétion de la bilastine dans le lait maternel n'est pas connue. L'excrétion de la bilastine dans le lait chez l'animal n'a pas été étudiée. La décision de poursuivre l'allaitement ou le traitement par BILASKA 20 mg, comprimé devra être prise en tenant compte du bénéfice de l'allaitement pour l'enfant et du bénéfice du traitement pour la mère. **Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines** Une étude réalisée pour évaluer les effets de la bilastine sur l'aptitude à conduire des véhicules a démontré qu'un traitement avec 20 mg n'affectait pas les performances de la conduite. Cependant, les patients doivent être informés que très rarement quelques personnes ont ressenti de la somnolence, ce qui pourrait affecter leur aptitude à conduire ou utiliser des machines. **Effets indésirables** Au cours des études cliniques, le nombre d'effets indésirables observés chez les patients souffrant de rhino-conjonctivite allergique ou d'urticaire chronique idiopathique traités par bilastine 20 mg a été comparable à celui observé sous placebo (respectivement 12,7% versus 12,8%). Au cours des études cliniques de phase II et III, les effets indésirables les plus fréquents avec bilastine 20 mg ont été : maux de tête, somnolence, sensations vertigineuses et fatigue. La fréquence de ces effets indésirables a été la même dans le groupe placebo. Les effets indésirables ayant une relation au moins probablement liée à la bilastine et dont la fréquence était supérieure à 0,1% sont présentés dans le tableau ci-dessous : Les définitions suivantes ont été utilisées dans le but de classer par ordre de fréquence les effets indésirables : Très fréquents ($\geq 1/10$) Fréquents ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) Peu fréquents ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$) Rares ($\geq 1/10000$ à $< 1/1000$) Très rares ($< 1/10000$) Fréquence indéterminée (ne peut pas être estimée sur la base des données disponibles) Les effets indésirables rares, très rares et ceux dont la fréquence n'est pas connue ne sont pas reportés dans le tableau.

Fréquence	Organes Effet indésirable	Bilastine 20 mg N=1697	Bilastine (tous dosages) N=2525	Placebo N=1362
Infections et infestations				
Peu fréquent	Herpès labial	2 (0,12%)	2 (0,08%)	0 (0,0%)
Troubles du métabolisme et de la nutrition				
Peu fréquent	Augmentation de l'appétit	10 (0,59%)	11 (0,44%)	7(0,51%)
Troubles psychiatriques				
Peu fréquent	Anxiété	6 (0,35%)	8 (0,32%)	0 (0,0%)
	Insomnie	2 (0,12%)	4 (0,16%)	0 (0,0%)
Troubles au niveau de l'oreille et du labyrinthe				
Peu fréquent	Acouphènes	2 (0,12%)	2 (0,08%)	0 (0,0%)
	Vertiges	3 (0,18%)	3 (0,12%)	0 (0,0%)
Troubles cardiaques				
Peu fréquent	Bloc de branche droit	4 (0,24%)	5 (0,20%)	3 (0,22%)
	Arythmie sinusale	5 (0,30%)	5 (0,20%)	1 (0,07%)
	Allongement de l'intervalle QT	9 (0,53%)	10 (0,40%)	5 (0,37%)
	Autres anomalies de l'ECG	7 (0,41%)	11 (0,44%)	2 (0,15%)
Troubles du système nerveux				
Fréquent	Somnolence	52 (3,06%)	82 (3,25%)	39 (2,86%)
	Maux de tête	68 (4,01%)	90 (3,56%)	46 (3,38%)
Peu fréquent	Sensations vertigineuses	14 (0,83%)	23 (0,91%)	8 (0,59%)
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux				
Peu fréquent	Dyspnée	2 (0,12%)	2 (0,08%)	0 (0,0%)
	Gêne nasale	2 (0,12%)	2 (0,08%)	0 (0,0%)
	Sécheresse nasale	3 (0,18%)	6 (0,24%)	4 (0,29%)

Troubles gastro-intestinaux				
Peu fréquent	Douleur abdominale haute	11 (0,65%)	14 (0,55%)	6 (0,44%)
	Douleur abdominale	5 (0,30%)	5 (0,20%)	4 (0,29%)
	Nausée	7 (0,41%)	10 (0,40%)	14 (1,03%)
	Gêne gastrique	3 (0,18%)	4 (0,16%)	0 (0,0%)
	Diarrhée	4 (0,24%)	6 (0,24%)	3 (0,22%)
	Sécheresse buccale	2 (0,12%)	6 (0,24%)	5 (0,37%)
	Dyspepsie	2 (0,12%)	4 (0,16%)	4 (0,29%)
	Gastrite	4 (0,24%)	4 (0,16%)	0 (0,0%)
Troubles de la peau et du tissu sous-cutané				
Peu fréquent	Prurit	2 (0,12%)	4 (0,16%)	2 (0,15%)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration				
Peu fréquent	Fatigue	14 (0,83%)	19 (0,75%)	18 (1,32%)
	Sensation de soif	3 (0,18%)	4 (0,16%)	1 (0,07%)
	Affection préexistante améliorée	2 (0,12%)	2 (0,08%)	1 (0,07%)
	Fièvre	2 (0,12%)	3 (0,12%)	1 (0,07%)
	Asthénie	3 (0,18%)	4 (0,16%)	5 (0,37%)
Investigations				
Peu fréquent	Augmentation des gamma GT	7(0,41%)	8 (0,32%)	2 (0,15%)
	Augmentation des ALAT	5 (0,30%)	5 (0,20%)	3 (0,22%)
	Augmentation des ASAT	3 (0,18%)	3 (0,12%)	3 (0,22%)
	Augmentation de la créatininémie	2 (0,12%)	2 (0,08%)	0 (0,0%)
	Augmentation des triglycérides	2 (0,12%)	2 (0,08%)	3 (0,22%)
	Prise de poids	8 (0,47%)	12 (0,48%)	2 (0,15%)

Surdosage Les données relatives au surdosage se limitent à l'expérience acquise au cours des études cliniques conduites lors du développement de la bilastine. Après administration de bilastine à des doses 10 à 11 fois supérieures à la dose thérapeutique chez des volontaires sains (220 mg en administration unique ou 200 mg/jour pendant 7 jours) la fréquence des effets indésirables a été deux fois supérieure à celle observée sous placebo. Les effets indésirables les plus fréquemment observés ont été : sensations vertigineuses, maux de tête et nausées. Aucun effet indésirable grave ni aucun allongement significatif de l'intervalle QTc n'a été observé. L'effet de l'administration répétée de bilastine (100 mg pendant 4 jours) sur la repolarisation ventriculaire a été mesuré au cours d'une étude spécifique du QT/QTc conduite en cross-over chez 30 volontaires sains. Cette étude n'a pas montré d'allongement significatif de l'intervalle QTc. En cas de surdosage un traitement symptomatique ainsi qu'une surveillance des fonctions vitales sont recommandés. Il n'existe pas d'antidote connu de la bilastine. **PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES Propriétés pharmacodynamiques Classe pharmacothérapeutique : AUTRES ANTIHISTAMINIQUES POUR USAGE SYSTEMIQUE, code ATC : R06AX29** La bilastine est un antihistaminique non sédatif, d'action prolongée, exerçant un effet antagoniste sélectif sur les récepteurs H1 périphériques, et dénué d'affinité pour les récepteurs muscariniques. La bilastine administrée en dose unique inhibe les réactions érythémato-papuleuses induites par l'histamine pendant 24 heures. Dans les études cliniques conduites chez l'adulte et l'adolescent présentant une rhino-conjonctivite allergique (saisonnière et perannuelle), la bilastine 20 mg une fois par jour pendant 14 à 28 jours a

amélioré les symptômes tels que éternuements, rhinorrhée, démangeaisons nasales, congestion nasale, démangeaisons oculaires, larmolement et rougeurs oculaires. L'effet sur l'amélioration des symptômes était maintenu pendant 24 heures. Dans deux études cliniques conduites chez des patients présentant une urticaire chronique idiopathique, la bilastine 20 mg une fois par jour pendant 28 jours a amélioré l'intensité des démangeaisons, le nombre et la taille des papules, ainsi que l'inconfort dû à l'urticaire. La qualité du sommeil ainsi que la qualité de vie des patients ont été améliorées. Il n'a pas été observé d'allongement cliniquement significatif de l'intervalle QTc ni aucun autre effet cardiovasculaire au cours des études cliniques conduites avec la bilastine avec des doses allant jusqu'à 200 mg/jour (10 fois la dose thérapeutique) administrées à 9 sujets pendant 7 jours, ou encore lors d'administration concomitante d'inhibiteurs de la P-gp, tels le kétoconazole (chez 24 sujets) et l'érythromycine (chez 24 sujets). De plus, une étude spécifique de l'intervalle QT a été conduite chez 30 volontaires sains. Dans les études cliniques contrôlées à la dose recommandée de 20 mg une fois par jour, le profil de sécurité sur le système nerveux central de la bilastine était similaire au placebo et l'incidence de la somnolence n'a pas été statistiquement différente par rapport au groupe placebo. Avec des doses allant jusqu'à 40 mg /jour, il n'a pas été mis en évidence d'altération des facultés psychomotrices au cours des essais cliniques, ni d'effet sur l'aptitude à la conduite des véhicules au cours des tests réalisés. Au cours des études de phase II et III, l'efficacité et la tolérance chez les sujets âgés (≥ 65 ans) n'ont pas été différentes de celles des sujets plus jeunes.

Propriétés pharmacocinétiques La pharmacocinétique de la bilastine est linéaire pour une dose comprise entre 5 et 220 mg, avec une faible variabilité interindividuelle. Après administration orale, la bilastine est absorbée rapidement, avec un Tmax d'environ 1,3 heures. Il n'a pas été observé d'accumulation. Les études *in vitro* et *in vivo* ont montré que la bilastine est un substrat de la P-glycoprotéine et de l'OATP (voir rubrique « Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions »). Sur la base des résultats obtenus *in vitro*, la bilastine ne devrait pas inhiber les transporteurs suivants dans la circulation sanguine : P-glycoprotéine, MRP2, BCRP, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, OATP2B1, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2 et NTCP, dès lors qu'une légère inhibition a été détectée pour la P-glycoprotéine, l'OATP2B1 et l'OCT1, avec une $IC_{50} \geq 300 \mu M$, beaucoup plus élevée que la Cmax plasmatique calculée et donc par conséquent ces interactions ne seront pas cliniquement significatives. Cependant, sur la base de ces résultats, l'inhibition par la bilastine des transporteurs présents dans la muqueuse intestinale, par exemple la P-glycoprotéine, ne peut être exclue. A la dose thérapeutique, le taux de liaison de la bilastine aux protéines plasmatiques est de 84-94%. Dans les études *in vitro*, la bilastine n'a pas induit ni inhibé l'activité des isoenzymes du CYP450. Après administration d'une dose de 20 mg de bilastine marquée au ^{14}C chez des volontaires sains, environ 95% de la dose ont été retrouvés dans les urines (28,3%) et les fèces (66,5%) sous forme inchangée, confirmant que la bilastine n'est pas significativement métabolisée chez l'homme. La demi-vie d'élimination moyenne calculée chez le volontaire sain a été de 14,5 heures.

Populations particulières

Insuffisance rénale Dans une étude conduite chez les patients insuffisants rénaux, l'aire sous la courbe (ASC) moyenne (\pm écart-type) est passée de 737,4 (\pm 260,8) ngxh/ml, mesurée chez les patients sans insuffisance rénale ayant un débit de filtration glomérulaire (DFG) > 80 ml/min/1,73 m² à 967,4 (\pm 140,2) ngxh/ml chez les patients avec une insuffisance rénale légère (DFG : 50 - 80 ml/min/1,73 m²), 1384,2 (\pm 263,23) ngxh/ml chez les patients avec une insuffisance rénale modérée (DFG : 30 - 50 ml/min/1,73 m²) et 1708,5 (\pm 699,0) ngxh/ml chez les patients avec une insuffisance rénale sévère (DFG < 30 ml/min/1,73 m²). La demi-vie moyenne (\pm écart-type) de la bilastine a été de 9,3 h (\pm 2,8) chez les patients sans insuffisance rénale, 15,1 h (\pm 7,7) chez les patients avec une insuffisance rénale légère, 10,5 h (\pm 2,3) chez les patients avec une insuffisance rénale modérée et 18,4 h (\pm 11,4) chez les patients avec une insuffisance rénale sévère. L'élimination urinaire de la bilastine a été complète après 48-72 heures chez tous les sujets. Ces modifications pharmacocinétiques ne sont à priori pas susceptibles d'avoir un effet cliniquement significatif sur la sécurité de la bilastine, au vu des taux plasmatiques de bilastine observés qui restent dans la marge de sécurité de la bilastine.

Insuffisance hépatique La pharmacocinétique n'a pas été étudiée chez le patient insuffisant hépatique. La bilastine n'est pas métabolisée chez l'homme. Les résultats des études chez l'insuffisant rénal ayant montré que la bilastine est éliminée principalement par voie urinaire, il est attendu que son élimination par voie biliaire soit très faible. Par conséquent, les modifications de la fonction hépatique ne sont pas susceptibles d'avoir un retentissement cliniquement significatif sur la pharmacocinétique de la bilastine.

Sujets âgés Les données chez les sujets âgés de plus de 65 ans sont limitées. Aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre la pharmacocinétique de la bilastine chez les sujets âgés et celle chez les sujets plus jeunes.

Données de sécurité préclinique Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, cancérogénèse, et des fonctions de reproduction, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. Au cours des études toxicologiques sur la reproduction, les effets délétères de la bilastine sur le foetus (perte embryonnaire pré et post-implantation chez le rat, ossification incomplète des os crâniens, des sternèbres et des membres chez le lapin) n'ont été observés qu'aux doses materno-toxiques. Chez l'animal, l'exposition systémique obtenue avec la dose sans effet secondaire (NOAEL) était plus de 30 fois supérieure à l'exposition systémique observée chez l'homme aux doses thérapeutiques recommandées, offrant une marge de sécurité acceptable. Dans une étude de fertilité chez le rat, la bilastine administrée par voie orale jusqu'à des doses de 1000 mg/kg/jour n'a pas eu d'effet sur les organes de reproduction mâles et femelles. Les marqueurs de la reproduction, de fertilité et de gestation n'ont pas été affectés. Une étude de distribution menée chez le rat avec détermination des concentrations du médicament par autoradiographie n'a pas montré d'accumulation de la bilastine dans le système nerveux central.

DONNEES PHARMACEUTIQUES

Liste des excipients Cellulose microcristalline Carboxyméthylamidon sodique (type A) Silice colloïdale anhydre Stéarate de magnésium

Durée de conservation 5 ans.

Précautions particulières de conservation Pas de précautions particulières de

conservation. **Nature et contenu de l'emballage extérieur** Plaquettes thermoformées en 2 parties : Laminât, comprenant un polyamide orienté (partie externe du laminât), aluminium et PVC (partie interne du laminât). Feuille d'aluminium. La feuille d'aluminium est thermoscellée avec une laque de thermoscellage (copolymère de PVC-PVAC et résine de butylméthylacrylate) avec le laminât après moulage et remplissage des comprimés. Chaque plaquette thermoformée contient 10 comprimés. Les plaquettes thermoformées sont conditionnées dans un étui cartonné. Boîtes de 10, 20, 30, 40 ou 50 comprimés. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées. **Précautions particulières d'élimination et de manipulation** Pas d'exigences particulières. Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** MENARINI INTERNATIONAL OPERATIONS LUXEMBOURG S.A. 1 avenue de la Gare 1611 Luxembourg LUXEMBOURG **EXPLOITANT DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** A. MENARINI FARMACEUTICA INTERNAZIONALE SRL Via Sette Santi n° 1 Firenze ITALIE **NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** 499 135-8 ou 34009 499 135 8 9:10 comprimés sous plaquettes thermoformées (MVC/Aluminium/PVAC). 499 137-0 ou 34009 499 137 0 1 : 30 comprimés sous plaquettes thermoformées (MVC/Aluminium/PVAC). **DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION** 01 avril 2011 **DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE** 01 avril 2011 **V2P CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE** Liste II. Remb.Sec.Soc. 30% Coll. **PRIX** Boîtes de 10 cp : 3,05 €. Boîtes de 30 cp : 7,50 €.

Conformément à la loi 78-17 modifiée par la loi 2004-801, vous pouvez exercer à tout moment votre droit d'accès et de rectification des données vous concernant auprès de Menarini France 1/7 rue du Jura - Silic 528 - 94633 RUNGIS Cedex.

Vous souhaitez nous faire part de votre avis sur la qualité de l'information médicale délivrée par nos équipes de visiteurs médicaux, les laboratoires MENARINI sont à l'écoute de vos commentaires ou remarques et mettent à votre disposition une adresse email : qualiteVM@menarini.fr