Bellozal

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Bellozal 20 mg comprimés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient 20 mg de bilastine.
Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé.
Comprimés blancs, ovales, biconvexes, muni d'une barre de cassure (longueur 10 mm, largeur 5 mm).
La barre de cassure n'est là que pour faciliter la prise du comprimé, elle ne le divise pas en doses égales.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement symptomatique de la rhinoconjonctivite allergique (saisonnière et perannuelle) et de l'urticaire.
Bellozal 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 rhinoconjonctivite allergique (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 rhinoconjonctivite allergique, le traitement devrait 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 à 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 plaintes, de leur durée et de leur évolution.

Populations spéciales
Personnes âgées
Un ajustement de la dose n'est pas 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 section 5.2).
Insuffisance hépatique
On ne dispose d'aucune expérience clinique chez les patients adultes présentant une insuffisance hépatique. Cependant, étant donné que la bilastine n'est pas métabolisée et qu'elle est éliminée inchangée dans l'urine et les selles, l'insuffisance hépatique ne devrait pas augmenter l'exposition systémique au-dessus de la marge de sécurité chez les patients adultes. Un ajustement de la dose n'est donc pas requis chez les patients adultes atteints d'insuffisance hépatique (voir rubrique 5.2).

Population pédiatrique
Enfants de 2 à 11 ans avec un poids corporel d'au moins 15 kg
Bilastine 10 mg comprimés orodispersibles et bilastine 2,5 mg/ml solution buvable sont appropriées pour administration chez cette population.
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

Population pédiatrique
L'efficacité et la sécurité d'emploi de la bilastine chez les enfants de moins de 2 ans et ayant un poids corporel inférieur à 15 kg n'ont pas été établies, par conséquent la bilastine ne doit pas être utilisée chez les enfants de moins de 2 ans ou ayant un poids corporel inférieur à 15 kg.

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

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 présentant un allongement de l'intervalle QT connu ou une bradycardie significative; les patients qui utilisent en concomitance d'autres médicaments associés à un allongement de l'intervalle QT/QTc.

Excipients
Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par comprimé, c.-à-d. qu'il est essentiellement 'sans sodium'.

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

Des études d'interaction n'ont été effectuées que chez des adultes et sont résumées ci-dessous.
Interaction avec des aliments : La prise d'aliments réduit de 30 % la biodisponibilité de la bilastine.
Interaction avec le jus de pamplemousse : La prise de 20 mg de bilastine associée au jus de pamplemousse diminue de 30% la biodisponibilité de la bilastine. Cela se produit aussi pour les autres jus de fruits et varie selon les producteurs et les fruits. Le mécanisme pour 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 entrainer la réduction de la concentration plasmatique de la bilastine.
Interaction avec le kétoconazole ou l'érythromycine : La prise de 20 mg bilastine une fois par jour associée à 400 mg de kétoconazole une fois par jour ou à 500 mg d'érythromycine trois fois par jour a multiplié par deux l'AUC de la bilastine et la C_{max} par 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 de 20 mg de bilastine une fois par jour associée à 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 déprimant du lorazépam sur le système nerveux central (SNC).
Population pédiatrique
Les études d'interaction n'ont été réalisées que chez l'adulte. Comme il n'y a 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 sur les interactions chez les adultes devraient être pris en compte lors de la prescription de bilastine aux enfants. Il n'y a pas de données cliniques chez les enfants qui spécifient si les modifications apportées à l'ASC ou la Cmax en raison d'interactions affectent le profil de sécurité de la bilastine.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse : Les données concernant l'utilisation de la bilastine chez les femmes enceintes sont inexistantes ou limitées.
Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets nocifs directs ou indirects sur le développement fœtal, la parturition ou le développement postnatal (voir rubrique 5.3). Comme mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'emploi de Bellozal pendant la grossesse.
Allaitement : L'excrétion de la bilastine dans le lait n'a pas été étudiée chez l'homme. Les données de pharmacocinétique disponibles chez l'animal ont montré une excrétion de la bilastine dans le lait (voir rubrique 5.3). Il doit être décidé si l'allaitement doit être continué/interrompu ou si le traitement par la bilastine doit être interrompu/non initié en tenant compte du bénéfice de l'allaitement pour l'enfant par rapport au bénéfice de la bilastine pour les femmes.
Fertilité : Les données cliniques sont inexistantes ou limitées. Une étude chez le rat n'a indiqué 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 pas d'effets sur l'aptitude à conduire. Cependant, comme la réponse individuelle au médicament peut varier, il faut conseiller aux patients de ne pas conduire ou d'utiliser de machines avant d'avoir déterminé leur propre réponse à la bilastine.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité chez adultes et patients adolescents
L'incidence des effets indésirables chez les patients adultes et adolescents atteints de rhinoconjonctivite 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 2525 patients adultes et adolescents traités par des doses différentes de bilastine, dont 1697 ont reçu 20 mg de bilastine. Dans ces études, 1362 patients ont reçu un placebo. Les effets indésirables le plus fréquemment rapportés chez les patients recevant 20 mg de bilastine dans l'indication rhinoconjonctivite 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.
Résumé des effets indésirables chez les patients adultes et adolescents sous forme de tableau

Les effets indésirables pouvant au moins être liés à la bilastine et signalés chez plus de 0,1% des patients ayant reçu 20 mg de bilastine pendant le développement clinique (N=1697) sont présentés ci-après sous forme de tableau.
La fréquence est définie comme suit :
Très fréquent (≥1/10)
Fréquent (≥1/100 à <1/10)
Peu fréquent (≥1/1.000 à <1/100)
Rare (≥1/10.000 à <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 celles dont la fréquence est inconnue n'ont pas été incluses dans le tableau.

Classe de systèmes d'organes *Fréquence* *Effet indésirable*		**Bilastine 20 mg N=1697**	**Toute dose de bilastine N=2525**	**Placebo N=1362**
Infections et infestations				
Peu fréquent	Herpès oral	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%)
Affections psychiatriques				
Peu fréquent	Anxiété	6 (0,35%)	8 (0,32%)	0 (0,0%)
	Insomnie	2 (0,12%)	4 (0,16%)	0 (0,0%)
Affections 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	Étourdissements	14 (0,83%)	23 (0,91%)	8 (0,59%)
Affections 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%)
Affections 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%)
	QT prolongé à l'ECG*	9 (0,53%)	10 (0,40%)	5 (0,37%)
	Autres anomalies de l'ECG	7 (0,41%)	11 (0,44%)	2 (0,15%)
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales				
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%)
Affections gastro-intestinales				
Peu fréquent	Douleur dans la partie supérieure de l'abdomen	11 (0,65%)	14 (0,55%)	6 (0,44%)
	Douleur abdominale	5 (0,30%)	5 (0,20%)	4 (0,29%)

	Nausées	7 (0,41%)	10 (0,40%)	14 (1,03%)
	Plaintes gastriques	3 (0,18%)	4 (0,16%)	0 (0,0%)
	Diarrhée	4 (0,24%)	6 (0,4%)	3 (0,22%)
	Bouche sèche	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%)
Affections 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%)
	Soif	3 (0,18%)	4 (0,16%)	1 (0,07%)
	Amélioration d'un problème préexistant	2 (0,12%)	2 (0,08%)	1 (0,07%)
	Pyrexie	2 (0,12%)	3 (0,12%)	1 (0,07%)
	Asthénie	3 (0,18%)	4 (0,16%)	5 (0,37%)
Investigations				
Peu fréquent	Augmentation de la gamma-glutamyltransférase	7 (0,41%)	8 (0,32%)	2 (0,15%)
	Augmentation de l'alanine aminotransférase	5 (0,30%)	5 (0,20%)	3 (0,22%)
	Augmentation de l'aspartate aminotransférase	3 (0,18%)	3 (0,12%)	3 (0,22%)
	Augmentation de la créatinine dans le sang	2 (0,12%)	2 (0,08%)	0 (0,0%)
	Augmentation des triglycérides sanguins	2 (0,12%)	2 (0,08%)	3 (0,22%)
	Prise de poids	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) : Palpitations, tachycardie, réactions d'hypersensibilité (telles que anaphylaxie, angioedème, dyspnée, éruption cutanée, œdème/gonflement localisé et érythème) et vomissements ont été observés depuis la commercialisation.

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

Somnolence, maux de tête, étourdissements et fatigue ont été observés chez les patients traités avec 20 mg de bilastine ou avec un placebo. Les fréquences rapportées étaient de 3,06% contre 2,86% pour la somnolence; 4,01% contre 3,38% pour les maux de tête; 0,83% contre 0,59% pour les vertiges et 0,83% contre 1,32% pour la fatigue. L'information recueillie au cours de l'expérience post-commercialisation confirme le profil d'innocuité 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 réactions indésirables chez les adolescents (12 ans à 17 ans) étaient les mêmes que ceux observés chez les adultes. L'information recueillie dans cette population (adolescents) pendant la surveillance post-commercialisation a confirmé les résultats des essais cliniques.

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

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés par 328 enfants (2-11 ans) recevant la bilastine (formulation comprimés orodispersibles) pendant les essais cliniques (# 260 enfants exposés dans l'étude de sécurité clinique, 68 enfants exposés dans les études pharmacocinétiques) étaient des maux de tête, 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.

Résumé des effets indésirables sous forme de tableau chez la population pédiatrique

Les effets indésirables avec un lien de causalité au minimum « possible » par rapport à la bilastine et signalés chez plus de 0,1% des enfants (2-11 ans) ayant reçu de la bilastine pendant le développement clinique sont présentés ci-après sous forme de tableau.

La fréquence est définie comme suit :

Très fréquent (≥1/10)

Fréquent (≥1/100 à <1/10)

Peu fréquent (≥1/1.000 à <1/100)
Rare (≥1/10.000 à <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 celles dont la fréquence est inconnue n'ont pas été incluses dans le tableau.

Classe de systèmes d'organes *Fréquence*	*Effet indésirable*	Bilastine 10 mg (n=328)#	Placebo (n=249)
Infections et infestations			
Peu fréquent	Rhinite	3 (0,9 %)	3 (1,2 %)
Affections du système nerveux			
Fréquent	Maux de tête	6 (1,8 %)	3 (1,2 %)
Peu fréquent	Etourdissements	1 (0,3 %)	0 (0,0 %)
	Perte de conscience	1 (0,3 %)	0 (0,0 %)
Affections oculaires			
Fréquent	Conjonctivite allergique	4 (1,2 %)	5 (2,0 %)
Peu fréquent	Irritation de l'oeil	1 (0,3 %)	0 (0,0 %)
Affections gastro-intestinales			
Peu fréquent	Douleur abdominale / Douleur dans la partie supérieure de l'abdomen	3 (0,9 %)	3 (1,2 %)
	Diarrhée	2 (0,6 %)	0 (0,0 %)
	Nausées	1 (0,3 %)	0 (0,0 %)
	Gonflement des lèvres	1 (0,3 %)	0 (0,0 %)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané			
Peu fréquent	Eczéma	1 (0,3 %)	0 (0,0 %)
	Urticaire	2 (0,6 %)	2 (0,8 %)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration			
Peu fréquent	Fatigue	3 (0,9 %)	0 (0,0 %)

#260 enfants exposés dans l'étude de sécurité clinique, 68 enfants exposés dans les études pharmacocinétiques

Description d'une sélection d'effets indésirables dans la population pédiatrique
Des maux de tête, des douleurs abdominales, une conjonctivite allergique et une rhinite ont été observés chez les enfants traités avec 10 mg de bilastine ou avec un placebo. Les fréquences rapportées étaient de 1,8% contre 1,2% pour les maux de tête; 0,9% contre 1,2% pour les douleurs abdominales; 1,2% contre 2,0% pour la conjonctivite allergique, et 0,9% 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 la santé déclarent tout effet indésirable suspecté :

Belgique
Agence fédérale des médicaments et des produits de santé
www.afmps.be
Division Vigilance:
Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be
e-mail: adr@fagg-afmps.be

Luxembourg
Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé
Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

Les informations concernant le surdosage aigu de bilastine sont obtenues grâce à l'expérience récoltée au cours des essais cliniques réalisés pendant le développement et l'expérience après 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 dus au traitement était deux fois supérieure au placebo. Les effets indésirables le plus couramment rapportés ont été les étourdissements, les maux de tête et les nausées. Aucun effet indésirable et aucune prolongation significative de l'intervalle QTc n'ont été signalés. Les informations recueillies au cours de l'expérience post-commercialisation est conforme à ce qui a été rapporté dans les essais cliniques.
Une évaluation critique de l'effet d'une dose multiple (100 mg x 4 jours) de bilastine sur la repolarisation ventriculaire au cours d'une étude QT/QTc en cross-over approfondie sur 30 sujets volontaires adultes sains, n'a révélé aucune prolongation significative de l'intervalle QTc.
Il n'existe pas de données concernant le surdosage chez les enfants.
En cas de surdosage, un traitement symptomatique et adjuvant est recommandé.
Il n'existe pas d'antidote spécifique pour 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 antihistaminique 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 24 heures, des réactions cutanées associant papules et érythème, induites par l'histamine.
Efficacité et sécurité cliniques
Dans les essais cliniques réalisés chez des patients atteints de rhinoconjonctivite allergique (saisonnière et perannuelle), 20 mg de bilastine administrée une fois par jour pendant 14-28 jours s'est avérée efficace pour soulager les éternuements, l'écoulement nasal, les démangeaisons et l'obstruction nasales ainsi que le picotement, le larmoiement et les rougeurs au niveau des yeux. La bilastine a permis de maîtriser les symptômes pendant 24 heures.
Dans deux essais cliniques réalisés chez des patients atteints d'urticaire chronique idiopathique, bilastine 20 mg, administrée 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 et pour réduire l'inconfort causé par l'urticaire. Le sommeil des patients a été amélioré ainsi que leur qualité de vie.
Aucune prolongation significative de l'intervalle QTc ou tout 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 lorsqu'administrées conjointement avec des inhibiteurs P-gp, comme le kétoconazole (24 sujets) et l'érythromycine (24 sujets). Une étude approfondie sur l'intervalle QT chez 30 sujets volontaires a également été réalisée.
Dans des études cliniques contrôlées chez l'homme, à la dose recommandée de 20 mg une fois par jour, le profil de sécurité de la bilastine sur le SNC était similaire au placebo et l'incidence de somnolence n'était pas statistiquement différente par rapport au placebo. À des doses allant jusqu'à 40 mg par jour, la bilastine n'a pas eu d'incidence, dans les essais cliniques, sur la performance psychomotrice 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 concernant l'efficacité et la sécurité d'emploi n'a été observée chez des patients plus âgés (≥ 65 ans) au cours d'études de phase II et III. Une étude post-autorisation chez 146 patients âgés n'a pas montré de différences concernant le profil de sécurité d'emploi en comparaison avec la population adulte.
Population pédiatrique
Des adolescents (de 12 à 17 ans) ont été inclus dans le développement clinique. 128 adolescents ont reçu de la bilastine au cours des études cliniques (81 dans des études en double aveugle dans la rhinoconjonctivite allergique). D'autre part, 116 adolescents ont été randomisés recevant des comparateurs actifs ou un placebo. Aucune différence n'a été observée en ce qui concerne l'efficacité et la 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 2 à 11 ans avec un poids corporel d'au moins 15 kg équivaut à l'exposition chez les adultes à 20 mg de bilastine (voir rubrique 5.2) . L'extrapolation à partir de données des adultes et des adolescents est jugée appropriée pour ce produit car la physiopathologie de la rhinoconjonctivite allergique et de l'urticaire est la même pour tous les groupes d'âge.
Dans un essai clinique contrôlé de 12 semaines avec des enfants de 2 à 11 ans (total 509 enfants, 260 traités avec 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 9 à < 12 ans et 249 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 ce qui concerne l'intervalle QTc n'a été observée suite à 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 rhinoconjonctivite allergique ou d'urticaire chronique ont montré une augmentation générale des scores sur 12 semaines sans différence statistiquement significative entre les bras traités par de la bilastine ou un placebo. La population totale de 509 enfants comprenait: 479 sujets atteints de rhinoconjonctivite allergique et 30 sujets diagnostiqués comme souffrant d'urticaire chronique. 260 enfants ont reçu de la bilastine, 252 (96,9%) pour de la rhinoconjonctivite allergique et 8 (3,1%) pour de l'urticaire chronique. Par analogie, 249 enfants ont reçu un placebo, 227 (91,2%) pour de la rhinoconjonctivite 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 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 heures. 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 ou l'érythromycine » et « Interaction avec 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 dans la circulation systémique les transporteurs suivants: 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 ≥ 300 µM, très supérieure à la C_{max} clinique calculée. Pour cette raison, ces interactions ne sont pas pertinentes du point de vue clinique. Néanmoins, en se basant sur 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 84-90 % aux protéines plasmatiques.
Biotransformation
Dans les études *in vitro*, la bilastine n'a induit ni n'a inhibé l'activité des isoenzymes CYP450.
Elimination
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 ^{14}C-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'homme. La demi-vie d'élimination moyenne calculée chez les sujets volontaires sains était de 14,5 h.
Linéarité
La bilastine présente des propriétés pharmacocinétiques linéaires dans la fourchette 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'$ASC_{0-\infty}$ (SD) moyenne a augmenté de 737,4 (±260,8) ng x h/ml chez les sujets non atteints (GFR: > 80 ml/min/1,73 m^2) à : 967,4 (±140,2) ng x h/ml chez les sujets atteints d'insuffisance légère (GFR: 50-80 ml/min/1,73 m^2), 1384,2 (±263,23) ng x h/ml chez les sujets atteints d'insuffisance modérée (GFR: 30 - <50 ml/min/1,73 m^2) et 1708,5 (±699,0) ng x h/ml chez les sujets atteints d'insuffisance grave (GFR: < 30 ml/min/1,73 m^2). La demi-vie d'élimination moyenne (SD) de la bilastine était de 9,3 h (± 2,8) chez les sujets non atteints d'insuffisance rénale, 15,1 h (± 7,7) chez les sujets atteints d'insuffisance légère, 10,5 h (± 2,3) chez les sujets atteints d'insuffisance modérée et 18,4 h (± 11,4) chez les sujets atteints d'insuffisance grave. Chez tous les sujets, la bilastine a été excrétée dans les urines dans les 48 -72 heures. Ces changements pharmacocinétiques ne sont pas censés avoir une influence sur la sécurité d'emploi de la bilastine, étant donné que les niveaux de plasma de la bilastine chez les patients atteints d'insuffisance rénale sont toujours dans la fourchette de sécurité d'emploi de 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. Etant donné que les résultats de l'étude sur l'insuffisance rénale indiquent que l'élimination rénale contribue majoritairement à l'élimination de la bilastine, on s'attend à ce que l'excrétion biliaire ne soit impliquée que d'une 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.
Personnes âgées
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 concernant les propriétés pharmacocinétiques de la bilastine chez les personnes âgées de plus de 65 ans en comparaison à 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 semble être appropriée pour ce produit.
Les analyses pharmacocinétiques chez les enfants ont été réalisées à partir des données émanant de deux études pharmacocinétiques de phase II concernant 66 enfants âgés de 2 à 11 ans atteints de rhinoconjonctivite allergique ou d'urticaire chronique, ayant reçu 10 mg de bilastine en comprimés orodispersibles une fois par jour. 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 dans la fourchette de celle observée après une dose de 20 mg chez les adultes et les adolescents, soit une fourchette des valeurs de l'ASC (IC à 95 %) entre 511,5 à 1 450 ng x h/ml pour les enfants de 2 à 11 ans. Ces résultats étaient largement inférieurs au seuil de sécurité sur base des données obtenues suite à 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 pour une dose de 10 mg de bilastine par voie orale une fois par jour comme la dose thérapeutique appropriée pour la population pédiatrique âgée de 2 à 11 ans avec un poids corporel d'au moins 15 kg.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques sur la bilastine 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 maternelles toxiques. En ce qui concerne l'exposition humaine, les niveaux d'exposition à la dose sans aucun effet toxique (NOAEL – No Observed Adverse Effect Level) sont suffisamment supérieurs (> 30 fois) 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 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 administrée par voie orale allant jusqu'à 1000 mg/kg/jour n'a induit aucun effet sur les organes de reproduction femelle et mâle. 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 chez le rat, avec détermination de la concentration du médicament par autoradiographie, la bilastine ne s'accumule pas dans le SNC.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Cellulose microcristalline
Glycolate d'amidon sodique (type A) (provenant de la pomme de terre)
Silice colloïdale anhydre
Stéarate de magnésium

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

5 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Le médicament est présenté sous plaquette, comprenant deux parties :

1. Une feuille stratifiée, composée d'un polyamide orienté (côté extérieur de la feuille stratifiée), d'aluminium et de PVC (côté intérieur de la feuille stratifiée)

2. Une feuille d'aluminium

La feuille d'aluminium est thermoscellée avec une laque de thermoscellage (PVC-PVAC copolymère et résines butylméthacrylate) enduisant la feuille stratifiée après le modelage et le remplissage des comprimés.
Chaque plaquette contient 10 comprimés. Les plaquettes sont emballées dans des boîtes en carton.
Boîtes de 10, 20, 30, 40 ou 50 comprimés.
Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

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

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

Menarini International Operations Luxembourg S.A.
1, Avenue de La Gare L-1611 Luxembourg
Luxembourg

8. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Belgique
BE381211

Luxembourg
Numéro d'autorisation de mise sur le marché: 2011011460
Numéros nationaux :

- Bellozal 20 mg 1*10 comprimés: 0592738
- Bellozal 20 mg 1*20 comprimés: 0592741
- Bellozal 20 mg 1*30 comprimés: 0592755
- Bellozal 20 mg 1*40 comprimés: 0592769
- Bellozal 20 mg 1*50 comprimés: 0592772

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

Date de première autorisation : 22/11/2010
Date de dernier renouvellement : 07/10/2015

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

03/2026