ANSM - Mis à jour le : 16/10/2026

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

INORIAL 20 mg, comprimé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Bilastine..... 20.00 mg

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé.

Comprimé blanc, ovale, biconvexe (longueur 10 mm, largeur 5 mm).

La barre de cassure permet seulement de faciliter la prise du comprimé, elle ne le divise pas en doses égales.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

INORIAL est indiqué chez les adultes et les adolescents (de 12 ans et plus) pour le traitement symptomatique de la rhino-conjonctivite allergique (saisonnière et perannuelle) et de l'urticaire.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Adultes et adolescents (12 ans et plus)

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

Le comprimé doit être pris 1 heure avant ou 2 heures après la prise de nourriture ou de jus de fruit (voir rubriques 4.5).

Durée du traitement:

En cas de rhino-conjonctivite allergique, le traitement doit être limité à la période d'exposition aux allergènes. En cas de rhinite allergique saisonnière, le traitement peut être arrêté lorsque les symptômes disparaissent puis repris au moment de leur réapparition. En cas de rhinite allergique perannuelle, un traitement continu peut être proposé aux patients durant les périodes d'exposition aux allergènes. En cas d'urticaire, la durée du traitement dépend de la nature, de la durée et de l'évolution des symptômes.

Populations spécifiques

Sujets âgés

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les personnes âgées (voir rubriques 5.1 et 5.2).

Insuffisants rénaux

Des études menées chez des patients adultes à risques (incluant des insuffisants rénaux) ont montré qu'il n'y avait pas de nécessité à ajuster la posologie chez l'adulte (voir rubrique 5.2).

Insuffisants hépatiques

Aucune donnée clinique n'est disponible chez les patients adultes insuffisants hépatiques.

Néanmoins, compte tenu de l'absence de métabolisation de la bilastine et de son élimination sous forme inchangée par voie urinaire et dans les fèces, il n'est pas attendu d'augmentation sig nificative de l'exposition systémique en cas d'insuffisance hépatique au-delà des marges de séc urité chez les patients adultes.

Par conséquent, aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients adultes insuffis ants hépatiques (voir rubrique 5.2).

Population pédiatrique

Enfants de 2 à 11 ans pesant au moins 15 kg

L'administration de bilastine 10 mg en comprimé orodispersible et bilastine 2.5 mg/ml en solution buvable est appropriée pour cette population.

La tolérance et l'efficacité de la bilastine chez les enfants insuffisants rénaux et hépatiques n'ont pas encore été établies.

Mode d'administration

Voie orale.

Le comprimé doit être avalé avec de l'eau. Il est recommandé d'administrer la dose quotidienn e 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 tolérance de la bilastine n'ont pas été établies chez les enfants de moins de 2 ans et pesant moins de 15 kg. Par conséquent, la bilastine ne doit pas être utilisée chez les enfants de moins de 2 ans ou pesant moins de 15 kg.

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.

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.

Excipients

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

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

Les études d'interactions ont été réalisées uniquement chez l'adulte et sont résumées ci-dessous.

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 fruits. 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 5.2). 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 bilastine 20 mg une fois par jour et de kétoconazole 400 mg une fois par jour ou d'érythromycine 500 mg trois fois par jour a multiplié 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 5.2), 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 une fois par jour et de 60 mg de diltiazem une fois par jour 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 5.2), 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 une fois par jour 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 dépresseur du lorazépam sur le système nerveux central après administration concomitante de 20 mg de bilastine une fois par jour et de 3 mg de lorazépam une fois par jour durant 8 jours.

Population pédiatrique

Les études d'interactions médicamenteuses n'ont été réalisées que chez l'adulte.

En l'absence d'étude clinique concernant l'interaction de la bilastine avec d'autres médicaments, aliments ou jus de fruits chez l'enfant, les résultats des études d'interactions obtenus chez l'adulte doivent être pris en considération lors de la prescription de la bilastine aux enfants. Il n'existe pas de données cliniques chez les enfants indiquant si des modifications de l'ASC ou de la Cmax dues à des interactions ont une incidence sur le profil de sécurité de la bilastine.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

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 toxique direct ou indirect sur la reproduction, la mise bas ou le développement post-natal (voir rubrique 5.3). Par mesure de précaution, il est recommandé de ne pas utiliser INORIAL au cours de 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). Une décision de poursuivre/interrompre l'allaitement ou d'interrompre/d'éviter le traitement par bilastine doit être prise en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement par bilastine pour les femmes.

Fertilité

Il n'y a aucune donnée clinique, ou elles sont très limitées. Une étude menée chez le rat n'a pas montré d'effets toxiques 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 des adultes 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, la réponse à ce médicament peut varier d'un individu à l'autre et il doit donc être conseillé à chaque patient d'évaluer sa propre réponse à la bilastine avant de conduire

ou d'utiliser des machines.

4.8. Effets indésirables

Résumé du profil de tolérance chez l'adulte et l'adolescent

Au cours des études cliniques chez l'adulte et l'adolescent, la fréquence des événements indésirables observés chez les patients souffrant de rhino-conjonctivite allergique ou d'urticaire chronique idiopathique traités par bilastine 20 mg a été comparable à celle observée sous placebo (12,7 % versus 12,8 %).

Les études cliniques de phase II et III réalisées pendant le développement clinique ont inclus 2525 patients adulte et l'adolescent traités avec différentes doses de bilastine, dont 1697 ont reçu 20 mg de bilastine. Au cours de ces études, 1362 patients ont reçu le placebo. Les effets indésirables les plus fréquents rapportés chez les patients recevant 20 mg de bilastine dans les indications rhino-conjonctivite allergique ou urticaire chronique idiopathique ont été : maux de tête, somnolence, sensations vertigineuses et fatigue. La fréquence de ces événements indésirables a été la même dans le groupe placebo.

Résumé tabulé des effets indésirables chez l'adulte et l'adolescent

Les effets indésirables au moins probablement liés à la bilastine et dont la fréquence était supérieure à 0,1 % chez les patients recevant 20 mg de bilastine dans les études réalisées durant le développement clinique (N=1697) sont présentés dans le tableau ci-dessous:

Les définitions suivantes ont été utilisées afin de classer les effets indésirables par ordre de fréquence:

- Très fréquents (? 1/10)
- Fréquents (? 1/100 à 1/10)
- Peu fréquents (? 1/1 000 à 1/100)
- Rares (? 1/10 000 à 1/1 000)
- Très rares (1/10 000)
- 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.

Classe de systèmes d'organes **Fréquence des effets indésirables**		**Bilastine 20 mg** **n = 1697**	**Bilastine (tous dosages)** **n = 2525**	**Placebo** **N = 1362**
Infections et infestations				
Peu fréquent	Herpès buccal	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%)

Classe de systèmes d'organes Fréquence des effets indésirables		Bilastine 20 mg n = 1697	Bilastine (tous dosages) n = 2525	Placebo N = 1362
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%)
	Céphalées	68 (4,01 %)	90 (3,56 %)	46 (3.38%)
Peu fréquent	Sensation vertigineuse	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%)
	Allongement de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme*	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 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%)
	Sensation de gêne gastrique	3 (0,18 %)	4 (0,16 %)	0 (0.0%)

Classe de systèmes d'organes Fréquence des effets indésirables		Bilastine 20 mg n = 1697	Bilastine (tous dosages) n = 2525	Placebo N = 1362
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%)	
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				
	Fatigue	14 (0,83 %)	19 (0,75 %)	18 (1.32%)
	Soif	3 (0,18 %)	4 (0,16 %)	1 (0.07%)
Peu fréquent	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				
	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%)
Peu fréquent	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%)

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

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

Palpitations, tachycardie, réactions d'hypersensibilité (telles que anaphylaxie, angiœdème, dyspnée, éruption cutanée, œdème localisé/gonflement local et érythème) et vomissements ont été observés depuis la commercialisation.

Description des effets indésirables d'intérêt chez l'adulte et l'adolescent

Somnolence, céphalée, sensation vertigineuse et fatigue ont été observés chez les patients traités par bilastine 20 mg ou par placebo. La fréquence rapportée a été de 3,06 % vs. 2,86 % pour la somnolence, de 4,01 % vs. 3,38 % pour les céphalées, de 0,83 % vs. 0,59 % pour les vertiges et de 0,83 % vs. 1,32 % pour la sensation de fatigue. Les informations recueillies depuis la commercialisation ont confirmé le profil de tolérance observé pendant le développement clinique.

Résumé du profil de sécurité dans la population pédiatrique

Pendant le développement clinique la fréquence, le type et la gravité des effets indésirables che z les adolescents (de 12 à 17 ans) ont été les mêmes que ceux observés chez les adultes. Les i nformations recueillies dans cette population (adolescents) depuis la commercialisation ont conf irmé les résultats des essais cliniques.

Le pourcentage d'enfants (2 à 11 ans) qui ont rapporté des évènements indésirables après la prise de bilastine 10 mg pour une rhino-conjonctivite allergique ou une urticaire chronique idiopathique lors d'un essai clinique contrôlé de 12 semaines, a été comparable à ceux observés chez les patients ayant reçu un placebo (68.5% versus 67.5%)

Les évènements indésirables les plus fréquemment rapportés chez 328 enfants (2-11 ans) ayant reçu de la bilastine (comprimé orodispersible) durant les essais cliniques (#260 enfants exposés dans les études de tolérance, 68 enfants exposés dans les études de pharmacocinétique) ont été des céphalées, des conjonctivites allergiques, des rhinites et des douleurs abdominales. Ces évènements indésirables sont apparus avec une fréquence comparable à ceux des 249 patients ayant reçu le placebo.

Tableau récapitulatif des effets indésirables dans la population pédiatrique

Les évènements indésirables liés à la bilastine et rapportés chez plus de 0,1% des enfants (âgés de 2 à 11 ans) recevant de la bilastine au cours du développement clinique figurent dans le tableau ci-dessous.

Les fréquences sont définies 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 (fréquence ne pouvant être estimée à partir des données disponibles)

Les effets indésirables rarement ou très rarement rapportés, ainsi que les effets indésirables dont la fréquence de survenue est indéterminée, n'ont pas été mentionnés dans le tableau ci-dessous.

Classe de systèmes d'organes **Fréquence des effets indésirables**		**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	Céphalée	6 (1.8%)	3 (1.2%)
Peu fréquent	Sensation vertigineuse	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 oculaire	1 (0.3 %)	0 (0.0 %)
Affections gastro-intestinales			
Peu fréquent	Douleur abdominale/Douleur abdominale haute	3 (0.9 %)	3 (1.2 %)
	Diarrhée	2 (0.6 %)	0 (0.0 %)
	Nausée	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 des enfants exposés dans les études cliniques sur la tolérance, 68 enfants dans les études de pharmacocinétique.

Description des évènements indésirables sélectionnés dans la population pédiatrique

Céphalée, douleur abdominale, conjonctivite allergique et rhinite ont été observées chez les enfants traités par la bilastine 10 mg ou par placebo. La fréquence rapportée a été de 1.8% vs. 1.2% pour la céphalée; 0.9% vs. 1.2% pour la douleur abdominale ; 1.2% vs. 2.0% pour la conjonctivite allergique et 0.9% vs. 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 le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet https://signalement.social-sante.gouv.fr.

4.9. Surdosage

Les données relatives au surdosage aigu en bilastine sont issues de l'expérience acquise au cours des études cliniques conduites lors du développement et par la surveillance depuis la commercialisation. Dans les essais cliniques, après administration chez des volontaires sains de la bilastine à des doses 10 à 11 fois supérieures à la dose thérapeutique (220 mg en administration unique ou 200 mg/jour pendant 7 jours) chez 26 adultes volontaires sains, 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, céphalées et nausées. Il n'a pas été observé d'effet indésirable grave ni d'allongement significatif de l'intervalle QTc. Les

informations recueillies depuis la commercialisation sont en accord avec les données issues des essais cliniques.

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 adultes volontaires sains. Cette étude n'a pas montré d'allongement significatif de l'intervalle QTc.

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

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.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : AUTRES ANTIHISTAMINIQUES POUR USAGE SYSTEMIQUE, code ATC : R06AX29

Mécanisme d'action

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 et présente un délai d'action rapide, dès 1 heure.

Efficacité clinique et sécurité

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, larmoiement 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'altérations 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. Une étude post-autorisation chez 146 sujets âgés n'a pas montré de différence dans le profil de tolérance par rapport à la population adulte.

Population pédiatrique

Des adolescents (âgés de 12 à 17 ans) ont été inclus dans les études conduites au cours du développement clinique. Parmi eux, 128 adolescents ont reçu de la bilastine (dont 81 au cours des études en double insu conduites dans la rhino-conjonctivite allergique). 116 adolescents supplémentaires ont été randomisés pour recevoir un comparateur actif ou un placebo. Il n'a pas été observé de différence entre adultes et adolescents en termes d'efficacité et de tolérance.

Selon les recommandations, les preuves d'efficacité chez les adultes et les adolescents peuvent être extrapolées aux enfants, après avoir démontré que l'exposition systémique à 10 mg de bilastine chez les enfants de 2 à 11 ans pesant au moins 15 kg est équivalente à l'exposition à 20 mg de bilastine chez les adultes (voir rubrique 5.2). L'extrapolation à partir des données relatives aux adultes et aux adolescents est jugée pertinentes pour ce produit car la physiopathologie de la rhino-conjonctivite allergique et de l'urticaire est la même pour tous les groupes d'âge.

Lors d'un essai clinique contrôlé de 12 semaines chez des enfants âgés de 2 à 11 ans ayant inclus un total de 509 enfants dont 260 étaient traités par bilastine 10 mg par jour (58 âgés de 2 à moins de 6 ans, 105 âgés de 6 à moins de 9 ans et 97 âgés de 9 à moins de 12 ans) et 249 recevaient un placebo (58 âgés de 2 à moins de 6 ans, 95 âgés de 6 à moins de 9 ans et 96 âgés de 9 à moins de 12 ans), le profil de tolérance de la bilastine (n = 260) à la dose pédiatrique recommandée de 10 mg une fois par jour, le profil d'innocuité de la bilastine (n=260) a été comparable à celui du placebo (n = 249). Les effets indésirables étaient observés chez 5,8% des patients traités par bilastine 10 mg et chez 8,0% prenant 10 mg de bilastine et un placebo respectivement. La bilastine 10 mg et le placebo ont montré une légère diminution des scores de somnolence et de sédation mesurés sur le questionnaire pédiatrique d'évaluation du sommeil (Paediatric Sleep Questionnaire), sans différence statistiquement significative entre les deux groupes. Chez ces enfants âgés de 2 à 11 ans, aucune différence significative sur l'intervalle QTc n'a été observée après l'administration de 10 mg de bilastine par jour par rapport au placebo. Les questionnaires de qualité de vie adaptés aux enfants présentant une rhino-conjonctivite allergique ou une urticaire chronique idiopathique ont montré une amélioration générale des scores sur 12 semaines sans différence statistiquement significative entre les deux groupes.

La population totale de 509 enfants comportait 479 patients présentant une rhino-conjonctivite allergique et 30 patients présentant une urticaire chronique.

Parmi ces enfants, 260 étaient traités par la bilastine (dont 252 (96,9%) pour rhino-conjonctivite allergique et 8 (3,1%) pour urticaire chronique), et 249 enfants ont reçu le placebo (dont 227 (91,2%) présentant une rhino-conjonctivite allergique et 22 (8,8%) une urticaire chronique).

L'agence européenne du médicament a levé l'obligation de soumettre les résultats des études avec la bilastine dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique âgée de moins de 2 ans (voir rubrique 4.2 pour l'information sur l'utilisation pédiatrique).

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Après administration orale, la bilastine est absorbée rapidement, avec un Tmax d'environ 1,3 heures. Il n'a pas été observé d'accumulation. La valeur moyenne de la biodisponibilité de la bilastine retrouvée après administration par voie orale est de 61%.

Distribution

Les études *in vitro* et *in vivo* ont montré que la bilastine est un substrat de la P-glycoprotéine (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. 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 IC50 ? 300µM, beaucoup plus élevée que la Cmax plasmatique calculée et donc par conséquent ces interactions ne sont pas considérées comme 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 84-90 %.

Biotransformation

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

Élimination

Après administration d'une dose de 20 mg de bilastine marquée au ^{14}C chez des adultes volontaires sains, environ 95 % de la dose a été retrouvé 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.

Linéarité

La cinétique de la bilastine est linéaire entre l’intervalle de doses étudiées (5 à 220 mg) avec une faible variabilité interindividuelle.

Insuffisants rénaux

Dans une étude conduite chez les patients insuffisants rénaux, l'aire sous la courbe (ASC) moyenne (± écart-type) est passée de 737,4 (± 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 (± 140,2) ngxh/ml chez les patients avec une insuffisance rénale légère (DFG: 50 - 80 ml/min/1,73 m2), 1384,2 (±263,23) ngxh/ml chez les patients avec une insuffisance rénale modérée (DFG: 30 - 50 ml/min/1,73 m2) et 1708,5 (± 699,0) ngxh/ml chez les patients avec une insuffisance rénale sévère (DFG 30 ml/min/1,73 m2).

La demi-vie moyenne (± écart-type) de la bilastine a été de 9,3 h (± 2,8) chez les patients sans insuffisance rénale, 15,1 h (± 7,7) chez les patients avec une insuffisance rénale légère, 10,5 h (± 2,3) chez les patients avec une insuffisance rénale modérée et 18,4 h (± 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 a 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.

Insuffisants hépatiques

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 pharmacocinétiques 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 de plus de 65 ans et la population adulte âgée entre 18 et 35 ans.

Population pédiatrique

Aucune donnée pharmacocinétique n'est disponible chez les adolescents (de 12 à 17 ans). L'extrapolation à partir des données des adultes a été considérée comme suffisante.

Les analyses pharmacocinétiques chez les enfants ont été réalisées sur la base de données obtenues dans deux études portant sur 66 enfants âgés de 2 à 11 ans atteints de rhino-conjonctivite allergique ou d'urticaire chronique, recevant une fois par jour un comprimé orodispersible à 10 mg de bilastine. L'analyse pharmacocinétique des données de concentrations plasmatiques a montré que la dose pédiatrique quotidienne de 10 mg de bilastine donne une exposition systémique dans la plage de celle observée après une dose de 20 mg chez les adultes et les adolescents, soit la plage de valeurs d'ASC (IC à 95 %) de 511,5 à 1 450 ng x h/ml pour les enfants de 2 à 11 ans.

Ces résultats étaient largement en dessous du seuil de sécurité déterminé sur la base des données de sécurité observées chez l'adulte à partir d'une dose quotidienne unique de 80 mg.

Ces résultats ont confirmé le choix de bilastine 10 mg par voie orale une fois par jour en tant que dose thérapeutique adaptée pour la population pédiatrique âgée de 2 à 11 ans et pesant au moins 15 kg.

5.3. Données de sécurité préclinique

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

Au cours des études toxicologiques sur la reproduction, les effets toxiques de la bilastine sur le fœtus (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 toxique observable (NOAEL) était plus de 30 fois supérieure à l'exposition systémique observée chez l'homme aux doses thérapeutiques recommandées.

Lors d'une étude sur l'allaitement, la bilastine a été identifiée 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 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 indices d'accouplement, 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.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Cellulose microcristalline
Carboxyméthylamidon sodique type A (dérivé 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

Plaquettes en 2 parties:

1. Laminât, comprenant un polyamide orienté (partie externe du laminât), aluminium et PVC (p artie interne du laminât).

2. 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 contient 10 comprimés. Les plaquettes sont conditionnées dans un étui carton né. Boîtes de 10, 20, 30, 40 ou 50 comprimés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de 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

MENARINI INTERNATIONAL OPERATIONS LUXEMBOURG
1 AVENUE DE LA GARE
1611 LUXEMBOURG
LUXEMBOURG

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

- 34009 499 138 7 9 : 10 comprimés sous plaquettes (MVC/Aluminium/PVAC).
- 34009 499 139 3 0 : 20 comprimés sous plaquettes (MVC/Aluminium/PVAC).
- 34009 499 140 1 2 : 30 comprimés sous plaquettes (MVC/Aluminium/PVAC).

- 34009 578 991 4 1 : 40 comprimés sous plaquettes (MVC/Aluminium/PVAC).
- 34009 578 992 0 2 : 50 comprimés sous plaquettes (MVC/Aluminium/PVAC).

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

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste II