

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LES MÉDICAMENTS

PrBLEXTEN™

(Bilastine)

Comprimés, 20 mg

Antagoniste des récepteurs H₁ de l'histamine

Aralez Pharmaceuticals Trading DAC
56 Fitzwilliam Square
Dublin, Leinster
Irlande
Dublin 2

Date de rédaction :
20 avril 2016

Importé et distribué par :
Tribute Pharmaceuticals Inc.
544 Egerton St.
London (Ontario)
Canada N5W 3Z8

Numéro de contrôle de la présentation : 184231

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS	3
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
EFFETS INDÉSIRABLES	6
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	8
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	11
SURDOSAGE.....	11
MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	12
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ.....	16
INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	16
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	16
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	18
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	18
ESSAIS CLINIQUES	20
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	25
TOXICOLOGIE	27
RÉFÉRENCES	30
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LES MÉDICAMENTS	31

PrBLEXTEN™
(Bilastine)

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimé / 20 mg	cellulose microcristalline, glycolate d'amidon sodique, silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Rhinite allergique saisonnière

BLEXTEN™ (bilastine) est indiqué pour le soulagement des symptômes nasaux et non nasaux de la rhinite allergique saisonnière (RAS) chez les patients de 12 ans et plus.

Urticaire spontanée chronique

BLEXTEN™ (bilastine) est indiqué pour le soulagement des symptômes associés à l'urticaire spontanée chronique (USC) (p. ex. prurit et réactions urticariennes) chez les patients de 18 ans et plus.

Gériatrie (> 65 ans) :

Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire chez les patients de plus de 65 ans (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Pédiatrie (< 12 ans) :

L'innocuité et l'efficacité de BLEXTEN™ n'ont pas été établies chez les enfants de moins de 12 ans.

CONTRE-INDICATIONS

BLEXTEN™ est contre-indiqué chez les patients qui présentent :

- Une hypersensibilité à la bilastine ou à l'un des ingrédients de la formulation de ce dernier ou des composants du récipient. Pour obtenir une liste complète des ingrédients et composants, veuillez consulter la section sur les Formes posologiques, la Composition et le Conditionnement de la monographie de produit.

- Des antécédents d'allongement de l'intervalle QT et/ou de torsade de pointes, y compris le syndrome du QT long congénital (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Cardiovasculaire

BLEXTEN™ a été associé à un allongement de l'intervalle QTc (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Électrophysiologie cardiaque). On soupçonne que les médicaments causant un allongement de l'intervalle QT/QTc augmentent le risque de torsade de pointes. La torsade de pointes est une tachyarythmie ventriculaire polymorphique. En général, le risque de torsade de pointes augmente avec l'ampleur de l'allongement de l'intervalle QT/QTc produit par le médicament. La torsade de pointes peut être asymptomatique ou se traduire par des étourdissements, des palpitations, une syncope ou des convulsions. Si elle persiste, la torsade de pointes peut évoluer en fibrillation ventriculaire et en mort cardiaque subite.

BLEXTEN™ ne doit pas être pris par les patients ayant des antécédents d'allongement de l'intervalle QTc et/ou de torsade de pointes, y compris le syndrome du QT long congénital (voir CONTRE-INDICATIONS).

Il faut faire particulièrement attention lorsqu'on administre des antihistaminiques, ce qui comprend BLEXTEN™, à des patients chez qui on soupçonne un risque accru de torsade de pointes pendant le traitement par un médicament qui allonge l'intervalle QTc. Ceci inclut les patients ayant des antécédents d'arythmie cardiaque, d'hypokaliémie, d'hypomagnésémie, de bradycardie significative, ou des antécédents familiaux de mort cardiaque subite; de même que ceux qui prennent en concomitance d'autres médicaments qui allongent l'intervalle QT/QTc.

Les professionnels de la santé qui prescrivent des médicaments causant un allongement de l'intervalle QTc doivent dispenser des conseils à leurs patients concernant la nature et les effets des modifications du tracé ECG, les maladies et troubles sous-jacents considérés comme des facteurs de risque, les interactions médicament-médicament démontrées et prévues, les symptômes évoquant une arythmie, les stratégies de prise en charge des risques, et toute autre information pertinente pour l'utilisation du médicament.

Hépatique

BLEXTEN™ n'a pas été étudié chez des sujets présentant une insuffisance hépatique. Étant donné que la bilastine n'est pas métabolisée et qu'elle est principalement éliminée par voie rénale, l'insuffisance hépatique n'est pas censée augmenter l'exposition générale au médicament au-dessus de la marge d'innocuité.

Rénal

Chez les sujets atteints d'insuffisance rénale modérée ou grave, l'administration concomitante de bilastine et d'inhibiteurs de la glycoprotéine P tels que le kétoconazole, l'érythromycine, la cyclosporine, le ritonavir ou le diltiazem, peut augmenter les taux plasmatiques de bilastine et donc le risque d'effets indésirables. L'administration concomitante de bilastine et d'inhibiteurs de la glycoprotéine P doit être évitée chez les sujets atteints d'insuffisance rénale modérée ou grave.

Populations particulières

Femmes enceintes :

Aucune étude pertinente et bien contrôlée n'a été menée chez les femmes enceintes. En attendant de telles données, BLEXTEN™ doit être évité pendant la grossesse, sauf indication contraire d'un médecin.

Les études menées chez l'animal n'indiquent pas d'effets nuisibles majeurs directs ou indirects liés à la toxicité sur la reproduction, à la parturition ou au développement postnatal (voir TOXICOLOGIE).

Douze (12) grossesses ont été rapportées pendant les études sur la bilastine. Le suivi a été effectué par les chercheurs jusqu'à la naissance des nouveau-nés. D'après leurs observations, l'issue de toutes les grossesses a été normale, à l'exception d'une fausse couche due à un syndrome des antiphospholipides (observation de cas de fausses couches répétées) aboutissant à un avortement provoqué (volontaire).

Femmes qui allaitent :

On ignore si la bilastine est excrétée dans le lait humain. L'excrétion de la bilastine dans le lait n'a pas été étudiée chez l'animal. La décision de poursuivre ou d'interrompre l'allaitement ou de poursuivre ou d'interrompre le traitement par BLEXTEN™ doit se fonder sur les avantages de l'allaitement pour l'enfant, les bienfaits du traitement par la bilastine pour la mère, ainsi que les effets possibles du traitement sur le nourrisson.

Pédiatrie (< 12 ans) :

L'innocuité et l'efficacité de BLEXTEN™ n'ont pas été établies chez les enfants de moins de 12 ans.

Gériatrie (> 65 ans) :

Aucun ajustement posologique n'est recommandé chez les sujets de plus de 65 ans (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables au médicament

L'innocuité clinique de la bilastine a été évaluée dans le cadre de 10 études de phases 2 et 3 menées auprès de 2 186 sujets souffrant de rhinite allergique ou d'urticaire spontanée chronique (USC), qui ont reçu de la bilastine à des doses allant de 10 à 40 mg pendant 2 à 4 semaines.

Les effets indésirables les plus courants survenus en cours de traitement lors des études de phase 3 menées à double insu auprès de 931 sujets traités par la bilastine à 20 mg, touchaient le système nerveux central (céphalées, étourdissements et somnolence) et l'appareil gastro-intestinal (douleurs abdominales hautes).

Les effets cardiovasculaires survenus en cours de traitement étaient peu courants ou rares (bloc de branche droite, arythmie sinusale, bradycardie sinusale et extrasystoles ventriculaires, tracés ECG anormaux) lors des études cliniques.

Une étude ouverte d'un an sur l'innocuité a été menée auprès de 513 patients atteints de rhinite allergique et traités par BLEXTEN™. Les effets indésirables les plus courants observés lors de cette étude ouverte étaient les céphalées, la grippe et la rhinopharyngite.

Effets indésirables à un médicament déterminés au cours des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables à un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des événements indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.

À la dose recommandée de 20 mg par jour, les effets indésirables survenus en cours de traitement par BLEXTEN™ équivalaient à ceux associés au placebo. Les EI rapportés le plus souvent étaient les étourdissements, les céphalées et la somnolence.

La fréquence des effets indésirables survenus en cours de traitement, rapportés par ≥ 1 % des sujets traités par la bilastine lors des études de phases 2 et 3, est présentée au [Tableau 1](#).

Tableau 1 – Effets indésirables survenus en cours de traitement, rapportés chez ≥ 1 % des sujets traités par la bilastine lors des études à double insu

Système ou organe/EI	BLEXTEN™ n = 931	Placebo n = 950
Gastro-intestinal	28 (3,01 %)	28 (2,95 %)
Douleur abdominale haute	10 (1,07 %)	4 (0,42 %)

Système ou organe/EI	BLEXTEN™ n = 931	Placebo n = 950
Système nerveux	81 (8,70 %)	55 (5,79 %)
Étourdissements	10 (1,07 %)	4 (0,42 %)
Céphalées	40 (4,30 %)	28 (2,95 %)
Somnolence	38 (4,08 %)	25 (2,63 %)

Effets indésirables au médicament déterminés au cours des essais cliniques peu courants (< 1 %)

Les effets indésirables suivants ont été observés chez < 1 % des 2 186 patients traités par la bilastine lors des études cliniques de phases 2 et 3.

Troubles sanguins et lymphatiques : Anémie

Troubles cardiaques : Bloc de branche droite, arythmie sinusale, bradycardie sinusale, extrasystoles ventriculaires.

- Tracés ECG : allongement de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme, anomalie du segment ST-T à l'électrocardiogramme, onde T anormale à l'électrocardiogramme, inversion de l'onde T à l'électrocardiogramme, tracé anormal de l'électrocardiogramme, axe QRS anormal

Affections de l'oreille et du labyrinthe : Mal des transports, acouphènes, vertige

Troubles oculaires : Douleur oculaire

Troubles gastro-intestinaux : Douleur abdominale, constipation, diarrhée, sécheresse buccale, dysgueusie, dyspepsie, éructations, gastrite, nausées, inconfort gastrique, langue sèche, vomissements

Troubles généraux et anomalies au point d'administration : Asthénie, gêne thoracique, inconfort, fatigue, sensation d'agitation, douleur, pyrexie, soif

Infections et infestations : Herpès buccal, pharyngite

Essais de laboratoire : Taux accru d'alanine aminotransférase, taux accru d'aspartate aminotransférase, taux accru de bilirubine sanguine, taux accru de cholestérol sanguin, taux accru de triglycérides sanguins, taux accru de gamma-glutamyltransférase, perte pondérale, gain pondéral

Troubles du métabolisme et de la nutrition : Appétit accru

Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif : Dorsalgie, faiblesse musculaire, myalgie

Troubles du système nerveux : Trouble de l'attention, hypersomnie

Troubles psychiatriques : Anxiété, insomnie, cauchemar

Troubles de l'appareil reproducteur et des seins : Retard des menstruations

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : Dyspnée, épistaxis, inconfort nasal, sécheresse nasale, irritation de la gorge

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés : Dermatite acnéiforme, prurit, rash commun, urticaire

Étude ouverte à long terme :

L'étude de suivi à long terme (1 an) menée auprès de 513 patients a permis de démontrer un profil d'effets indésirables semblable à celui observé lors des études cliniques contrôlées de phases 2 et 3, d'une durée de 2 à 4 semaines (voir Aperçu des effets indésirables).

Effets indésirables au médicament déterminés à la suite de la surveillance après commercialisation

Le profil d'innocuité observé après la commercialisation du produit concorde avec celui noté lors des essais cliniques contrôlés.

Un cas de torsade de pointes a été rapporté après l'emploi de la bilastine administrée en concomitance avec des médicaments pouvant allonger l'intervalle QT.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

La performance psychomotrice atteinte après la consommation concomitante d'alcool et de BLEXTEN™ était semblable à celle observée après la consommation d'alcool et d'un placebo (voir PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE/Pharmacodynamique chez l'humain/Pharmacodynamique psychomotrice).

Il faut faire particulièrement attention lorsqu'on administre des antihistaminiques, ce qui comprend BLEXTEN™, à des patients chez qui on soupçonne un risque accru de torsade de pointes pendant le traitement par un médicament qui allonge l'intervalle QTc (voir CONTRE-INDICATIONS, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

Interactions médicament-médicament

Kétoconazole et érythromycine :

L'administration concomitante de bilastine et de kétoconazole ou d'érythromycine a augmenté l'ASC de la bilastine de 2 fois, et la C_{max} de 2 à 3 fois. Ces changements peuvent s'expliquer par l'interaction avec les transporteurs d'efflux intestinaux étant donné que la bilastine est un substrat de la P-gp et qu'elle n'est pas métabolisée.

Lors d'une étude des tracés ECG, à répartition aléatoire, à double insu, contrôlée par placebo et un agent actif, à cinq permutations, menée auprès de 30 sujets adultes en bonne santé, la bilastine, administrée seule à raison de 20 mg/jour pendant quatre jours, a été associée au jour 4 à des différences moyennes positives statistiquement significatives par rapport au placebo de l'intervalle QTcF 1 heure et à 3 heures après l'administration, ainsi qu'à une différence moyenne maximale par rapport au placebo de 4,0 ms (IC à 90 % : 1,20 à 6,73) à 1 heure; quant à l'administration concomitante de bilastine à 20 mg/jour et de kétoconazole à 400 mg pendant quatre jours, elle a donné lieu au jour 4 à un allongement statistiquement significatif de l'intervalle QTcF à tous les temps d'analyse, de 0,5 à 12 heures inclusivement, la différence moyenne maximale par rapport au placebo étant de 10,0 ms (IC à 90 % : 6,49 à 13,43) à 1 heure. Les autres produits médicinaux qui sont des substrats ou des inhibiteurs de la P-gp, tels que la cyclosporine, peuvent également augmenter les concentrations plasmatiques de bilastine.

Diltiazem :

L'administration concomitante de BLEXTEN™ et de diltiazem à 60 mg a augmenté de 50 % la C_{max} de la bilastine. Cet effet peut s'expliquer par l'interaction avec les transporteurs d'efflux intestinaux, et ne semble pas affecter le profil d'innocuité de la bilastine.

Lorazépam :

La prise concomitante de BLEXTEN™ et de lorazépam à 3 mg pendant 8 jours n'a pas potentialisé les effets dépresseurs du lorazépam sur le SNC.

Médicaments qui allongent l'intervalle QTc :

La prise concomitante de BLEXTEN™ avec d'autres médicaments qui allongent l'intervalle QTc n'est pas recommandée.

Inhibiteurs de la glycoprotéine P :

Les taux plasmatiques de bilastine peuvent augmenter en présence d'inhibiteurs de la glycoprotéine P; la prise concomitante de ces médicaments avec la bilastine n'est pas recommandée. Les médicaments qui inhibent la glycoprotéine P incluent, sans en exclure d'autres, certains antifongiques azolés, les antibiotiques de la classe des macrolides, et les inhibiteurs de la protéase du VIH (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Médicaments qui causent une perte d'électrolytes :

La prise de BLEXTEN™ avec des médicaments pouvant causer un déséquilibre électrolytique n'est pas recommandée (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Interactions médicament-aliment

Les valeurs de la C_{max} , de l' ASC_{0-t} et de l' ASC_{0-inf} de la bilastine plasmatique étaient inférieures d'environ 33 %, 17 % et 18 %, respectivement, chez les sujets ayant pris BLEXTEN™ à la suite d'un petit-déjeuner riche en matières grasses, comparativement à ceux ayant pris BLEXTEN™ à jeun. Les valeurs de la C_{max} , de l' ASC_{0-t} et de l' ASC_{0-inf} de la bilastine plasmatique étaient inférieures d'environ 25 %, 26 % et 25 %, respectivement, chez les sujets ayant pris BLEXTEN™ après un petit-déjeuner faible en matières grasses, comparativement à ceux ayant pris la bilastine à jeun. Les essais cliniques de phase 3 ont été menés chez des sujets à jeun pour assurer une exposition clinique adéquate à la bilastine.

Jus de pamplemousse

La prise concomitante de BLEXTEN™ et de jus de pamplemousse a diminué la biodisponibilité de la bilastine d'environ 30 %. La prise concomitante de BLEXTEN™ avec d'autres jus de fruits peut également diminuer sa biodisponibilité. Le degré de diminution de la biodisponibilité peut varier selon les producteurs et les types de jus de fruits. Le mécanisme à l'origine de cette interaction consiste en une inhibition de l'OATP1A2, un transporteur d'influx dont la bilastine est un substrat. Les produits médicinaux qui sont des substrats ou des inhibiteurs de l'OATP1A2, tels que le ritonavir ou la rifampicine, peuvent également diminuer les concentrations plasmatiques de bilastine.

Interactions médicament-herbe médicinale

Aucune interaction avec des produits à base d'herbes médicinales n'a été étudiée.

Effets du médicament sur les essais de laboratoire

Aucune interaction avec les analyses de laboratoire n'a été observée.

Effets du médicament sur le style de vie

Une étude a été menée afin de comparer les effets de BLEXTEN™ et de la bilastine à 40 mg sur la faculté de conduire en temps réel avec ceux d'un placebo et de l'hydroxyzine à 50 mg. Après un jour ou une semaine de traitement, la bilastine n'a pas affecté la faculté de conduire de façon différente que le placebo. Cependant, on doit informer les patients que, très rarement, certaines personnes présentent une somnolence pouvant altérer leur capacité de conduire ou de faire fonctionner des machines.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

Insuffisance rénale

Aucun ajustement posologique n'est requis chez les sujets atteints d'insuffisance rénale.

Insuffisance hépatique

On ne dispose pas d'expérience clinique relativement aux sujets atteints d'insuffisance hépatique. Étant donné que la bilastine n'est pas métabolisée et qu'elle est principalement éliminée par voie rénale, l'insuffisance hépatique n'est pas censée augmenter l'exposition générale au médicament au-dessus de la marge d'innocuité. Par conséquent, aucun ajustement posologique n'est requis chez les sujets atteints d'insuffisance hépatique.

Gériatrie (> 65 ans)

Aucun ajustement posologique n'est recommandé chez les sujets de > 65 ans.

Posologie recommandée et modification posologique

Dose quotidienne recommandée :

<i>Rhinite allergique saisonnière</i>	≥ 12 ans	20 mg (1 comprimé) une fois par jour
<i>Urticaire spontanée chronique</i>	≥ 18 ans	20 mg (1 comprimé) une fois par jour

Dose quotidienne maximale :

La dose quotidienne maximale recommandée est de 20 mg (1 comprimé) et elle ne doit pas être dépassée.

Dose oubliée :

En cas d'oubli d'une dose, il faut prendre la dose suivante comme prévu et ne pas prendre de dose supplémentaire.

Administration :

Il faut avaler le comprimé de 20 mg de BLEXTEN™ une fois par jour avec de l'eau, à jeun, pour obtenir une exposition optimale à la bilastine. Le comprimé BLEXTEN™ doit être pris sans aliments ni jus de pamplemousse ou autre jus de fruits, car ces aliments peuvent diminuer l'effet de la bilastine. Il faut demander aux patients de prendre le comprimé et d'attendre une heure avant de consommer des aliments ou des jus de fruits ou, s'ils en ont déjà pris, d'attendre deux heures avant de prendre le comprimé.

SURDOSAGE

Les données concernant le surdosage aigu se limitent à l'expérience tirée des essais cliniques menés pendant la phase de mise au point de la bilastine. Après l'administration de bilastine à des doses de 10 à 11 fois supérieures à la dose thérapeutique [220 mg (dose unique); ou 200 mg/jour

pendant 7 jours] à des volontaires en bonne santé, la fréquence des effets indésirables survenus en cours de traitement était deux fois plus élevée qu'avec le placebo. Les effets indésirables rapportés le plus souvent étaient les étourdissements, les céphalées et les nausées.

Il est recommandé de surveiller l'électrocardiogramme en cas de surdosage (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacodynamique).

Dans le contexte de la pharmacovigilance, le surdosage a rarement été rapporté; tous les effets indésirables survenus concordent avec ceux notés pendant les essais cliniques.

En cas de surdosage, il est recommandé d'administrer un traitement symptomatique et de soutien. On ne connaît aucun antidote spécifique de la bilastine.

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

La bilastine est un antihistaminique; ses effets principaux sont médiés par l'inhibition sélective des récepteurs H₁ périphériques. L'activité antihistaminique de la bilastine a été étudiée dans divers modèles animaux et chez l'homme. Cet agent possède une affinité modérée à élevée à l'égard des récepteurs H₁ de l'histamine, et n'a aucune affinité pour les récepteurs muscariniques, sérotoninergiques, dopaminergiques et noradrénergiques. Il a été démontré que la bilastine faisait l'objet d'une distribution limitée dans le cerveau après administration par voie orale.

Pharmacodynamique

Des études menées chez des adultes en bonne santé ont permis de montrer que l'administration de bilastine à une dose de 20 mg inhibait les éruptions de papules œdémateuses provoquées par l'histamine pendant 24 heures, ainsi que les éruptions urticariennes de papules œdémateuses provoquées par le froid.

Lors d'une étude en chambre climatique, il a été démontré que le délai d'action de la bilastine était d'une heure après l'administration du traitement, et sa durée d'action de 26 heures.

Lors d'essais cliniques contrôlés, à raison de la dose recommandée de 20 mg une fois par jour, le profil d'innocuité de la bilastine sur le SNC était semblable à celui du placebo; la fréquence de la somnolence n'était pas statistiquement différente de celle obtenue avec le placebo. La bilastine administrée une fois par jour à des doses pouvant atteindre 40 mg n'a pas affecté la performance psychomotrice lors des essais cliniques, ni la faculté de conduire lors d'un test de conduite standard.

Électrophysiologie cardiaque : Une étude à répartition aléatoire, à double insu, contrôlée par placebo et un traitement actif, avec 5 permutations, a permis d'évaluer les effets électrocardiographiques de la bilastine auprès de 30 sujets adultes en bonne santé. La bilastine a été testée à raison d'une dose thérapeutique de 20 mg/jour, et d'une dose suprathérapeutique de 100 mg/jour, toutes deux administrées pendant quatre jours.

La bilastine à 20 mg/jour et à 100 mg/jour a été associée à un allongement de l'intervalle QTcF ($QTcF = QT/RR^{1/3}$) dépendant de la concentration. Au jour 4 du traitement à la dose thérapeutique de 20 mg/jour, on a observé des différences moyennes positives statistiquement significatives par rapport au placebo 1 heure et 3 heures après l'administration, avec une différence moyenne maximale par rapport au placebo de 4,0 ms (IC à 90 % : 1,20 à 6,73) à 1 heure.

Au jour 4 du traitement par la bilastine à la dose suprathérapeutique de 100 mg/jour, on a observé un allongement statistiquement significatif de l'intervalle QTcF à 5 moments consécutifs entre 0,5 et 3 heures après l'administration, avec une différence moyenne maximale par rapport au placebo de 6,0 ms (IC à 90 % : 2,59 à 9,48) à 2 heures (voir CONTRE-INDICATIONS, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, EFFETS INDÉSIRABLES, INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, SURDOSAGE).

L'administration de la bilastine à des doses de 20 mg/jour et de 100 mg/jour pendant quatre jours n'a pas affecté la durée du complexe QRS, l'intervalle PR ou la fréquence cardiaque.

Pharmacocinétique

La pharmacocinétique de la bilastine a été étudiée après l'administration d'une seule dose de 20 mg par voie orale à des volontaires en bonne santé. Le Tableau 2 présente les résultats de l'étude.

Tableau 2 Paramètres pharmacocinétiques de la bilastine après la prise d'une seule dose de 20 mg par voie orale (n = 12)

Paramètre	Moyenne ± écart-type
ASC _(0-t) (ng*h/mL)	993,99 ± 279,93
ASC _{0-∞} (ng*h/mL)	997,40 ± 279,81
Extrapolation ASC _{0-∞} (%)	0,37 ± 0,26
C _{max} (ng/mL)	219,67 ± 62,06
t _{max} (h) [#]	1,13 ± (0,75-3)
t _{1/2} (h)	5,47 ± 2,13
Ae (mg)	8,39 ± 4,70
Clr (L/h)	9,20 ± 7,35

: médiane et intervalle

Les données pharmacocinétiques obtenues auprès de 310 volontaires en bonne santé inscrits à plusieurs études de phase 1 ont été combinées au sein d'un modèle pharmacocinétique bicompartimental de population. La t_{1/2β} était de 14,53 h, l'ASC était de 1 104,97 ng.h/mL, la C_{max} était de 220,08 ng/mL, et la t_{max} de 1,29 h.

Absorption

La bilastine est rapidement absorbée après administration par voie orale; le délai avant l'atteinte de la concentration plasmatique maximale était d'environ 1,13 heure. Aucune accumulation du médicament n'a été observée chez les sujets traités par la bilastine à des doses comprises entre 20 et 100 mg par jour, après 14 jours. La biodisponibilité absolue de la bilastine est de 61 %.

Distribution

Des études *in vitro* et *in vivo* ont montré que la bilastine est un substrat de la P-gp (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES/Interactions médicament-médicament) et de l'OATP (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES/Interactions médicament-aliment). La bilastine ne semble pas être un substrat du transporteur BCRP ou des transporteurs rénaux OCT2, OAT1 et OAT3. D'après des études *in vitro*, la bilastine ne semble pas inhiber les transporteurs suivants dans la circulation générale : MRP2, BCRP, BSEP, OATP1B3, OATP2B1, OAT1, OAT3, OCT2 et NTCP. Une inhibition légère a été détectée dans le cas de la P-gp, de l'OATP2B1 et de l'OCT1, avec une CI₅₀ estimée à ≥ 300 μM, laquelle est nettement supérieure à la C_{max} plasmatique clinique calculée. Toutefois, d'après ces résultats, il est impossible d'écarter une inhibition par la bilastine des transporteurs présents dans la muqueuse intestinale, p. ex. la P-gp.

À des doses thérapeutiques, le taux de liaison de la bilastine aux protéines plasmatiques est de 84 à 90 %.

Métabolisme

La bilastine n'est pas métabolisée de façon significative chez l'humain (voir Excrétion). D'après

des études *in vitro* et *in vivo*, la bilastine n'est ni un inducteur ni un inhibiteur de l'activité des isoenzymes du CYP450. Des études utilisant des tissus hépatiques (microsomes et hépatocytes) d'origine humaine ont permis de démontrer que la bilastine à différentes doses interagissait peu, voire pas du tout, avec les isoenzymes du CYP.

Excrétion

D'après une étude de bilan massique menée auprès de volontaires en bonne santé ayant reçu une dose unique de 20 mg de bilastine marquée au ¹⁴C, près de 95 % de la dose administrée s'est retrouvée sous forme inchangée dans l'urine (28,3 %) et les selles (66,5 %). La demi-vie d'élimination moyenne calculée chez les volontaires en bonne santé, au moyen du modèle pharmacocinétique de population, était de 14,5 h.

Linéarité

La pharmacocinétique de la bilastine est linéaire dans l'intervalle des doses étudiées (5 à 220 mg) et présente une faible variabilité interindividuelle.

Populations particulières et états pathologiques

Pédiatrie (< 12 ans)

L'innocuité et l'efficacité de BLEXTEN™ n'ont pas été établies chez les enfants de moins de 12 ans.

Adolescents (12 ans à 17 ans)

On ne dispose d'aucune donnée pharmacocinétique chez l'adolescent (de 12 ans à 17 ans).

Gériatrie

L'innocuité et l'efficacité de BLEXTEN™ ont été démontrées chez un nombre limité de sujets de > 65 ans (n = 34) inscrits à des études cliniques contrôlées. Une autre étude ouverte a fourni des données sur l'innocuité chez 150 patients traités à cause d'une urticaire et/ou d'une rhinite allergique. Les paramètres pharmacocinétiques de BLEXTEN™ sont comparables entre les sujets en bonne santé de > 65 ans et les sujets plus jeunes; aucun ajustement posologique n'est jugé nécessaire chez cette population de patients.

Sexe

Aucune différence statistiquement significative liée au sexe n'a été observée pour ce qui est des paramètres pharmacocinétiques de la bilastine.

Insuffisance hépatique

On ne possède aucune donnée pharmacocinétique concernant les sujets atteints d'insuffisance hépatique. La bilastine n'est pas métabolisée de façon significative chez l'humain, et la majorité de la dose administrée est excrétée sous forme inchangée. Étant donné que les résultats de l'étude sur l'insuffisance rénale indiquent que la bilastine est principalement éliminée par voie rénale, l'excrétion biliaire devrait être minime. On ne s'attend pas à ce que des changements de la fonction hépatique affectent la pharmacocinétique de la bilastine de façon pertinente sur le plan clinique.

Insuffisance rénale

Une étude sur BLEXTEN™ a été effectuée auprès de 24 adultes hommes et femmes : 6 témoins en bonne santé et 18 sujets atteints d'insuffisance rénale *légère* (6), *modérée* (6) ou *grave* (6). Les concentrations plasmatiques moyennes de la bilastine chez les sujets atteints d'insuffisance rénale dépassaient généralement celles du groupe témoin pendant les 12 premières heures suivant l'administration. Chez les sujets atteints d'insuffisance rénale, les valeurs moyennes de l'ASC et de la C_{max} de la bilastine étaient plus élevées que chez les sujets en bonne santé. L'ASC_{0-∞} moyenne allait de 737,4 à 1 708,5 ng·h/mL chez les sujets en bonne santé et les sujets atteints d'insuffisance rénale grave, respectivement. La C_{max} moyenne allait de 144,0 à 271,1 ng/mL chez les sujets en bonne santé et ceux atteints d'insuffisance rénale modérée, respectivement. Il ne semblait pas y avoir de différences importantes quant à la T_{max} médiane ou aux constantes moyennes du taux d'élimination de la bilastine. La clairance rénale était la plus élevée chez les sujets en bonne santé (8,7 L/h), et la plus faible chez les sujets atteints d'insuffisance rénale grave (4,0 L/h). L'excrétion urinaire de la bilastine était essentiellement terminée à la fin de l'intervalle de prélèvement de 48 à 72 heures chez tous les sujets; les tracés de l'excrétion urinaire montrent des courbes du taux d'excrétion essentiellement parallèles entre les groupes.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Conditions d'entreposage recommandées : conserver à une température comprise entre 15 °C et 30 °C.

INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Formes pharmaceutiques

BLEXTEN™ (bilastine) en comprimés : 20 mg pour administration orale.

Composition

Les comprimés BLEXTEN™ sont de forme ovale (longueur : 10 mm; largeur : 5 mm), biconvexes, blancs, rainurés et dénués de fissures ou de défauts. Chaque comprimé contient 20 mg de l'ingrédient actif, la bilastine.

La ligne rainurée sert uniquement à faciliter le découpage du comprimé pour pouvoir l'avaler facilement, et non à le diviser en doses égales.

Ingrédients non médicinaux : cellulose microcristalline, glycolate d'amidon sodique, silice colloïdale anhydre et stéarate de magnésium.

Conditionnement

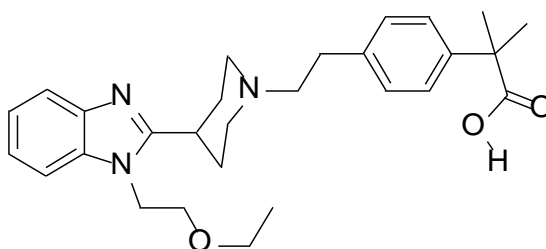
BLEXTEN™ est offert en plaquettes alvéolées contenant 2 ou 10 comprimés. Les boîtes contiennent 2, 10, 20, 30, 40 ou 50 comprimés. Tous les formats de boîtes ne sont pas forcément commercialisés.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Nom propre : Bilastine
Nom chimique : acide 2-[4-(2-(4-(1-(2-éthoxyéthyl)-1H-benzimidazol-2-yl)pipéridin-1-yl)éthyl)phényl]-2-méthylpropionique
ou
acide p-[2-[4-[1-(2-éthoxyéthyl)-2-benzimidazolyl]pipéridino]éthyl]- α -méthylhydratropique
Formule moléculaire : $C_{28}H_{37}N_3O_3$
Masse moléculaire : 463,61 g/mol



Formule développée :

Propriétés physicochimiques :

Aspect physique : Poudre cristalline blanche

Solubilité :

Pratiquement insoluble	Acétonitrile
Très légèrement soluble	Eau, tampon pH = 6, tampon pH = 4,5, tampon pH = 8, acétone et alcool isopropylique, glycérine
Légèrement soluble	NaOH à 0,01 N, éthanol, méthanol et diméthylsulfoxyde (DMSO), 1,2-propylène glycol
Peu soluble	Diméthylformamide (DMF), acide chlorhydrique (HCl) à 0,1 N et tampon pH = 3,5
Très soluble	Chloroforme, HCl à 1 N et NaOH à 1 N

Valeurs de pKa : $4,15 \pm 0,06$, d'après la spectrophotométrie à ultraviolets, et 4,18 par HPLC.

Hygroscopicité :

La bilastine n'est pas testée par hygroscopie à température ambiante ($25,1 \pm 0,1$ °C) et dans des conditions d'humidité relative (85 % d'HR).

ESSAIS CLINIQUES

Efficacité contre la rhinite allergique saisonnière

Aspects démographiques de l'étude et organisation de l'essai

L'efficacité clinique de BLEXTEN™ (bilastine en comprimés de 20 mg) a été évaluée pour le traitement de la rhinite allergique saisonnière (RAS) dans le cadre de trois essais cliniques à double insu, à répartition aléatoire, contrôlés par placebo et un traitement actif, en groupes parallèles (BILA 1003/RAE, BILA 1704/RAE et BILA 0802/RAE). Un total de 2 359 patients ont été affectés au hasard au traitement par la bilastine, à un placebo ou à un agent de comparaison actif (desloratadine à 5 mg et cétirizine à 10 mg).

Tableau 3 – Résumé des données démographiques sur les patients qui concerne les essais cliniques sur la rhinite allergique saisonnière

N° de l'essai	Organisation de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets d'étude (n = nombre)	Âge moyen (Tranche)	Sexe M/F
BILA 1003/RAE (Bachert <i>et al.</i> , 2009)	Double insu, répartition aléatoire, groupe parallèle contrôlé par placebo et un traitement actif	Bilastine à 20 mg Desloratadine à 5 mg Placebo Orale, une fois par jour pendant 14 jours	233 242 245 ITT Total : 720	30 (12-70)	121/112 126/116 118/127
BILA 1704/RAE (Kuna <i>et al.</i> , 2009)	Double insu, répartition aléatoire, groupe parallèle contrôlé par placebo et un traitement actif	Bilastine à 20 mg Cétirizine à 10 mg Placebo Orale, une fois par jour pendant 14 jours	226 227 225 ITT Total : 678	31 (12-69)	108/118 107/120 108/117
BILA 0802/RAE	Double insu, répartition aléatoire, groupe parallèle contrôlé par placebo et un traitement actif	Bilastine à 20 mg Bilastine à 40 mg Cétirizine à 10 mg Placebo Orale, une fois par jour pendant 14 jours	240 239 240 242 ITT Total : 961	35,1 (12-70)	101/139 85/154 86/154 83/159

Lors des études pivots de phase 3 sur la RAS, le principal critère d'évaluation de l'efficacité était la variation de l'aire sous la courbe (ASC) du score total des symptômes (STS) entre le début et la fin de l'étude (jour 14).

Le STS comprenait le score total des symptômes nasaux réflexif (STSNr) et le score total des symptômes non nasaux réflexif (STSNnr).

Le STSNr était obtenu par une évaluation réflexive effectuée deux fois par jour, le matin et le soir, de quatre symptômes nasaux : la rhinorrhée, la congestion nasale, les démangeaisons nasales et l'éternuement, au moyen d'une échelle à quatre points (0 [aucun] à 3 [grave]).

Le STSNr incluait quatre symptômes non nasaux : démangeaisons oculaires, larmoiement, rougeurs oculaires, démangeaisons aux oreilles et/ou au palais (ce dernier paramètre n'a été évalué que lors de l'étude BILA 1003/RAE); il a été évalué de manière similaire.

Dans le cadre d'une étude, les patients ont également noté ces symptômes de manière spontanée.

Les variations du STSNr, du STSNr, du STS et de la qualité de vie (QdV) par rapport aux valeurs initiales ont été évaluées en tant que paramètres secondaires.

Dans deux des essais (BILA 1003/RAE et BILA 1704/RAE), BLEXTEN™ a démontré une efficacité supérieure au placebo. Dans le troisième essai, BILA 0802/RAE, ni BLEXTEN™ ni le traitement actif témoin, la cétirizine, n'ont pu se distinguer du placebo. Par conséquent, les résultats de cette étude ne sont pas présentés ici.

Résultats d'étude

BILA 1003/RAE

Le principal critère d'évaluation de l'efficacité, soit la variation de l'ASC du STS entre le début et la fin de l'étude, était différent chez les patients traités par BLEXTEN™ et ceux sous placebo, et ce, de manière statistiquement significative (Tableau 4). Par ailleurs, il n'était pas différent du traitement de comparaison actif (résultats non présentés).

Tableau 4 Étude BILA 1003/RAE sur la RAS – Score total des symptômes – Aire sous la courbe (Population ITT)

	Placebo n = 245	BLEXTEN™ n = 233	Valeur p¹
Moyenne (É.-T.)	118,4 (62,7)	98,4 (58,1)	< 0,001
IC à 95 %	110,5 à 126,3	90,9 à 105,9	

¹ Test de Tukey.

Les scores des symptômes de chaque composante individuelle compris dans le groupe total de symptômes étaient aussi différents chez les patients traités par BLEXTEN™ par rapport à ceux sous placebo (Tableau 5).

Tableau 5 – Étude BILA 1003/RAE sur la RAS – Sommaire des principaux résultats secondaires (population ITT)

Variable – Variation moyenne (É.-T.) entre le début et le jour 14	Placebo n = 245	BLEXTEN™ n = 233	Différence par rapport au placebo	
			Estimation	IC à 95 %
STSNr	-2,3 (2,3)	-2,9 (2,2)	0,67	0,27 à 1,07
STSNNr	-1,3 (2,3)	-2,0 (2,1)	0,70	0,30 à 1,10
STS	-3,5 (4,2)	-4,9 (3,9)	1,35	0,62 à 2,08
Score total RQLQ	-1,3 (1,3)	-1,6 (1,2)	0,3	0,07 à 0,52

STS – Score total des symptômes; STSNr – Score total des symptômes nasaux réflexif; STSNNr – Score total des symptômes non nasaux réflexif; RQLQ – Questionnaire sur la qualité de vie liée à la rhinoconjonctivite.

Étude BILA 1704/RAE

Tableau 6 – Étude BILA 1704/RAE sur la RAS – Score total des symptômes – Aire sous la courbe (Population ITT)

	Placebo n = 225	BLEXTEN™ n = 226	Valeur p^1
Moyenne (É.-T.)	100,66 (51,71)	76,49 (47,85)	< 0,001
IC à 95 %	93,86 à 107,45	70,21 à 82,76	

¹ Test de Tukey.

Les scores des symptômes de chaque composante individuelle compris dans le groupe total de symptômes étaient aussi différents chez les patients traités par BLEXTEN™ par rapport à ceux sous placebo (Tableau 7).

Tableau 7 – Étude BILA 1704/RAE sur la RAS – Sommaire des principaux résultats secondaires (population ITT)

Variable liée au traitement	Placebo n = 225	BLEXTEN™ n = 226	Différence par rapport au placebo	
			Estimation	IC à 95 %
STSNr (variation moyenne par rapport au début)	-2,0 (2,5)	-3,1 (2,3)	1,15	0,70 à 1,59
STSNNr (variation moyenne par rapport au début)	-0,9 (1,9)	-1,6 (1,9)	0,73	0,38 à 1,08
STS (variation moyenne par rapport au début)	-2,9 (4,1)	-4,8 (3,8)	1,88	1,15 à 2,61

STS – Score total des symptômes; STSNr – Score total des symptômes nasaux réflexif; STSNNr – Score total des symptômes non nasaux réflexif.

Le délai d'action a été étudié au sein d'une unité d'exposition environnementale auprès de patients atteints de rhinite allergique ayant reçu une seule dose de BLEXTEN™. BLEXTEN™ s'est avéré avoir un délai d'action d'une heure après administration par voie orale.

Efficacité contre l'urticaire spontanée chronique

Aspects démographiques de l'étude et organisation de l'essai

L'efficacité de BLEXTEN™ a été évaluée pour le traitement de l'urticaire spontanée chronique dans le cadre de deux essais cliniques multicentriques, à répartition aléatoire, contrôlés par placebo, à double insu, d'une durée de 4 semaines, menés auprès d'adultes de 18 à 76 ans souffrant d'urticaire spontanée chronique. Les deux essais incluaient un essai de détermination de la dose d'une durée de 4 semaines (BILA 0601/UCI) et un essai d'évaluation de l'efficacité d'une seule dose d'une durée de 4 semaines (BILA 2006/UCI). Ces essais ont été menés auprès de 742 patients (229 hommes et 513 femmes). La plupart des patients (> 90 %) étaient de race blanche; leur âge moyen était de 41,5 ans. Un total de 339 patients ont reçu la bilastine (parmi ces patients, 230 ont reçu la bilastine à 20 mg une fois par jour), et 237 ont reçu un placebo.

Tableau 8 – Résumé des données démographiques sur les patients qui concerne les essais cliniques sur l'urticaire spontanée chronique

N° de l'essai	Organisation de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets d'étude (n = nombre)	Âge moyen (Tranche)	Sexe M/F
BILA 0601/UCI	Double insu, répartition aléatoire, détermination de la dose, contrôlé par placebo, groupe parallèle	Bilastine à 10 mg Bilastine à 20 mg Bilastine à 30 mg Placebo Orale, une fois par jour pendant 4 semaines	53 58 56 53 ITT Total = 219	43 (18-76)	15/33 13/25 9/28 8/21 PP Total* = 152
BILA 2006/UCI (Zuberbier <i>et al.</i> , 2010)	Double insu, répartition aléatoire, groupe parallèle, contrôlé par placebo et par la lévocétirizine	Bilastine à 20 mg **Lévocétirizine 5 mg Placebo Orale, une fois par jour pendant 4 semaines	172 163 181 ITT Total = 516	40 (18-75)	63/109 54/109 40/141

PP – Population de l'analyse selon le respect du protocole; ITT – Population de l'analyse selon l'intention de traiter

*La PP a été prédéfinie pour l'analyse principale de l'étude BILA0601/UCI.

**La lévocétirizine n'est pas approuvée au Canada pour le traitement de l'USC.

L'efficacité a été évaluée à partir des notes des patients concernant les symptômes urticariens réflexifs – intensité des démangeaisons, nombre de papules œdémateuses et taille maximale des papules œdémateuses – chacun étant évalué sur une échelle allant de 0 à 3. Le principal paramètre d'évaluation de l'efficacité était la variation par rapport au début de la moyenne du score total des symptômes (STS) entre le matin et le soir, lequel était défini par la somme du score d'intensité des démangeaisons, du score du nombre de papules œdémateuses et du score de la taille maximale des papules œdémateuses sur une période de traitement de 28 jours.

Résultats d'étude

BILA 0601/UCI

Tableau 9 – Étude BILA 601/UCI sur l'USC– Variation du score total des symptômes entre le début et le jour 28 (Population PP)

	Placebo n = 29	BLEXTEN™ n = 38	Valeur p¹
Moyenne (É.-T.)	-1,9 (2,8)	-4,1 (2,9)	0,003
IC à 95 %	-2,92 à -0,88	-5,02 à -3,18	

¹ Test *t*.

Les scores des symptômes de chaque composante individuelle compris dans le groupe total de symptômes étaient aussi différents chez les patients traités par BLEXTEN™ par rapport à ceux sous placebo (Tableau 10).

Tableau 10 – Étude BILA 0601/UCI sur l'USC – Sommaire des résultats secondaires (Population PP)

Variable – Variation moyenne (É.-T.) entre le début et le jour 28	Placebo n = 29	Bilastine 20 mg n = 38	Différence par rapport au placebo	
			Estimation	IC à 95 %
SID	-0,8 (1,1)	-1,5 (1,1)	0,7	0,17 à 1,23
SNPO	-0,6 (1,1)	-1,3 (1,1)	0,7	0,17 à 1,23
STMPO	-0,6 (1,1)	-1,2 (1,2)	0,6	0,04 à 1,15
ICG du chercheur [(intervalle médiane)]	9 (1-15)	3,5 (1-15)	---	---

SID : Score d'intensité des démangeaisons; SNPO : Score du nombre de papules œdémateuses; STMPO : Score de la taille maximale des papules œdémateuses; ICG : Impression clinique globale

BILA 2006/UCI

Tableau 11 – Étude BILA 2006/UCI sur l’USC – Variation par rapport au début du STS entre le matin et le soir sur une période de traitement de 28 jours (population ITT)

	Placebo n = 181	BLEXTEN™ n = 172	Valeur p¹
Moyenne (É.-T.)	-2,99 (2,16)	-4,23 (2,1)	< 0,001
IC à 95 %	-3,67 à -2,31	-4,89 à -3,57	

¹ Test de Tukey.

Les scores des symptômes de chaque composante individuelle compris dans le groupe total de symptômes étaient aussi différents chez les patients traités par BLEXTEN™ par rapport à ceux sous placebo (Tableau 12).

Tableau 12 – Étude BILA 2006/UCI sur l’USC – Sommaire des résultats secondaires (Population ITT)

Variable – Variation moyenne (É.-T.) entre le début et le jour 28	Placebo n = 181	Bilastine 20 mg n = 172	Différence par rapport au placebo	
			Estimation	IC à 95 %
SID	-1,01 (0,78)	-1,48 (0,73)	0,47	0,31 à 0,63
SNPO	-1,00 (0,74)	-1,37 (0,73)	0,37	0,22 à 0,52
STMPO	-0,97 (0,80)	-1,37 (0,83)	0,40	0,23 à 0,57
ICG du chercheur [(intervalle médiane)]	6 (1-13)	5 (1-9)	---	---

SID : Score d’intensité des démangeaisons; SNPO : Score du nombre de papules œdémateuses; STMPO : Score de la taille maximale des papules œdémateuses; ICG : Impression clinique globale

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Pharmacologie non clinique

Pharmacodynamique

La bilastine a montré des effets médiés par son antagonisme sélectif à l’égard des récepteurs H₁ *in vitro*, dans des organes isolés, ainsi qu’*in vivo* lors d’études pharmacologiques non cliniques. *In vitro*, la bilastine a déplacé la pyrilamine, qui est un antagoniste des récepteurs H₁, à partir du récepteur H₁ humain recombinant avec une valeur K_i de 64 nM (30 ng/mL). La bilastine n’a pas modifié les effets médiés par les récepteurs H₂ et H₃ dans des organes isolés à partir d’animaux à des concentrations de 100 µM et 30 µM, respectivement, et ne s’est pas liée aux récepteurs H₄ recombinants humains à une concentration de 10 µM. *In vivo*, dans des modèles animaux

d'anaphylaxie, une seule dose de bilastine administrée par voie orale a réduit de manière dépendante de la dose l'augmentation de la perméabilité capillaire provoquée par un allergène, avec des valeurs de DE₅₀ d'environ 6 mg/kg. La bilastine n'a montré aucune efficacité dans des modèles murins de réactions d'hypersensibilité de type III et IV.

Pharmacologie de l'innocuité

Les études non cliniques sur la pharmacologie de l'innocuité concernant la bilastine ont permis d'évaluer les effets du médicament sur les principaux organes et systèmes, l'appareil cardiovasculaire, l'appareil pulmonaire et le système nerveux central, mais aussi ses effets sur l'appareil gastro-intestinal. Dans deux études distinctes utilisant des cellules HEK 293 transfectées de manière stable, la bilastine a causé une inhibition dépendante de la concentration des courants de queue hERG; les valeurs de la CI₅₀ étaient de 6,5 µM et 17,17 µM, respectivement, d'après les concentrations nominales. Dans l'oreillette cardiaque isolée de cobayes, la bilastine à 100 µM n'a pas affecté l'intensité ou la fréquence des battements cardiaques. Chez des chiens conscients surveillés par téléométrie, la bilastine administrée une seule fois par voie orale à des doses de 10, 30 ou 100 mg/kg a causé un allongement de l'intervalle QTc dépendant de la dose à 30 et à 100 mg/kg, ainsi que des réductions de la tension artérielle systolique et diastolique à la dose élevée seulement. On a aussi observé une diminution de la fréquence cardiaque et un allongement de l'intervalle PR aux doses de 30 et 100 mg/kg. Lors d'une deuxième étude menée chez le chien, les mêmes doses n'ont eu aucun effet sur ces paramètres. Après l'administration d'une seule dose par voie orale, la bilastine n'a eu aucun effet ou des effets minimes sur le système nerveux central. Une dose orale de 1 000 mg/kg a augmenté la vigilance de façon transitoire chez le rat; une dose de 800 mg/kg a causé une diminution modérée de l'activité motrice chez la souris. La bilastine n'a pas affecté les paramètres respiratoires à des doses orales allant jusqu'à 1 000 mg/kg chez le rat. La bilastine n'a eu aucun effet sur la sécrétion gastrique après l'administration de 100 mg/kg par voie intraduodénale chez le rat, ni sur la motilité intestinale chez la souris après administration de doses allant jusqu'à 300 mg/kg par voie orale.

Pharmacocinétique préclinique

La bilastine est biodisponible par voie orale chez la souris, le rat, le lapin et le chien. La variabilité des concentrations plasmatiques est importante entre les animaux; certaines études faisant état de pics multiples après l'administration orale. Chez le rat, l'exposition après gavage semblait plus élevée chez les femelles que chez les mâles. Les études sur la distribution de bilastine marquée au ¹⁴C chez le rat indiquent une distribution périphérique limitée avec des concentrations de radioactivité maximales dans le foie et le rein. Chez des rats pigmentés, des taux détectables ont persisté dans l'œil et le tractus uvéal jusqu'à 14 jours, indiquant une liaison à la mélanine. Chez des rates gravides, on a noté un faible passage de la radioactivité à travers la barrière placentaire vers les tissus fœtaux. Les mécanismes à l'origine de ce phénomène n'ont pas été élucidés, mais le prétraitement des rates avec un inhibiteur puissant de la P-gp a augmenté l'exposition de façon significative. La liaison de la bilastine aux protéines plasmatiques était modérée; sa distribution était limitée aux globules rouges. La bilastine est peu métabolisée *in vitro* et *in vivo* chez l'animal. Après son administration par voie orale, la bilastine a été rapidement excrétée chez le rat et le chien; 7-12 % et 4-6 % de la dose ont été retrouvés dans l'urine chez le rat et le chien, respectivement; le reste a été retrouvé dans les fèces. Chez les

rats ayant subi une canulation des voies biliaires, 17 % de la dose administrée a été excrétée dans la bile.

TOXICOLOGIE

Toxicité d'une dose unique

La bilastine possède un faible degré de toxicité aiguë par voie orale, et on n'a noté aucun signe clinique ni mortalité après l'administration orale d'une seule dose de 2 000 mg/kg à des rats, et de 5 000 mg/kg à des souris. Après l'administration d'une seule dose par voie i.v., la bilastine a eu un effet létal à ≥ 60 mg/kg chez le rat, et à ≥ 30 mg/kg chez la souris. Chez le rat et la souris, la mortalité est survenue dans les 5 minutes suivant l'administration, et a été précédée de signes tels que des convulsions tonico-cloniques, la prostration et/ou la dyspnée. La dose non létale la plus faible était de 45 mg/kg chez le rat et de 20 mg/kg chez la souris. Les concentrations plasmatiques de bilastine ont été calculées après l'administration i.v. à des rats; à 50 mg/kg, les concentrations obtenues au premier temps d'échantillonnage (10 min après l'administration i.v.) étaient plus de 190 fois supérieures à la C_{\max} clinique à la dose maximale recommandée chez l'humain (DMRH).

Toxicité de doses répétées

Des études sur la toxicité de la bilastine causée par l'administration orale de doses répétées ont été effectuées chez la souris, le rat et le chien jusqu'aux semaines 13, 26 et 52, respectivement. La toxicité de la bilastine administrée chaque jour par voie i.v. pendant 4 semaines a été évaluée chez le rat et le chien.

L'administration orale de bilastine à des doses allant jusqu'à 2 000 mg/kg/jour chez la souris et le rat, et à une dose de 800 mg/kg/jour chez le chien, n'a entraîné aucun signe chez la souris et des signes cliniques transitoires chez le rat et le chien (salivation chez le rat; vomissements, salivation, selles molles/diarrhée et diminution de l'activité chez le chien). L'intervalle QTc était légèrement allongé chez le chien à la fin des 52 semaines d'administration orale d'une dose de 800 mg/kg/jour. Chez le rat et le chien, les changements cliniques pathologiques étaient généralement légers, ils survenaient aux doses élevées et étaient réversibles après 2 à 8 semaines sans administration. Des changements hépatiques et thyroïdiens ont été notés chez la souris et le rat, et ont été considérés comme des réponses adaptatives. Chez le chien, après l'administration d'une dose de 800 mg/kg pendant 52 semaines, on a noté une augmentation des anomalies morphologiques des spermatozoïdes épидидymaires; la motilité des spermatozoïdes était réduite chez un mâle. On n'a pas observé de changement histopathologique dans les testicules et la prostate lors de l'étude de 52 semaines sur le chien.

Après administration quotidienne par voie i.v. pendant 4 semaines de doses allant jusqu'à 50 mg/kg/jour chez le rat, on n'a pas noté de signes cliniques, mais 4 des 58 rats ayant reçu 50 mg/kg/jour sont morts. À une dose de 50 mg/kg/jour, on a noté une hypertrophie minimale à légère des tubules proximaux dans la région cortico-médullaire du rein. Tous les chiens ont survécu à l'administration i.v. de 60 mg/kg/jour pendant 4 semaines; on a noté une augmentation dépendante de la dose de la fréquence des tremblements et des claquements de la mâchoire à toutes les doses (≥ 30 mg/kg/jour); des vomissements ont été notés pendant et après l'administration des doses de 40 et 60 mg/kg/jour. À la dose de 60 mg/kg/jour, une gravité

accrue des thromboses veineuses a été observée au niveau et autour des points d'injection. Après administration i.v. chez le chien, on n'a pas noté d'effets sur les paramètres cardiovasculaires ni sur la morphologie ou la motilité des spermatozoïdes épидидymaires.

Les doses sans effets nocifs observables (DSENO) ont été déterminées pour toutes les observations lors des études sur les administrations par voie orale et i.v. À la DMRH, la marge de la C_{max} et de l'ASC cliniques est supérieure d'au moins 10 fois et, dans la plupart des observations, de plusieurs centaines de fois.

Génotoxicité

La bilastine ne s'est pas révélée mutagène à des concentrations allant jusqu'à 2 000 µg/plaque lors des épreuves de mutation bactérienne. Elle ne s'est pas révélée clastogène à des concentrations pouvant atteindre 500 µg/mL lors d'une recherche d'aberrations chromosomiques dans des lymphocytes humains. Lors du test du micronoyau *in vivo* chez la souris, des doses uniques de 2 000 mg/kg de bilastine administrée par voie orale n'ont pas causé de clastogénéité.

Carcinogénéité

Lors des études de carcinogénéité menées chez le rat et la souris, on n'a pas noté d'augmentation de la fréquence d'apparition de tumeurs à des doses de bilastine allant jusqu'à 2 000 mg/kg/jour chez la souris et 1 200 mg/kg/jour chez le rat, ayant été ajoutées à l'alimentation pendant un maximum de 104 semaines, moment auquel les ASC étaient > 100 fois plus élevées que les DMRH. Lors de l'étude de carcinogénéité menée chez le rat, une urolithiase a été notée chez les femelles ayant reçu 1 200 mg/kg/jour. À la DSENO de 700 mg/kg/jour pour cette observation, les ASC étaient > 200 fois supérieures aux valeurs cliniques obtenues avec la DMRH.

Effets toxiques sur la reproduction

Chez le rat, l'administration quotidienne de bilastine par voie orale avant et pendant l'accouplement, et au début de la gestation, n'a eu aucun effet sur la fertilité des femelles et des mâles, sur le nombre, la motilité et la morphologie des spermatozoïdes épидидymaires, ainsi que sur le développement embryonnaire précoce, à des doses pouvant atteindre 1 000 mg/kg/jour. L'administration quotidienne de bilastine à des doses pouvant atteindre 1 000 mg/kg/jour, par gavage oral, à des rates et à des lapines gravides, durant la période principale de l'organogénèse, n'a pas entraîné de toxicité embryofœtale ni maternelle chez le rat. À une dose toxique pour la mère chez les lapines (400 mg/kg/jour), les observations concordant avec un retard d'ossification du squelette fœtal étaient probablement liées à la réduction de la consommation alimentaire chez les mères, la DSENO ayant été établie à 110 mg/kg/jour. Lors d'une étude sur le développement périnatal et postnatal, la bilastine a été administrée par voie orale à des rates gravides (génération F0) à des doses de 75, 275 et 1 000 mg/kg/jour entre le 6^e jour de la gestation et le 21^e jour de la lactation. On n'a pas noté de signes cliniques chez les femelles traitées, ni d'effets sur la durée et l'indice d'accouplement ou de gestation; toutes les femelles ont mis bas, ont allaité et se sont occupées normalement des ratons. À la dose élevée, on a noté une légère réduction du poids corporel et du gain de poids pendant la lactation; une femelle a subi une perte de 100 % après implantation. L'administration de bilastine aux mères n'a pas eu d'effet sur le développement, la fonction sensorielle et le développement moteur des ratons (génération F1). Le traitement des mères n'a eu aucun effet sur la capacité reproductive des ratons, ni sur celle de leur progéniture.

(génération F2). La DSENO de la génération F0 était de 275 mg/kg/jour; la DSENO de la génération F1 était de 1 000 mg/kg/jour. Les DSENO de tous les paramètres reproducteurs du rat et du lapin étaient associées à des ASC > 50 fois plus élevées que l'exposition clinique à la DMRH.

RÉFÉRENCES

- Bachert C, Kuna P, Sanquer F, Ivan P, Dimitrov V, Gorina MM, *et al.* Comparison of the efficacy and safety of bilastine 20 mg vs desloratadine 5 mg in seasonal allergic rhinitis patients. *Allergy*. 2009;64(1):158-65.
- Graff C, Struijk JJ, Kanters JK, Andersen MP, Toft E, Tyl B. Effects of Bilastine on T-wave Morphology and the QTc Interval: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Thorough QTc Study. *Clin Drug Investig*. 2012;32(5):339-351.
- Krause K, Spohr A, Zuberbier T, Church MK, Maurer M. Up-dosing with bilastine results in improved effectiveness in cold contact urticaria. *Allergy*. 2013;68(7):921-928.
- Kuna P, Bachert C, Nowacki Z, van Cauwenberge P, Agache I, Fouquert L, *et al.* Bilastine International Working Group. Efficacy and safety of bilastine 20 mg compared with cetirizine 10 mg and placebo for the symptomatic treatment of seasonal allergic rhinitis: a randomized, double-blind, parallel-group study. *Clin Exp Allergy*. 2009;39(9):1338-47.
- Tyl B, Kabbaj M, Azzam S, Sologuren A, Valiente R, Reinbolt E, *et al.* Lack of Significant Effect of Bilastine Administered at Therapeutic and Supratherapeutic Doses and Concomitantly With Ketoconazole on Ventricular Repolarization: Results of a Thorough QT Study (TQTS) With QT-Concentration Analysis. *J Clin Pharmacol*. 2012;52(6):893-903.
- Zuberbier T, Oanta A, Bogacka E, Medina I, Wesel F, Uhl P, *et al.* The Bilastine International Working Group. Comparison of the efficacy and safety of bilastine 20 mg vs levocetirizine 5 mg for the treatment of chronic idiopathic urticaria: a multi-centre, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Allergy*. 2010;65(4):516-528.

LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LES MÉDICAMENTS

BLEXTEN™ **Comprimés de bilastine**

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre BLEXTEN™ et à chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout. Parlez de votre état médical et de votre traitement à votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de BLEXTEN™.

Pourquoi BLEXTEN™ est-il utilisé?

BLEXTEN™ est utilisé pour le soulagement des symptômes de :

- **La rhinite allergique saisonnière** : Rhume des foins (éternuements, démangeaisons nasales, écoulement nasal, congestion nasale, yeux rouges et larmoyants) chez les patients de 12 ans et plus.
- **L'urticaire spontanée chronique** : Urticaire et démangeaisons chez les patients de 18 ans et plus.

Comment BLEXTEN™ agit-il?

BLEXTEN™ est un antihistaminique – il bloque l'action de l'histamine et soulage les symptômes du rhume des foins, les démangeaisons et l'urticaire.

Quels sont les ingrédients de BLEXTEN™?

Ingrédient médicamenteux : bilastine.

Ingrédients non médicamenteux : cellulose microcristalline, glycolate d'amidon sodique, silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium.

BLEXTEN™ est offert sous les formes posologiques qui suivent :

Comprimés : 20 mg

Ne prenez pas BLEXTEN™ si :

- Vous êtes allergique (hypersensible) à la bilastine ou à l'un des autres ingrédients de BLEXTEN™.
- Vous avez déjà eu des battements cardiaques irréguliers.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre BLEXTEN™, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament.

Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment :

- Des problèmes de reins.
- Des problèmes cardiaques ou des antécédents familiaux de problèmes cardiaques.

- Vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir.
- Vous allaitez.

Autres mises en garde à connaître :

Conduite d'un véhicule et utilisation de machines

Pendant le traitement par BLEXTEN™, il se peut que vous ressentiez de la fatigue, ce qui peut affecter votre capacité à conduire ou à faire fonctionner des machines. Si vous vous sentez fatigué, ne conduisez pas et ne faites pas fonctionner de machines.

BLEXTEN™ ne convient pas aux enfants de moins de 12 ans.

Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez : médicaments; vitamines; minéraux; suppléments naturels; produits alternatifs; etc.

Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec BLEXTEN™ :

- le kétoconazole (utilisé pour traiter des infections fongiques)
- l'érythromycine et la rifampicine (utilisées pour traiter des infections bactériennes)
- le diltiazem (utilisé pour traiter des problèmes cardiaques)
- la cyclosporine (utilisée pour affaiblir le système immunitaire)
- le ritonavir (utilisé pour traiter le VIH/sida)
- le jus de pamplemousse et d'autres jus de fruits

Comment prendre BLEXTEN™ :

- Avaler le comprimé avec de l'eau.
- Prendre BLEXTEN™ à jeun, une heure avant de manger ou de boire, ou deux heures après. La consommation d'aliments et de jus de fruits diminuera la quantité de médicament disponible pour traiter vos symptômes.
- Ne prenez pas plus de BLEXTEN™ que la quantité prescrite par votre professionnel de la santé. Si vos symptômes ne s'améliorent pas, consultez votre professionnel de la santé.

Dose habituelle :

Rhinite allergique saisonnière (patients de 12 ans et plus) : Un comprimé (20 mg) une fois par jour.

Urticaire spontanée chronique (patients de 18 ans et plus) : Un comprimé (20 mg) une fois par jour.

Surdosage :

Si vous croyez avoir pris trop de BLEXTEN™, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même si vous ne présentez pas de symptômes.

Dose oubliée :

Si vous oubliez de prendre votre dose à temps, prenez-la dès que possible puis continuez de suivre l'horaire habituel de prise du médicament. Ne prenez pas deux doses en même temps pour compenser la dose oubliée.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à BLEXTEN™?

En prenant BLEXTEN™, vous pourriez ressentir d'autres effets secondaires que ceux qui figurent sur cette liste. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires peuvent comprendre :

- Maux de tête
- Somnolence
- Étourdissements
- Douleur au ventre

BLEXTEN™ peut entraîner des résultats anormaux aux épreuves de laboratoire. Votre professionnel de la santé décidera quand effectuer des analyses de sang et interprétera les résultats.

Effets secondaires graves et mesure à prendre			
Symptôme ou effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
	Si l'effet est sévère uniquement	Dans tous les cas	
<u>RARE</u> Problèmes cardiaques : accélération ou ralentissement du cœur, sueurs froides, sensation d'un évanouissement imminent, perception des battements de votre cœur, étourdissements, nausées, essoufflements			√

En cas de symptôme ou de malaise pénible non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'un malaise vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Signalement des effets secondaires

Vous pouvez contribuer à l'amélioration de l'utilisation sécuritaire des produits de santé pour les Canadiens en signalant tout effet secondaire grave ou imprévu à Santé Canada. Votre déclaration peut nous permettre d'identifier des nouveaux effets secondaires et de changer les renseignements liés à l'innocuité des produits.

3 façons de signaler :

- Faire une déclaration en ligne au MedEffet (<http://hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/index-fra.php>)
- Téléphoner au numéro sans frais 1-866-234-2345;
- Envoyer un formulaire de déclaration des effets secondaires du consommateur par télécopieur ou par la poste :
 - Numéro de télécopieur sans frais 1-866-678-6789
 - Adresse postale : Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice de l'adresse : 0701E
Ottawa (Ontario)
K1A 0K9

Des étiquettes d'adresse prépayées et le formulaire sont disponibles au MedEffet.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Conservation :

Conservez-le médicament à une température comprise entre 15 et 30 °C.

N'utilisez pas BLEXTEN™ après la date de péremption indiquée sur la boîte et les plaquettes alvéolées, juste après EXP. Cette date correspond au dernier jour du mois indiqué.

Les médicaments ne devraient pas être jetés dans les eaux d'égout ou avec les ordures ménagères. Consultez votre pharmacien sur la façon d'éliminer adéquatement les médicaments dont vous n'avez plus besoin. Ces mesures aideront à protéger l'environnement.

Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour en savoir davantage au sujet de BLEXTEN™ :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Lisez la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements pour les patients sur les médicaments. Ce document est publié sur le site Web de Santé Canada (<http://hc-sc.gc.ca/index-fra.php>); le site Web du fabricant, aralez.com, ou en téléphonant au 1-866-391-4503.

Le présent dépliant a été rédigé par Aralez Pharmaceuticals Trading DAC.

Dernière révision : 20 AVRIL 2016