

## RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

### 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Bellozal 6 mg/ml collyre en solution

### 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

1 ml de solution contient 6 mg de bilastine.

Chaque goutte contient 0,2 mg de bilastine.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

### 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Collyre en solution.

Solution limpide et incolore.

### 4. DONNEES CLINIQUES

#### 4.1 Indications thérapeutiques

Traitement des signes et symptômes oculaires de la conjonctivite allergique saisonnière et perannuelle. Bellozal est indiqué chez les adultes et la population pédiatrique âgée de 2 ans et plus.

#### 4.2 Posologie et mode d'administration

##### Posologie

La dose quotidienne recommandée chez l'adulte et la population pédiatrique âgée de 2 ans et plus est une goutte une fois par jour dans l'œil ou les yeux touchés.

##### Durée du traitement

L'amélioration des signes et des symptômes en réponse au traitement par Bellozal est généralement évidente en quelques jours, mais un traitement plus long, jusqu'à 8 semaines, est parfois nécessaire. Une fois l'amélioration symptomatique établie, le traitement doit être poursuivi aussi longtemps que nécessaire pour maintenir l'amélioration. La thérapie ne doit pas être utilisée pendant plus de 8 semaines sans consulter un médecin.

##### *Populations spécifiques*

##### Patients âgés

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

##### Insuffisance hépatique et rénale

La bilastine sous forme de collyre n'a pas été étudiée chez les patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique. Cependant, aucun ajustement posologique ne devrait être nécessaire en cas d'insuffisance hépatique ou rénale (voir rubrique 5.2).

##### *Population pédiatrique*

La sécurité et l'efficacité de la bilastine en collyre chez les enfants de moins de 2 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

##### Mode d'administration

Usage ophtalmique.

L'extrémité de l'embout doit être essuyée à l'aide d'un tissu propre après utilisation pour éliminer tout liquide résiduel.

### **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**

La bilastine est un agent antiallergique/antihistaminique et, bien qu'administrée par voie topique, elle fait l'objet d'une absorption systémique. En cas de réactions graves ou d'hypersensibilité, le traitement doit être arrêté.

Après avoir administré le collyre antiallergique Bellozal dans le cul-de-sac conjonctival, l'acuité visuelle peut se détériorer pendant quelques minutes en raison de la formation de stries.

#### *Réactions au site d'administration :*

Si des événements indésirables au site d'administration, tels qu'une irritation, une douleur ou une rougeur oculaire ou une modification de la vision, se produisent ou si l'état du patient s'aggrave, l'arrêt du traitement doit être envisagé.

#### Population pédiatrique

L'efficacité et la sécurité de la bilastine en collyre chez les enfants de moins de 2 ans n'ayant pas été établies, ce médicament ne doit pas être utilisé dans ce groupe d'âge (voir section 5.1).

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

Aucune étude d'interaction avec d'autres médicaments n'a été réalisée. Compte tenu de la faible exposition systémique à la bilastine après administration oculaire, aucune interaction cliniquement significative avec d'autres médicaments n'est attendue.

En cas de traitement concomitant avec d'autres médicaments oculaires topiques, un intervalle de 5 minutes doit être respecté entre les applications successives. Les pommades oculaires doivent être administrées en dernier.

#### Lentilles de contact :

La compatibilité physique avec les lentilles de contact a été démontrée *in vitro*. Les patients peuvent continuer à utiliser des lentilles de contact pendant le traitement par ce médicament.

### **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

#### Grossesse

Il n'existe pas de données ou il existe des données limitées sur l'utilisation orale ou oculaire de la bilastine chez la femme enceinte.

La toxicité sur la reproduction chez les animaux n'a été observée qu'à des expositions orales plus de 1000 fois supérieures aux niveaux humains après administration oculaire (voir section 5.3).

Aucun effet pendant la grossesse n'est attendu dans la mesure où l'exposition systémique à la bilastine après administration oculaire est négligeable. Bellozal collyre en solution peut être utilisé pendant la grossesse.

#### Allaitement

L'excrétion de la bilastine dans le lait n'a pas été étudiée chez l'être humain. Compte tenu de la faible absorption systémique de la bilastine après administration oculaire (voir rubrique 5.2), aucun effet sur le nouveau-né/nourrisson allaité n'est attendu après administration oculaire chez l'homme. Bellozal collyre en solution peut être utilisé pendant l'allaitement.

#### Fertilité

Aucune altération de la fertilité n'a été observée chez le rat (voir rubrique 5.3). Concernant la fertilité humaine, aucun effet n'est attendu car l'exposition systémique à la bilastine après administration oculaire est négligeable (voir rubrique 5.2).

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

Une vision trouble temporaire ou d'autres troubles de la vision peuvent affecter l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines. En cas de vision trouble après instillation, il doit être conseillé au patient d'attendre que sa vision soit nette avant de conduire un véhicule ou d'utiliser des machines.

#### 4.8 Effets indésirables

##### Résumé du profil de sécurité chez les patients adultes

Dans les études cliniques impliquant la bilastine 6 mg/mL en collyre en solution, 682 patients ont reçu une dose par jour sur une durée allant jusqu'à 8 semaines. Il est attendu qu'environ 9,7 % des patients présentent des effets indésirables associés à l'utilisation de la bilastine 6 mg/mL en collyre en solution. Aucun événement indésirable grave ou sévère n'a été signalé.

##### Liste des effets indésirables chez l'adulte

Les effets indésirables suivants ont été rapportés au cours des études cliniques et sont classés selon la convention suivante :

- Très fréquents ( $\geq 1/10$ )
- Fréquents ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ )
- Peu fréquents ( $\geq 1/1\ 000$  à  $< 1/100$ )
- Rares ( $\geq 1/10\ 000$  à  $< 1/1\ 000$ )
- Très rares ( $< 1/10\ 000$ )
- Fréquence indéterminée (ne peut être estimée à partir des données disponibles)

Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

	<b>Peu fréquents</b>
<b>Affections du système nerveux</b>	Dysgueusie, céphalée
<b>Affections oculaires</b>	Sécheresse oculaire Sécrétions oculaires Irritation oculaire Augmentation de la sécrétion lacrymale Gêne oculaire

Dans le cadre de l'expérience post-commercialisation avec les formulations orales de bilastine, des réactions d'hypersensibilité ont été observées à une fréquence indéterminée.

##### Résumé du profil de sécurité dans la population pédiatrique

Dans une étude clinique de sécurité pédiatrique portant sur la bilastine 6 mg/mL collyre en solution, 59 patients (42 sous bilastine et 17 sous placebo) âgés de 2 à moins de 18 ans ont reçu une dose par jour pendant une période allant jusqu'à 8 semaines. Le pourcentage de patients ayant signalé des événements indésirables au cours de la période de traitement de 8 semaines avec la bilastine 6 mg/mL collyre en solution était comparable à celui des patients recevant le placebo (23,8 % contre 23,5 %, respectivement), également en termes d'événements indésirables oculaires (16,7 % contre 17,6 %, respectivement).

Le pourcentage de patients traités par bilastine 6 mg/mL collyre en solution ayant présenté des effets indésirables était de 0 %. Aucun effet indésirable grave ou sévère n'a été signalé.

La sécurité de la bilastine en collyre chez les enfants de moins de 2 ans n'a pas été établie.

### Déclaration des effets indésirables suspectés

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

#### Belgique

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

www.afmps.be

Division Vigilance:

Site internet: [www.notifieruneffetindesirable.be](http://www.notifieruneffetindesirable.be)

e-mail: [adr@fagg-afmps.be](mailto:adr@fagg-afmps.be)

#### Luxembourg

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé

Site internet : [www.guichet.lu/pharmacovigilance](http://www.guichet.lu/pharmacovigilance)

## **4.9 Surdosage**

Aucune réaction spécifique après un surdosage oculaire n'est connue; aucune réaction de surdosage n'est attendue, car un excès de liquide s'écoulera rapidement de l'œil.

Dans les essais cliniques de phase I portant sur des formulations orales, des doses allant jusqu'à 11 fois (dose unique) et jusqu'à 10 fois (doses multiples) la dose orale humaine recommandée ont été testées, sans la survenue de problèmes de sécurité.

## **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : Médicaments ophtalmologiques ; décongestionnants et antiallergiques  
Code ATC : S01GX13

#### Mécanisme d'action

La bilastine est un antihistaminique de deuxième génération, non sédatif, d'action prolongée, exerçant un effet antagoniste sélectif sur les récepteurs H1 périphériques et dénué d'affinité apparente pour les récepteurs muscariniques. La bilastine antagonise l'histamine, stabilise les mastocytes et prévient la production, induite par l'histamine, de cytokines inflammatoires par les cellules épithéliales conjonctivales humaines. Elle prévient ainsi le prurit, la vasodilatation et la fuite vasculaire qui entraînent une rougeur oculaire, un chémosis et une blépharite.

#### Efficacité et sécurité clinique

L'efficacité et la sécurité de la bilastine 6 mg/mL en collyre en solution ont été démontrées dans une étude de phase III, multicentrique, randomisée, en double aveugle, en groupes parallèles et contrôlée contre placebo et traitement actif, qui a été menée auprès de 228 sujets en utilisant un test de provocation conjonctival (TPC). Le critère d'évaluation principal était défini comme le prurit oculaire évalué par le sujet à 3, 5 et 7 minutes après le TPC réalisé 16 heures après le traitement (Jour 1) et 15 minutes après le traitement (Jour 8). Les différences de traitement pour la bilastine 6 mg/mL en collyre en solution étaient statistiquement significatives ( $p < 0,05$ ) aux deux visites de traitement (Jour 1 et Jour 8) pour le prurit oculaire par rapport au placebo. La différence entre les effets moyens des traitements (estimés par la méthode des moindres carrés) sur une échelle à 5 points du prurit oculaire à tous les temps données ou / sur tous les repères chronologiques était de -1,167 (15 minutes après le traitement) et -0,710 (16 heures après le traitement).

Pour le principal critère d'évaluation secondaire de l'efficacité, à savoir la rougeur conjonctivale, les différences de traitement étaient statistiquement significatives ( $p < 0,05$ ) pour la bilastine 6 mg/mL en

collyre en solution par rapport au placebo pour tous les repères chronologiques après le TPC effectué au Jour 8 (15 minutes après le traitement).

Par la suite, dans une étude de phase III, multicentrique, randomisée, en double aveugle, en groupes parallèles, contrôlée contre placebo et visant à évaluer la sécurité, la tolérance et l'efficacité de la bilastine 6 mg/mL en collyre en solution, le produit s'est avéré bien toléré et efficace lorsqu'il était utilisé pendant une période maximale de 8 semaines chez 218 patients adultes. Dans cette étude, le nombre d'événements indésirables oculaires considérés comme liés au traitement était faible, avec 7 événements indésirables chez 6 patients (0,6 %) dans le groupe bilastine et 5 événements indésirables chez 5 patients (4,3 %) dans le groupe placebo.

De plus, la sécurité, la tolérabilité, en tant que critères d'évaluation principaux, et l'efficacité, parmi les critères d'évaluation secondaires, de la bilastine 6 mg/mL collyre en solution ont été étudiées dans le cadre d'un essai clinique de phase III, en double aveugle, randomisé, contrôlé par placebo, en groupes parallèles, mené auprès de 59 patients âgés de 2 à moins de 18 ans atteints de conjonctivite allergique saisonnière (CAS) ou conjonctivite allergique perannuelle (CAP) sur une période de traitement de 8 semaines. Dans cette étude, la bilastine 6 mg/mL collyre en solution a démontré un profil de sécurité similaire à celui du placebo et identique à celui observé chez les adultes, sans que son utilisation ne démontre de nouveaux problèmes en matière de sécurité.

### Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec ce médicament dans la population pédiatrique de la naissance jusqu'à l'âge de moins de 2 ans dans le traitement de la conjonctivite allergique (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

## **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

Les propriétés pharmacocinétiques de la bilastine ont été étudiées de manière approfondie avec la formulation orale. Dans une étude de phase I, douze sujets sains ont reçu une goutte par jour dans chaque œil (0,42 mg/jour) pendant 5 jours afin d'évaluer les propriétés pharmacocinétiques de la bilastine 6 mg/mL en collyre en solution.

### Absorption

Après administration oculaire, la bilastine est rapidement absorbée dans la circulation sanguine. À l'état d'équilibre, la bilastine a atteint des concentrations sanguines maximales de 2,7 ng/ml dans les 2,52 heures suivant l'administration, c'est-à-dire environ 1,5 % de la C<sub>max</sub> à l'état d'équilibre pour les comprimés de 20 mg de bilastine.

### Distribution

La bilastine est liée à 84 à 90 % aux protéines plasmatiques chez l'être humain pour la fourchette de concentrations allant de 0,2 µg/ml à 1 µg/ml, qui inclut les concentrations plasmatiques observées aux doses thérapeutiques après administration orale de comprimés de bilastine. Le volume central apparent de distribution (V<sub>c</sub>/F) était de 59,2 l et le volume périphérique apparent de distribution (V<sub>p</sub>/F) était de 30,2 l.

### Biotransformation

Un métabolisme faible ou inexistant a été observé *in vitro* et *in vivo* pour la bilastine après administration orale. Dans les études *in vitro*, la bilastine n'a ni induit ni inhibé l'activité des isoenzymes du CYP450. Aucune inhibition ou induction des enzymes hépatiques par la bilastine n'a été détectée.

### Élimination

Après administration d'une dose orale unique de 20 mg de bilastine marquée au <sup>14</sup>C chez des volontaires sains adultes dans le cadre d'une étude de bilan de masse, environ 95 % de la dose ont été retrouvés dans les urines (28,3 %) et les excréments (66,5 %) sous forme inchangée, confirmant que la bilastine n'est pas significativement métabolisée chez l'être humain. La demi-vie d'élimination moyenne calculée chez les volontaires sains était de 14,5 heures, tandis qu'elle était de 7,88 h après administration oculaire.

### Linéarité

La bilastine présente une pharmacocinétique linéaire dans l'intervalle de doses étudié (5 à 220 mg en application orale), avec une faible variabilité interindividuelle.

### Insuffisants rénaux

Une étude a été menée pour déterminer la pharmacocinétique de la bilastine (administration orale, comprimés de 20 mg) chez des sujets atteints d'insuffisance rénale et pour déterminer si un ajustement posologique pourrait être nécessaire chez ces patients. Sur la base des résultats de cette étude, on peut conclure que la même dose de bilastine orale et le même intervalle d'administration peuvent être utilisés de manière sûre et efficace chez tous les patients indépendamment de leur DFG. Par conséquent, aucune nécessité d'un ajustement posologique ni aucun problème de sécurité chez les patients atteints d'insuffisance rénale prenant de la bilastine ne sont attendus avec les comprimés de 20 mg et encore moins avec la solution ophtalmique, car les concentrations plasmatiques sont beaucoup plus faibles.

### Insuffisants hépatiques

Aucune donnée pharmacocinétique n'est disponible chez les sujets atteints d'insuffisance hépatique. Chez l'être humain, la bilastine n'est pas métabolisée. Les résultats de l'étude réalisée auprès de patients atteints d'insuffisance rénale ayant montré que la bilastine est principalement éliminée par voie rénale, son excrétion biliaire ne devrait contribuer que marginalement à son élimination. Par conséquent, les modifications de la fonction hépatique ne devraient pas avoir un retentissement cliniquement significatif sur la pharmacocinétique de la bilastine.

### Sujets âgés

On ne dispose que de données pharmacocinétiques limitées issues d'études de phase II et de phase III portant sur la forme posologique orale de bilastine (comprimés de 20 mg) chez des sujets de plus de 65 ans. Aucune différence statistiquement significative n'a été observée en ce qui concerne la pharmacocinétique de la bilastine chez les patients âgés de plus de 65 ans par rapport à la population adulte âgée de 18 à 35 ans.

## **5.3 Données de sécurité préclinique**

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

Dans les études de toxicité sur la reproduction, aucun effet sur la fertilité des mâles et des femelles n'a été détecté à des doses orales allant jusqu'à 1 000 mg/kg de poids corporel chez le rat. Dans les études de développement embryo-fœtal avec administration orale de bilastine, une légère augmentation des pertes pré- et post-implantation chez le rat ainsi qu'une ossification retardée et de croissance chez le lapin n'ont été observés qu'à une dose plus de 1000 fois supérieure à l'exposition humaine à la dose oculaire recommandée.

Dans une étude sur la lactation, 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 correspondaient à environ la moitié de celles présentes dans le plasma maternel. Compte tenu de ces données, ainsi que de la faible absorption systémique de la bilastine après administration oculaire (voir rubrique 5.2), on peut donc s'attendre à des niveaux plus faibles de bilastine dans le lait maternel humain.

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

Hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrine

Méthylcellulose

Hyaluronate de sodium

Glycérol (E 422)

Hydroxyde de sodium 1 N (pour l'ajustement du pH)

Eau pour préparations injectables

## **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

## **6.3 Durée de conservation**

3 ans.

Après première ouverture du flacon : 2 mois sans conditions particulières de conservation.

## **6.4 Précautions particulières de conservation**

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

Pour les conditions de conservation du médicament après première ouverture, voir la rubrique 6.3.

## **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Flacon multidose en PEBD blanc (5 ml de solution sans conservateur dans un récipient de 7,6 ml) et embout blanc en PEHD et un bouchon inviolable.

Présentations : 1 flacon de 5 ml.

## **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 S.A.

1, Avenue de La Gare L-1611 Luxembourg

Luxembourg

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

Belgique

BE660446

Luxembourg

Numéro d'autorisation de mise sur le marché: 2023020069

Numéro national: 0941999

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

Date de première autorisation : 12 août 2022

## **10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

03/2025

Date d'approbation du texte : 05/2025