

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Bellozal 20 mg orodispergeerbare tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke orodispergeerbare tablet bevat 20 mg bilastine.

Hulpstof met bekend effect: elke orodispergeerbare tablet bevat 0,0030 mg ethanol.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1

3. FARMACEUTISCHE VORM

Orodispergeerbare tablet.

Witte, ronde, vlakke tabletten met “20” gegraveerd op één zijde en een diameter van 8 mm.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Symptomatische behandeling van allergische rhinoconjunctivitis (seizoensgebonden en niet-seizoensgebonden) en urticaria.

Bellozal is geïndiceerd bij volwassenen en adolescenten (12 jaar en ouder).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen en adolescenten (12 jaar en ouder)

Eenmaal daags 20 mg bilastine ter verlichting van de symptomen van allergische rhinoconjunctivitis (seizoensgebonden en niet-seizoensgebonden allergische rinitis) en urticaria. De tablet dient een uur voor of twee uur na inname van voedsel of vruchtensap te worden ingenomen (zie rubriek 4.5).

Duur van de behandeling

Bij allergische rhinoconjunctivitis moet de duur van de behandeling beperkt worden tot de periode van blootstelling aan allergenen. Bij seizoensgebonden allergische rinitis kan de behandeling onderbroken worden na het verdwijnen van de symptomen en heropgestart worden wanneer de symptomen terugkomen. Bij niet-seizoensgebonden allergische rinitis kan onafgebroken behandeling aan de patiënten voorgesteld worden gedurende periodes van blootstelling aan de allergenen. Bij urticaria hangt de duur van de behandeling af van het type, de duur en het verloop van de klachten.

Bijzondere populaties

Oudere personen

Er zijn geen doseringsaanpassingen nodig bij oudere patiënten (zie rubrieken 5.1 en 5.2).

Nierinsufficiëntie

Bellozal ODT 20 mg-SKP-NL

Studies uitgevoerd bij volwassenen in speciale risicogroepen (patiënten met nierinsufficiëntie) wijzen erop dat er geen doseringsaanpassing van bilastine nodig is bij volwassenen (zie rubriek 5.2).

Leverinsufficiëntie

Er is geen klinische ervaring bij volwassen patiënten met leverinsufficiëntie. Er wordt echter niet verwacht dat leverinsufficiëntie de systemische blootstelling tot boven de veiligheidsmarge zal verhogen bij volwassen patiënten, aangezien bilastine niet gemetaboliseerd wordt en onveranderd wordt uitgescheiden in de urine en de feces. Daarom is geen doseringsaanpassing nodig bij volwassen patiënten met leverinsufficiëntie (zie rubriek 5.2).

Pediatrische patiënten

- Kinderen van 6 tot 11 jaar met een lichaamsgewicht van ten minste 20 kg
Bilastine 10 mg orodispergeerbare tabletten en bilastine 2,5 mg/ml drank zijn geschikt voor toediening bij deze populatie.

- Kinderen onder de 6 jaar en met een lichaamsgewicht van minder dan 20 kg
De momenteel beschikbare gegevens zijn beschreven in rubrieken 4.4, 4.8, 5.1 en 5.2, maar een doseringsaanbeveling kan niet gedaan worden. Daarom dient bilastine niet gebruikt te worden in deze leeftijdsgroep.

De veiligheid en werkzaamheid van bilastine bij kinderen met nier- en leverinsufficiëntie zijn nog niet vastgesteld.

Wijze van toediening

Oraal gebruik.

De orodispergeerbare tablet dient in de mond geplaatst te worden, waar ze zich snel disperseert in het speeksel, zodat ze gemakkelijk kan worden ingeslikt.

Als alternatief kan de orodispergeerbare tablet worden gedispergeerd in water alvorens toegediend te worden. Pompelmoessap of andere vruchtensappen mogen niet worden gebruikt voor dispersie (zie rubriek 4.5).

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Pediatrische patiënten

De werkzaamheid en veiligheid van bilastine bij kinderen onder de 2 jaar zijn niet vastgesteld en er is weinig klinische ervaring bij kinderen tussen 2 en 5 jaar. Daarom dient bilastine niet gebruikt te worden in deze leeftijdsgroepen.

Bij patiënten met matige of ernstige nierinsufficiëntie kan gelijktijdige toediening van bilastine en P-glycoproteïneremmers (zoals ketoconazol, erythromycine, ciclosporine, ritonavir of diltiazem) de plasmaspiegels van bilastine en daarom het risico op bijwerkingen van bilastine verhogen. Daarom moet gelijktijdige toediening van bilastine en P-glycoproteïne inhibitoren vermeden worden bij patiënten met matige of ernstige nierinsufficiëntie.

Gevallen van QT-verlenging op het electrocardiogram zijn gemeld bij patiënten die bilastine gebruikten (zie rubrieken 4.8, 4.9 en 5.1). Van geneesmiddelen die QT/QTc-verlenging veroorzaken, wordt vermoed dat ze het risico op torsade de pointes verhogen.

Daarom is voorzichtigheid geboden bij het toedienen van bilastine aan patiënten met een verhoogd risico op QT/QTc-verlenging. Hieronder vallen patiënten met een voorgeschiedenis van hartritmestoornissen; patiënten met hypokaliëmie, hypomagnesiëmie, hypocalciëmie; patiënten met bekende verlenging van het QT-interval of significante bradycardie; patiënten met gelijktijdig gebruik van andere geneesmiddelen die geassocieerd worden met QT/QTc-verlenging.

Excipiëntia

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per orodispergeerbare tablet, d.w.z. dat het in wezen 'natrium-vrij' is.

Dit middel bevat 0,0030 mg alcohol (ethanol) in elke orodispergeerbare tablet, overeenkomend met 1,6 mg/100 mg (0,0016 % m/m). De hoeveelheid in één orodispergeerbare tablet van 185 mg komt overeen met minder dan 1 ml bier of 1 ml wijn.

Er zit een kleine hoeveelheid alcohol in dit geneesmiddel. Dit is zo weinig dat er niets van gemerkt wordt.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Interactiestudies zijn enkel uitgevoerd bij volwassenen en worden hieronder samengevat.

Interactie met voedsel: voedsel vermindert significant de orale biologische beschikbaarheid van bilastine met 30%.

Interactie met pompelmoessap: gelijktijdige inname van 20 mg bilastine en pompelmoessap verminderde de biologische beschikbaarheid van bilastine met 30%. Dit effect kan ook van toepassing zijn op andere vruchtensappen. De mate waarin de biologische beschikbaarheid afneemt kan per producent en vrucht variëren. Het mechanisme voor deze interactie is een inhibitie van OATP1A2, een opname transporter voor dewelke bilastine een substraat is (zie rubriek 5.2). Geneesmiddelen die substraten of inhibitoren zijn van OATP1A2, zoals ritonavir of rifampicine, kunnen mogelijks ook de plasmaconcentratie van bilastine verminderen.

Interactie met ketoconazol of erythromycine: gelijktijdige inname van bilastine 20 mg eenmaal daags en ketoconazol 400 mg eenmaal daags of erythromycine 500 mg driemaal daags leidde tot een 2-voudige verhoging van de AUC en een 2-3-voudige verhoging van de C_{max} van bilastine. Deze veranderingen kunnen worden verklaard via interactie met intestinale efflux transporters, aangezien bilastine een substraat is voor P-gp en niet wordt gemetaboliseerd (zie rubriek 5.2). Deze veranderingen lijken geen consequenties te hebben voor het veiligheidsprofiel van respectievelijk bilastine en ketoconazol of erythromycine. Andere geneesmiddelen die substraten of inhibitoren zijn van P-gp, zoals ciclosporine, kunnen eveneens het potentieel hebben om de plasmaconcentratie van bilastine te verhogen.

Interactie met diltiazem: gelijktijdige inname van 20 mg bilastine eenmaal daags en 60 mg diltiazem eenmaal daags verhoogde de C_{max} van bilastine met 50%. Dit effect kan worden verklaard via interactie met intestinale efflux transporters (zie rubriek 5.2) en lijkt geen consequenties te hebben voor het veiligheidsprofiel van bilastine.

Interactie met alcohol: de psychomotorische prestaties na gelijktijdige inname van alcohol en 20 mg bilastine eenmaal daags waren vergelijkbaar met de prestaties die werden waargenomen na inname van alcohol en een placebo.

Interactie met lorazepam: gelijktijdige inname van 20 mg bilastine eenmaal daags en 3 mg lorazepam eenmaal daags gedurende 8 dagen versterkte de centraal zenuwstelsel (CZS)-onderdrukkende effecten van lorazepam niet.

Pediatrische patiënten

Interactiestudies zijn enkel uitgevoerd bij volwassenen. Aangezien er geen klinische ervaring is met betrekking tot de interactie van bilastine met andere geneesmiddelen, voedsel of vruchtensappen bij kinderen, dienen de resultaten verkregen bij interactiestudies bij volwassenen momenteel in beschouwing te worden genomen bij het voorschrijven van bilastine aan kinderen. Er zijn geen klinische gegevens bij kinderen om te bepalen of veranderingen in de AUC of C_{\max} door interacties het veiligheidsprofiel van bilastine beïnvloeden.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen of beperkte gegevens over het gebruik van bilastine bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken, maar deze effecten deden zich alleen voor bij blootstellingen die geacht worden de maximale blootstelling van de mens voldoende te overschrijden, hetgeen wijst op weinig relevantie voor klinisch gebruik. (zie rubriek 5.3). Als voorzorgsmaatregel dient het gebruik van Bellozal tijdens de zwangerschap te worden vermeden.

Borstvoeding

De uitscheiding van bilastine in melk is niet onderzocht bij de mens. Uit beschikbare farmacokinetische gegevens bij dieren blijkt dat bilastine in melk wordt uitgescheiden (zie rubriek 5.3). Er moet worden beslist of borstvoeding moet worden voortgezet/gestaakt of dat behandeling met Bellozal moet worden stopgezet of niet moet worden opgestart, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling met bilastine voor de moeder in overweging moeten worden genomen.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen of beperkte klinische gegevens. Een onderzoek bij ratten wees niet op negatieve effecten op de vruchtbaarheid (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Een onderzoek bij volwassenen naar het effect van bilastine op de rijvaardigheid toonde aan dat behandeling met 20 mg bilastine de rijprestaties niet verminderde. Gezien de individuele respons op een geneesmiddel kan variëren, zouden patiënten echter verwittigd moeten worden om niet te rijden of machines te bedienen totdat hun eigen respons op bilastine is vastgesteld.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel bij volwassenen en adolescenten

Bij volwassen en adolescentie patiënten met allergische rhinoconjunctivitis of chronische idiopathische urticaria die in klinische onderzoeken met 20 mg bilastine werden behandeld was de incidentie van bijwerkingen vergelijkbaar met de incidentie bij patiënten die een placebo kregen (12,7% versus 12,8%).

De fase II en III klinische studies uitgevoerd gedurende de klinische ontwikkeling omvatten 2525 volwassen en adolescentie patiënten behandeld met verschillende dosissen bilastine, waarvan er 1697 20 mg bilastine kregen. Bij deze onderzoeken kregen 1362 patiënten een placebo. De bijwerkingen die door patiënten die 20 mg bilastine kregen voor de indicatie allergische rhinoconjunctivitis of chronische idiopathische urticaria het meest werden gemeld, waren

hoofdpijn, slaperigheid, duizeligheid en vermoeidheid. Deze bijwerkingen traden met een vergelijkbare frequentie op bij patiënten die een placebo kregen.

Samenvatting van bijwerkingen in tabelvorm bij volwassenen en adolescenten

De bijwerkingen die op zijn minst mogelijk verband hielden met bilastine en bij meer dan 0,1% van de patiënten die tijdens de klinische ontwikkeling (N=1697) 20 mg bilastine kregen werden gemeld, zijn hieronder in tabelvorm weergegeven.

De frequenties zijn als volgt gedefinieerd:

Zeer vaak ($\geq 1/10$)

Vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$)

Soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$)

Zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$)

Zeer zelden ($< 1/10.000$)

Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

Zeldzame/zeer zeldzame reacties en reacties met onbekende frequentie zijn niet in de tabel opgenomen.

<i>Systeem/orgaanklasse</i>		Bilastine 20 mg N=1697	Alle bilastine doses N=2525	Placebo N=1362
<i>Frequentie</i>	<i>Bijwerking</i>			
Infecties en parasitaire aandoeningen				
Soms	Orale herpes	2 (0,12%)	2 (0,08%)	0 (0,0%)
Voedings- en stofwisselingsstoornissen				
Soms	Toegenomen eetlust	10 (0,59%)	11 (0,44%)	7 (0,51%)
Psychische stoornissen				
Soms	Angst	6 (0,35%)	8 (0,32%)	0 (0,0%)
	Slapeloosheid	2 (0,12%)	4 (0,16%)	0 (0,0%)
Zenuwstelselaandoeningen				
Vaak	Slaperigheid	52 (3,06%)	82 (3,25%)	39 (2,86%)
	Hoofdpijn	68 (4,01%)	90 (3,56%)	46 (3,38%)
Soms	Duizeligheid	14 (0,83%)	23 (0,91%)	8 (0,59%)
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen				
Soms	Tinnitus	2 (0,12%)	2 (0,08%)	0 (0,0%)
	Vertigo	3 (0,18%)	3 (0,12%)	0 (0,0%)
Hartaandoeningen				
Soms	Rechterbundeltakblok	4 (0,24%)	5 (0,20%)	3 (0,22%)
	Sinusalritmie	5 (0,30%)	5 (0,20%)	1 (0,07%)
	Verlengd QT interval bij ECG*	9 (0,53%)	10 (0,40%)	5 (0,37%)
	Andere ECG afwijkingen	7 (0,41%)	11 (0,44%)	2 (0,15%)
Ademhalingsstelsel, borstkas- en mediastinumaandoeningen				
Soms	Dyspneu	2 (0,12%)	2 (0,08%)	0 (0,0%)
	Neusklachten	2 (0,12%)	2 (0,08%)	0 (0,0%)

<i>Systeem/orgaanklasse</i> <i>Frequentie</i>		<i>Bijwerking</i>	Bilastine 20 mg N=1697	Alle bilastine doses N=2525	Placebo N=1362
	Droge neus		3 (0,18%)	6 (0,24%)	4 (0,29%)
Maagdarmsstelselaandoeningen					
Soms	Pijn in de bovenbuik		11 (0,65%)	14 (0,55%)	6 (0,44%)
	Buikpijn		5 (0,30%)	5 (0,20%)	4 (0,29%)
	Misselijkheid		7 (0,41%)	10 (0,40%)	14 (1,03%)
	Maagklachten		3 (0,18%)	4 (0,16%)	0 (0,0%)
	Diarree		4 (0,24%)	6 (0,4%)	3 (0,22%)
	Droge mond		2 (0,12%)	6 (0,24%)	5 (0,37%)
	Dyspepsie		2 (0,12%)	4 (0,16%)	4 (0,29%)
	Gastritis		4 (0,24%)	4 (0,16%)	0 (0,0%)
Huid- en onderhuidaandoeningen					
Soms	Pruritus		2 (0,12%)	4 (0,16%)	2 (0,15%)
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen					
Soms	Vermoeidheid		14 (0,83%)	19 (0,75%)	18 (1,32%)
	Dorst		3 (0,18%)	4 (0,16%)	1 (0,07%)
	Verbeterde reeds bestaande aandoening		2 (0,12%)	2 (0,08%)	1 (0,07%)
	Pyrexie		2 (0,12%)	3 (0,12%)	1 (0,07%)
	Asthenie		3 (0,18%)	4 (0,16%)	5 (0,37%)
Onderzoeken					
Soms	Verhoogde concentratie gamma- glutamyltransferase		7 (0,41%)	8 (0,32%)	2 (0,15%)
	Verhoogde concentratie alanine- aminotransferase		5 (0,30%)	5 (0,20%)	3 (0,22%)
	Verhoogde concentratie aspartaat- aminotransferase		3 (0,18%)	3 (0,12%)	3 (0,22%)
	Verhoogde concentratie creatinine in het bloed		2 (0,12%)	2 (0,08%)	0 (0,0%)
	Verhoogde concentratie triglyceriden in het bloed		2 (0,12%)	2 (0,08%)	3 (0,22%)
	Gewichtstoename		8 (0,47%)	12 (0,48%)	2 (0,15%)

*QT-verlenging op het electrocardiogram is ook gemeld na het in de handel brengen.

Frequentie niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald): Tijdens de periode van het in de handel brengen zijn hartkloppingen, tachycardie, overgevoeligheidsreacties (zoals anafylaxie, angio-oedeem, dyspneu, huiduitslag, plaatselijk oedeem/plaatselijke zwelling en erytheem) en braken waargenomen.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen bij volwassenen en adolescenten

Slaperigheid, hoofdpijn, duizeligheid en vermoeidheid werden waargenomen, zowel bij patiënten behandeld met 20 mg bilastine als met placebo. De frequentie gerapporteerd bij bilastine versus

placebo was 3,06% versus 2,86% voor slaperigheid; 4,01% versus 3,38% voor hoofdpijn; 0,83% versus 0,59% voor duizeligheid en 0,83% versus 1,32% voor vermoeidheid.

De tijdens de post-marketing ervaring verzamelde informatie heeft het veiligheidsprofiel waargenomen tijdens de klinische ontwikkeling bevestigd.

Samenvatting van het veiligheidsprofiel bij pediatrische patiënten

De frequentie, het type en de ernst van de bijwerkingen bij adolescenten (12 tot 17 jaar) tijdens de klinische ontwikkeling waren dezelfde als die waargenomen bij volwassenen. De informatie die verzameld werd in deze populatie (adolescenten) gedurende de post-marketing ervaring bevestigde de bevindingen van de klinische studies.

Het percentage kinderen (2-11 jaar) dat na een behandeling met 10 mg bilastine voor allergische rhinoconjunctivitis of chronische idiopathische urticaria in een 12-weken durende gecontroleerde klinische studie bijwerkingen rapporteerde, was vergelijkbaar met patiënten die placebo kregen (68,5% versus 67,5%).

De gerelateerde bijwerkingen die vaak gerapporteerd werden door 291 kinderen (2-11 jaar) die tijdens de klinische studies bilastine (orodispergeerbare tabletformulering) kregen (# 260 kinderen die in de klinische veiligheidsstudie blootgesteld werden en 31 in het farmacokinetische onderzoek) waren hoofdpijn, allergische conjunctivitis, rinitis en buikpijn. Deze gerelateerde bijwerkingen hebben zich voorgedaan aan een vergelijkbare frequentie bij 249 patiënten die placebo kregen.

Samenvatting van bijwerkingen in tabelvorm bij pediatrische patiënten

De bijwerkingen die op zijn minst mogelijk verband hielden met bilastine en bij meer dan 0,1% van de kinderen (2-11 jaar) die tijdens de klinische ontwikkeling bilastine kregen werden gemeld, zijn hieronder in tabelvorm weergegeven.

De frequenties zijn als volgt gedefinieerd:

Zeer vaak ($\geq 1/10$)

Vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$)

Soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$)

Zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$)

Zeer zelden ($< 1/10.000$)

Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

Zeldzame/zeer zeldzame reacties en reacties met onbekende frequentie zijn niet in de tabel opgenomen.

Systeem/orgaanklasse		Bilastine 10 mg	Placebo
Frequentie	Bijwerking	(n=291) [#]	(n=249)
Infecties en parasitaire aandoeningen			
Vaak	Rinitis	3 (1,0 %)	3 (1,2 %)
Zenuwstelselaandoeningen			
Vaak	Hoofdpijn	6 (2,1 %)	3 (1,2 %)
Soms	Duizeligheid	1 (0,3 %)	0 (0,0 %)
	Bewustzijnsverlies	1 (0,3 %)	0 (0,0 %)
Oogaandoeningen			
Vaak	Allergische conjunctivitis	4 (1,4 %)	5 (2,0 %)
Soms	Oogirritatie	1 (0,3 %)	0 (0,0 %)
Maagdarmsstelselaandoeningen			
Vaak	Buikpijn / Pijn in de bovenbuik	3 (1,0 %)	3 (1,2 %)
Soms	Diarree	2 (0,7 %)	0 (0,0 %)

	Nausea	1 (0,3 %)	0 (0,0 %)
	Zwelling van de lippen	1 (0,3 %)	0 (0,0 %)
Huid- en onderhuidaandoeningen			
Soms	Eczeem	1 (0,3 %)	0 (0,0 %)
	Urticaria	2 (0,7 %)	2 (0,8 %)
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen			
Soms	Vermoeidheid	2 (0,7 %)	0 (0,0 %)

#260 kinderen blootgesteld in de klinische veiligheidsstudie, 31 kinderen blootgesteld in de farmacokinetische studie

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen bij pediatrische patiënten:

Hoofdpijn, buikpijn, allergische conjunctivitis en rinitis werden waargenomen, zowel bij kinderen die met bilastine 10 mg of met placebo werden behandeld. De gerapporteerde frequentie was 2,1% versus 1,2% voor hoofdpijn; 1,0% versus 1,2% voor buikpijn; 1,4% versus 2,0% voor allergische conjunctivitis, en 1,0% versus 1,2% voor rinitis.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden:

België

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

www.fagg.be

Afdeling Vigilantie:

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

e-mail: adr@fagg-afmps.be

Luxemburg

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

Website: www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Overdosering

De informatie over acute overdosering met bilastine werd bekomen uit de ervaring van klinische onderzoeken die zijn uitgevoerd tijdens de ontwikkeling bij volwassenen en uit post-marketing ervaring. Na toediening van bilastine tijdens klinische studies in doses 10 tot 11 keer de therapeutische dosis (220 mg als enkelvoudige dosis of 200 mg/dag gedurende 7 dagen) aan 26 gezonde volwassen vrijwilligers was de frequentie tijdens de behandeling van optredende bijwerkingen twee keer zo hoog als bij een placebo. De meest gemelde bijwerkingen waren duizeligheid, hoofdpijn en misselijkheid. Er werden geen ernstige bijwerkingen en geen significante verlenging van het QTc-interval gemeld. De informatie die verzameld werd gedurende de postmarketing ervaring is in overeenstemming met wat er gerapporteerd werd in de klinische studies.

Kritische evaluatie van het effect van meerdere doses bilastine (100 mg x 4 dagen) op ventriculaire repolarisatie via een “grondig QT/QTc cross-overonderzoek” met 30 gezonde volwassen vrijwilligers bracht geen significante QTc-verlenging aan het licht.

Er zijn geen gegevens over overdosering bij kinderen.

In het geval van overdosering wordt symptomatische en ondersteunende behandeling aangeraden.

Er is geen specifiek antidotum tegen bilastine bekend.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antihistaminica voor systemisch gebruik; andere antihistaminica voor systemisch gebruik

ATC-code: R06AX29.

Werkingsmechanisme

Bilastine is een niet-sederende, langwerkende histamine-antagonist met selectieve affiniteit voor perifere H₁-receptorantagonisten en geen affiniteit voor muscarinerge receptoren. Bilastine remde histamine-geïnduceerde huidreacties met papels en erytheem gedurende 24 uur na enkelvoudige doses.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De werkzaamheids- en veiligheidsstudies zijn uitgevoerd met de tablet formulatie, ten opzichte waarvan bilastine 20 mg orodispergeerbare tabletten aangetoond hebben bioequivalent te zijn.

In klinische onderzoeken onder volwassen en adolescente patiënten met allergische rhinoconjunctivitis (seizoensgebonden en niet-seizoensgebonden) was bilastine 20 mg (eenmaal daags toegediend gedurende 14-28 dagen) effectief bij het verlichten van symptomen als niezen, afscheiding uit de neus, jeukende neus, verstopte neus, jeukende ogen, tranende ogen en rode ogen. Bilastine hield de symptomen gedurende 24 uur effectief onder controle.

In twee klinische onderzoeken onder patiënten met chronische idiopathische urticaria was bilastine 20 mg (eenmaal daags toegediend gedurende 28 dagen) effectief bij het verlichten van de jeukintensiteit alsook het aantal en de afmetingen van de papels, evenals het ongemak van de patiënt door urticaria. De slaapomstandigheden en de kwaliteit van leven van de patiënten verbeterden.

Er is geen klinisch relevante verlenging van het QTc-interval of een ander cardiovasculair effect waargenomen bij de klinische onderzoeken die zijn uitgevoerd met bilastine, zelfs bij doses van 200 mg per dag (10 keer de klinische dosis) gedurende 7 dagen bij 9 proefpersonen, of zelfs bij gelijktijdige toediening van P-gp-remmers, zoals ketoconazol (24 proefpersonen) en erythromycine (24 proefpersonen). Daarnaast is een grondig QT-onderzoek met 30 vrijwilligers uitgevoerd.

Bij gecontroleerde klinische onderzoeken met de aanbevolen dosis van 20 mg eenmaal daags, was het CZS veiligheidsprofiel van bilastine gelijkaardig aan dat van placebo en de incidentie van slaperigheid verschilde niet statistisch met die bij gebruik van een placebo. Bilastine in doses van maximaal 40 mg per dag had bij klinische onderzoeken geen invloed op de psychomotorische prestaties en had bij een standaard rijtest geen invloed op de rijprestaties.

Bij oudere patiënten (≥ 65 jaar) die deelnamen aan fase II- en III-onderzoeken werd geen verschil in werkzaamheid of veiligheid waargenomen in vergelijking met jongere patiënten. Een post-authorisatie studie bij 146 oudere patiënten toonde geen verschillen in het veiligheidsprofiel in vergelijking met de volwassen populatie.

Pediatrische populatie

Adolescenten (12 tot 17 jaar) werden geïncludeerd in de klinische ontwikkeling. 128 adolescenten kregen bilastine gedurende de klinische studies (81 in dubbelblinde studies in allergische rhinoconjunctivitis). Daarnaast werden 116 adolescenten gerandomiseerd naar een actieve controle of placebo. Er werd geen verschil in werkzaamheid en veiligheid gezien tussen volwassenen en adolescenten.

Volgens de richtlijnen kan de bewezen werkzaamheid bij volwassenen en adolescenten worden geëxtrapoleerd naar kinderen, aangezien er aangetoond is dat de systemische blootstelling met 10 mg bilastine bij kinderen van 6 tot 11 jaar met een lichaamsgewicht van ten minste 20 kg gelijk is aan de blootstelling bij volwassenen met 20 mg bilastine (zie rubriek 5.2). De extrapolatie van gegevens van volwassenen en adolescenten wordt geschikt geacht voor dit product, aangezien de pathofysiologie van allergische rhinoconjunctivitis en urticaria voor alle leeftijdsgroepen dezelfde is.

In een 12-weken gecontroleerde klinische studie met kinderen van 2-11 jaar (totaal 509 kinderen, waarvan 260 behandeld met bilastine 10 mg: 58 kinderen van 2 tot < 6 jaar, 105 van 6 tot < 9 jaar en 97 van 9 tot < 12 jaar alsook 249 behandeld met placebo: 58 van 2 tot < 6 jaar, 95 van 6 tot < 9 jaar en 96 van 9 tot < 12 jaar), aan de aanbevolen pediatriese dosis van 10 mg eenmaal per dag, was het veiligheidsprofiel van bilastine (n = 260) vergelijkbaar met placebo (n = 249), waarbij bijwerkingen bij 5,8% en 8,0% van de patiënten werden waargenomen met respectievelijk bilastine 10 mg en placebo. Zowel bilastine 10 mg als placebo vertoonden een lichte daling van de somnolentie- en sedatietesten in de Paediatric Sleep Questionnaire tijdens deze studie, zonder statistisch significante verschillen tussen behandelingsgroepen. Bij deze kinderen van 2 tot 11 jaar werden geen significante verschillen in QT_c waargenomen met 10 mg bilastine per dag in vergelijking met placebo. Vragenlijsten over de levenskwaliteit specifiek voor kinderen met allergische rhinoconjunctivitis of chronische urticaria ontworpen, toonden een algemene stijging van de scores over 12 weken zonder statistisch significant verschil tussen de bilastine en placebo armen. De totale populatie van 509 kinderen omvatte: 479 patiënten met allergische rhinoconjunctivitis en 30 patiënten gediagnosticeerd met chronische urticaria. 260 kinderen kregen bilastine, 252 (96,9%) voor allergische rhinoconjunctivitis en 8 (3,1%) voor chronische urticaria. In analogie kregen 249 kinderen placebo, 227 (91,2%) voor allergische rhinoconjunctivitis en 22 (8,8%) voor chronische urticaria.

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met bilastine in alle subgroepen van pediatriese patiënten onder de 2 jaar (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatriesch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetische eigenschappen werden onderzocht met de tablet formulatie.

Twee farmacokinetische studies werden uitgevoerd bij gezonde vrijwilligers om bilastine 20 mg orodispergeerbare tabletten en bilastine 20 mg tabletten te vergelijken, wat de bioequivalentie van de twee formulaties heeft aangetoond.

Absorptie

Bilastine wordt na orale toediening snel geabsorbeerd (na ongeveer 1,3 uur wordt de maximale plasmaconcentratie bereikt). Er werd geen ophoping waargenomen. De gemiddelde waarde van de orale biologische beschikbaarheid van bilastine is 61%.

Distributie

Uit *in-vitro*- en *in-vivo*-studies is gebleken dat bilastine een substraat is van P-gp (zie rubriek 4.5

“Interactie met ketoconazol, erythromycine en diltiazem”) en OATP (zie rubriek 4.5 “Interactie met pompelmoessap”). Bilastine schijnt geen substraat te zijn voor de transporter BCRP of de renale transporters OCT2, OAT1 en OAT3. Op basis van *in-vitro*-studies, wordt niet verwacht dat bilastine volgende transporters in de systemische circulatie inhibeert: P-gp, MRP2, BCRP, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, OATP2B1, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2 en NTCP, aangezien er slechts lichte remming werd vastgesteld voor P-gp, OATP2B1 en OCT1 met een geschatte $IC_{50} \geq 300 \mu M$, veel hoger dan de berekende klinische plasma C_{max} . Daarom zijn deze interacties niet klinisch relevant. Echter, gebaseerd op deze resultaten kan inhibitie door bilastine van transporters aanwezig in de intestinale mucosa, bv. P-gp, niet uitgesloten worden.

Bij therapeutische doses wordt bilastine voor 84-90% aan plasma-eiwitten gebonden.

Biotransformatie

Bij *in-vitro*-studies had bilastine geen inducerend of inhiberend effect op de activiteit van CYP450-isoenzymen.

Eliminatie

Bij een massabalansonderzoek onder gezonde volwassen vrijwilligers werd, na toediening van een enkelvoudige dosis van 20 mg ^{14}C -bilastine, bijna 95% van de toegediende dosis in de urine (28,3%) en feces (66,5%) teruggevonden als onveranderde bilastine, wat bevestigt dat bilastine niet significant wordt gemetaboliseerd door de mens. De voor gezonde vrijwilligers berekende gemiddelde eliminatiehalfwaardetijd was 14,5 uur.

Lineariteit

Bilastine vertoont in het onderzochte dosisbereik (5 tot 220 mg) een lineaire farmacokinetiek met een lage interindividuele variabiliteit.

Nierinsufficiëntie

Bij een onderzoek onder proefpersonen met nierinsufficiëntie nam de gemiddelde (\pm SD) $AUC_{0-\infty}$ toe van 737,4 (\pm 260,8) ng x u/mL bij proefpersonen zonder nierinsufficiëntie (GFR: > 80 mL/min/1,73 m²) naar 967,4 (\pm 140,2) ng x u/mL bij proefpersonen met lichte nierinsufficiëntie (GFR: 50-80 mL/min/1,73 m²), 1384,2 (\pm 263,23) ng x u/mL bij proefpersonen met matige nierinsufficiëntie (GFR: 30 - < 50 mL/min/1,73 m²), en 1708,5 (\pm 699,0) ng x u/mL bij proefpersonen met ernstige nierinsufficiëntie (GFR: < 30 mL/min/1,73 m²). De gemiddelde (\pm SD) halfwaardetijd van bilastine was 9,3 uur (\pm 2,8) bij proefpersonen zonder nierinsufficiëntie, 15,1 uur (\pm 7,7) bij proefpersonen met lichte nierinsufficiëntie, 10,5 uur (\pm 2,3) bij proefpersonen met matige nierinsufficiëntie en 18,4 uur (\pm 11,4) bij proefpersonen met ernstige nierinsufficiëntie. Bij alle proefpersonen was de excretie via de urine van bilastine vrijwel volledig na 48-72 uur. Er wordt niet verwacht dat deze farmacokinetische veranderingen een klinisch relevante invloed zullen hebben op de veiligheid van bilastine, aangezien de plasmaspiegels van bilastine bij patiënten met nierinsufficiëntie nog steeds binnen het veiligheidsbereik van bilastine liggen.

Leverinsufficiëntie

Er zijn geen farmacokinetische gegevens bij proefpersonen met leverinsufficiëntie. Bilastine wordt niet gemetaboliseerd door de mens. Aangezien de resultaten van het nierinsufficiëntie-onderzoek erop wijzen dat renale eliminatie een belangrijke bijdrage levert aan de eliminatie, wordt verwacht dat biliare excretie slechts een marginale rol speelt bij de eliminatie van bilastine. Er wordt niet verwacht dat veranderingen in leverfunctie een klinisch relevante invloed hebben op de farmacokinetiek van bilastine.

Oudere personen

Er zijn slechts beperkte farmacokinetische gegevens beschikbaar over proefpersonen ouder dan 65 jaar. Er zijn geen statistisch significante verschillen waargenomen met betrekking tot de

farmacokinetiek van bilastine bij personen ouder dan 65 jaar in vergelijking met de volwassen populatie tussen 18 en 35 jaar.

Pediatrische patiënten

Er is geen farmacokinetische informatie beschikbaar over adolescenten (12 tot 17 jaar) aangezien de extrapolatie van de informatie over volwassenen geschikt lijkt voor dit product. Farmacokinetische gegevens bij kinderen werden verkregen in een fase II farmacokinetisch onderzoek bij 31 kinderen van 4 tot 11 jaar met allergische rhinoconjunctivitis of chronische urticaria, die eenmaal daags een orodispergeerbare tablet van 10 mg bilastine toegediend kregen. Farmacokinetische analyse van plasmaconcentratiegegevens toonde aan dat de pediatriese dosis van 10 mg bilastine eenmaal daags resulteert in een systemische blootstelling die overeenkomt met die geobserveerd na een dosering van 20 mg bij volwassenen en adolescenten, waarbij de gemiddelde AUC-waarde 1014 ng x u/mL is voor kinderen van 6 tot 11 jaar. Deze resultaten waren grotendeels lager dan de veiligheidsdrempel op basis van gegevens van een 80 mg eenmaal daags dosis bij volwassenen overeenkomstig het geneesmiddelveiligheidsprofiel. Deze resultaten bevestigden de keuze van bilastine 10 mg oraal eenmaal daags als de juiste therapeutische dosis voor de pediatriese populatie in de leeftijdscategorie van 6 tot 11 jaar met een lichaamsgewicht van ten minste 20 kg.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens met bilastine duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit en carcinogeen potentieel. Bij studies naar de reproductietoxiciteit werden alleen effecten van bilastine op de foetus (vruchtverlies voor en na implantatie bij ratten en onvolledige ossificatie van schedelbotten, sternebrae en ledematen bij konijnen) geobserveerd bij toediening van toxische doses aan de moeder. De blootstellingsniveaus overeenkomend met de NOAEL (NOAEL – No Observed Adverse Effect Level = de hoogste concentratie van een toxische stof waarbij er geen effect waarneembaar is) zijn voldoende hoger (> 30-voudig) dan de menselijke blootstelling bij de aanbevolen therapeutische dosis.

In een onderzoek over borstvoeding werd bilastine teruggevonden in de melk van zogende ratten die een éénmalige orale dosis (20 mg/kg) toegediend kregen. De concentraties bilastine in de melk waren ongeveer de helft van die in het plasma van de moeder. De relevantie van deze resultaten bij de mens is niet bekend.

Bij een vruchtbaarheidsstudie bij ratten had oraal toegediende bilastine tot 1000 mg/kg/dag geen enkel effect op de vrouwelijke en mannelijke geslachtsorganen. De parings-, vruchtbaarheids- en zwangerschapsindex werden niet beïnvloed. Zoals geobserveerd in een distributiestudie met ratten waarbij de concentratie van het geneesmiddel met behulp van autoradiografie vastgesteld werd, accumuleert bilastine niet in het CZS.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Mannitol (E421)

Croscarmellose-natrium

Natriumstearylumaraat

Sucralose (E955)

Bellozal ODT 20 mg-SKP-NL

Rode druivensmaak (hoofdbestanddelen: arabische gom, ethylbutyraat, triacetine, methylantranilaat, ethanol, d-limoneen, linalool)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

4 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

OPA/Al/PVC//Al geperforeerde eenheidsdosis blisterverpakkingen van 10 x 1, 20 x 1, 30 x1, 40 x 1, 50 x 1 orodispergeerbare tabletten verpakt in kartonnen dozen.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

België
BE661446

Luxemburg

Nummer van de vergunning voor het in de handel brengen: 2023100224

Nationale nummers :

- Bellozal 20 mg – 10 orodispergeerbare tabletten: 0950144
- Bellozal 20 mg – 20 orodispergeerbare tabletten: 0950158
- Bellozal 20 mg – 30 orodispergeerbare tabletten: 0950161
- Bellozal 20 mg – 40 orodispergeerbare tabletten: 0950175
- Bellozal 20 mg – 50 orodispergeerbare tabletten: 0950189

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Bellozal ODT 20 mg-SKP-NL

Datum van eerste verlening van de vergunning: 11/05/2023

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van herziening van de tekst: 02/2025

Datum van goedkeuring van de tekst: 04/2025