

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

P^rM-BILASTINE

Comprimés de bilastine
Comprimé, 20 mg, orale

Antagoniste des récepteurs H₁ de l'histamine

Mantra Pharma Inc.
1000 rue Du Lux, Suite 201
Brossard, Quebec
J4Y 0E3

Date d'approbation initiale :
22 octobre 2024

Numéro de contrôle de la présentation : 286398

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

TABLE DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ	4
1 INDICATIONS	4
1.1 Enfants	4
1.2 Personnes âgées.....	4
2 CONTRE-INDICATIONS.....	4
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	4
4.1 Considérations posologiques	4
4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique	5
4.4 Administration	5
4.5 Dose oubliée.....	5
5 SURDOSAGE.....	5
6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	6
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	6
7.1 Populations particulières	8
7.1.1 Femmes enceintes	8
7.1.2 Femmes qui allaitent	8
7.1.3 Enfants (< 12 ans)	8
7.1.4 Personnes âgées (> 65 ans)	8
8 EFFETS INDÉSIRABLES.....	8
8.1 Aperçu des effets indésirables	8
8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques	9
8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques	10
8.4 Résultats anormaux aux examens de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives.....	11
8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation	11
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	11
9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses.....	11
9.3 Interactions médicament-comportement	11
9.4 Interactions médicament-médicament	12
9.5 Interactions médicament-aliment	13
9.6 Interactions médicament-plante médicinale.....	13
9.7 Interactions médicament-examens de laboratoire	13
10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE	13
10.1 Mode d'action	13

10.2	Pharmacodynamie	14
10.3	Pharmacocinétique	16
11	CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT	19
12	PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT	19
	PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	20
13	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	20
14	ÉTUDES CLINIQUES.....	21
14.1	Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude.....	21
14.2	Résultats des études	22
14.3	Études de biodisponibilité comparatives.....	27
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	28
17	MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN	30
	RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT	31

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

Rhinite allergique saisonnière

M-BILASTINE (bilastine) est indiqué pour le soulagement des symptômes nasaux et non nasaux de la rhinite allergique saisonnière (RAS) chez les patients âgés de 12 ans ou plus.

Urticaire chronique spontanée

M-BILASTINE (bilastine) est indiqué pour le soulagement des symptômes associés à l'urticaire chronique spontanée (UCS) (p. ex., prurit et urticaire) chez les patients âgés de 12 ans ou plus.

1.1 Enfants

Enfants (< 12 ans) : M-BILASTINE n'est pas autorisé pour l'administration aux enfants de moins de 12 ans.

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (> 65 ans) : Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire chez les patients de plus de 65 ans (voir [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

2 CONTRE-INDICATIONS

M-BILASTINE est contre-indiqué chez les patients qui présentent :

- Une hypersensibilité à la bilastine, à l'un des ingrédients de la formulation ou à un composant du contenant. Pour obtenir la liste complète de ces ingrédients et composants, veuillez consulter la section [6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#).
- Des antécédents d'allongement de l'intervalle QT et/ou de torsade de pointes, y compris le syndrome du QT long congénital (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#) et [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

Insuffisance rénale

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

Insuffisance hépatique

Aucune donnée clinique ne sont disponibles chez les patients atteints d'insuffisance hépatique. Étant donné que la bilastine n'est pas métabolisée et qu'elle est principalement éliminée par voie rénale, elle ne devrait pas accroître l'exposition générale au médicament au-delà de la marge d'innocuité chez les patients atteints d'insuffisance hépatique. Par conséquent, aucun

ajustement posologique n'est requis chez ces patients.

Enfants (< 12 ans)

M-BILASTINE n'est pas autorisé pour l'administration aux enfants de moins de 12 ans.

Personnes âgées (> 65 ans)

Aucun ajustement posologique n'est recommandé chez les patients de plus de 65 ans.

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

Dose quotidienne recommandée :

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

Dose quotidienne maximale ≥ 12 ans :

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

4.4 Administration

La prise d'un comprimé de 20 mg de M-BILASTINE par jour, avalé avec de l'eau, à jeun, est requise pour obtenir une exposition optimale à la bilastine. Le comprimé de M-BILASTINE doit être pris sans aliments et sans jus de fruits (pamplemousse ou autre), car ceux-ci peuvent diminuer l'effet de la bilastine. Les patients doivent être avisés de prendre le comprimé une heure avant de consommer des aliments ou un jus de fruits, ou deux heures après en avoir consommé.

4.5 Dose oubliée

En cas d'oubli d'une dose, la dose suivante doit être prise au moment prévu; aucune dose supplémentaire ne doit être prise.

5 SURDOSAGE

Les données sur le surdosage aigu sont issues de l'expérience acquise dans le cadre des essais cliniques menés pendant la phase de développement de la bilastine. Après l'administration à des volontaires sains de doses 10 à 11 fois supérieures à la dose thérapeutique (dose unique de 220 mg ou dose de 200 mg/jour pendant 7 jours), la fréquence des effets indésirables survenus en cours de traitement était deux fois plus élevée qu'avec le placebo. Les effets indésirables signalés le plus souvent étaient les étourdissements, les céphalées et les nausées. Aucun effet indésirable grave ni allongement notable de l'intervalle QT corrigé pour la fréquence cardiaque (QTc) n'ont été signalés. Il n'existe pas de données sur le surdosage chez les enfants.

Une surveillance par électrocardiogramme est recommandée en cas de surdosage (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), [10.2 Pharmacodynamique](#)).

De rares cas de surdosage ont été rapportés dans le cadre d'activités de pharmacovigilance; tous les effets indésirables survenus concordaient avec les effets indésirables observés pendant les essais cliniques.

En cas de surdosage, un traitement symptomatique et de soutien est recommandé. Il n'existe pas d'antidote connu spécifique de la bilastine.

Pour la prise en charge d'une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau 1 : Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme pharmaceutique / teneur / composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimé, 20 mg	Cellulose microcristalline, dioxyde de silicium colloïdal, glycolate d'amidon sodique et stéarate de magnésium

Composition

Comprimés blancs à blanc cassé, de forme ovale et biconvexes portant l'inscription « E|M » d'un côté, et « 81 » de l'autre. Chaque comprimé contient 20 mg de bilastine, l'ingrédient actif.

La ligne rainurée ne sert pas à diviser le comprimé en doses égales; elle permet uniquement de le casser facilement pour qu'il soit plus facile à avaler.

Conditionnement

Les comprimés de M-BILASTINE à 20 mg sont offerts en plaquettes alvéolées de 10 comprimés. Chaque boîte contient 30 comprimés.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Cardiovasculaire

Bilastine a été associé à un allongement de l'intervalle QTc (voir [10.2 Électrophysiologie cardiaque](#)). Il est présumé que les médicaments qui entraînent un allongement de l'intervalle QT ou QTc augmentent le risque de torsade de pointes. La torsade de pointes est une tachyarythmie ventriculaire polymorphe. En général, le risque de torsade de pointes augmente avec l'ampleur de l'allongement de l'intervalle QT ou QTc causé par le médicament. La torsade de pointes peut être asymptomatique ou se manifester chez le patient par des étourdissements, des palpitations, une syncope ou des convulsions. Lorsqu'elle persiste, la torsade de pointes peut évoluer vers la fibrillation ventriculaire et la mort cardiaque subite.

M-BILASTINE ne doit pas être utilisé par les patients qui ont des antécédents d'allongement de l'intervalle QTc et/ou de torsade de pointes, y compris le syndrome du QT long congénital (voir

2 CONTRE-INDICATIONS).

Une vigilance particulière doit être exercée lorsque des antihistaminiques (notamment M-BILASTINE) sont administrés à des patients dont on présume qu'ils présentent un risque accru de torsade de pointes et qui suivent un traitement par un médicament qui allonge l'intervalle QTc. C'est entre autres le cas des patients qui ont des antécédents d'arythmie cardiaque, d'hypokaliémie, d'hypomagnésémie, de bradycardie importante ou des antécédents familiaux de mort cardiaque subite, ou qui prennent en concomitance d'autres médicaments qui allongent l'intervalle QT ou QTc.

Les professionnels de la santé qui prescrivent des médicaments ayant pour effet d'allonger l'intervalle QTc doivent conseiller leurs patients sur la nature des modifications de l'ECG qui surviennent et leurs implications, ainsi que sur les maladies et troubles sous-jacents considérés comme des facteurs de risque, les interactions médicament-médicament avérées et prévues, les symptômes évocateurs d'une arythmie et les stratégies de prise en charge des risques, et leur fournir tout autre renseignement pertinent pour l'utilisation du médicament.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Une étude a été menée afin de comparer les effets de la prise de comprimés de bilastine et de la bilastine à 40 mg par rapport à ceux d'un placebo et de l'hydroxyzine à 50 mg sur la faculté de conduire en temps réel. La bilastine n'a pas eu d'effets différents de ceux du placebo sur la faculté de conduire, que ce soit après un jour ou une semaine de traitement. Les patients doivent toutefois être informés que, même si ce n'est que très rarement, certaines personnes présentent une somnolence susceptible d'altérer leur aptitude à conduire un véhicule ou à utiliser des machines.

Hépatique

Les comprimés de bilastine n'ont pas été étudiés chez des sujets atteints d'insuffisance hépatique. Étant donné que la bilastine n'est pas métabolisée et qu'elle est principalement éliminée par voie rénale, elle ne devrait pas accroître l'exposition générale au médicament au-delà de la marge d'innocuité chez les patients atteints d'insuffisance hépatique.

Rénal

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

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

Aucune étude adéquate et bien contrôlée sur bilastine n'a été menée chez les femmes enceintes. En attendant de telles données d'étude, M-BILASTINE doit être évité pendant la grossesse, sauf indication contraire d'un médecin.

Les études menées chez l'animal n'indiquent pas d'effets nuisibles importants, directs ou indirects, en ce qui concerne la toxicité pour la reproduction, la parturition ou le développement postnatal (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)).

Douze (12) grossesses ont été signalées pendant les études sur la bilastine. Les chercheurs ont fait un suivi de ces grossesses jusqu'à la naissance des nouveau-nés. D'après leurs observations, toutes les grossesses ont eu une issue normale, à l'exception d'une fausse couche liée au syndrome des antiphospholipides (observation clinique de fausses couches répétées) qui a donné lieu à un avortement provoqué (volontaire).

7.1.2 Femmes qui allaitent

L'excrétion de la bilastine dans le lait maternel n'a pas été étudiée chez l'humain. Les données pharmacocinétiques disponibles chez les animaux montrent que la bilastine est excrétée dans le lait. La décision de poursuivre ou d'interrompre l'allaitement ou le traitement par ~~Mar~~ BILASTINE doit être prise en tenant compte des bienfaits de l'allaitement pour l'enfant, des bienfaits pour la mère du traitement par la bilastine et des effets possibles du traitement sur le nourrisson.

7.1.3 Enfants (< 12 ans)

M-BILASTINE n'est pas autorisé pour l'administration aux enfants de moins de 12 ans. M-BILASTINE ne doit pas être administré à des enfants âgés de moins de 12 ans et pesant moins de 16 kg, compte tenu des données limitées dans cette population.

7.1.4 Personnes âgées (> 65 ans)

Aucun ajustement de la posologie n'est recommandé chez les patients de plus de 65 ans (voir [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#) et [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

L'innocuité clinique de la bilastine a été évaluée dans le cadre de 10 études de phases II et III menées auprès de 2186 adultes et adolescents souffrant de rhinite allergique ou d'urticaire chronique spontanée (UCS), auxquels des doses de bilastine de 10 à 40 mg ont été administrées pendant 2 à 4 semaines.

Les effets indésirables les plus fréquents survenus en cours de traitement dans le cadre d'études de phase III 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).

Dans les études cliniques, les effets cardiovasculaires survenus en cours de traitement ont été peu fréquents ou rares (bloc de branche droit, arythmie sinusale, bradycardie sinusale, extrasystoles ventriculaires et ECG anormaux).

Une étude ouverte d'un an sur l'innocuité des comprimés de bilastine a été menée auprès de 513 sujets. Les effets indésirables les plus fréquents observés lors de cette étude ouverte étaient les céphalées, la grippe et la rhinopharyngite.

8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux d'effets indésirables qui y sont observés peuvent ne pas refléter les taux constatés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans les essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour déterminer les effets indésirables liés aux médicaments et en estimer les taux.

Adolescents et adultes

Les effets indésirables (EI) survenus en cours de traitement par la bilastine à la dose recommandée de 20 mg par jour équivalaient à ceux du placebo. Les EI liés au traitement signalés le plus souvent étaient les étourdissements, les céphalées et la somnolence.

Le tableau 2 indique la fréquence des effets indésirables survenus en cours de traitement signalés par au moins 1 % des sujets traités par la bilastine dans le cadre d'études de phases II et III.

Tableau 2 : Effets indésirables survenus en cours de traitement signalés chez ≥ 1 % des sujets traités par la bilastine dans les études à double insu

Système organique / EI	Comprimés de bilastine N = 931	Placebo N = 950
Affections gastro-intestinales	28 (3,01 %)	28 (2,95 %)
Douleur abdominale haute	10 (1,07 %)	4 (0,42 %)
Affections du 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 %)

La fréquence des effets indésirables observés dans les essais cliniques chez les adultes et les adolescents souffrant de rhinoconjonctivite allergique ou d'urticaire chronique spontanée traités par la bilastine à 20 mg était comparable à la fréquence observée chez les patients recevant un placebo (12,7 % contre 12,8 %).

Étude ouverte à long terme :

L'étude de suivi à long terme (1 an) menée auprès de 513 patients a mis en évidence un profil d'effets indésirables semblable à celui des études cliniques contrôlées de phases II et III d'une durée de 2 à 4 semaines (voir [8.1 Aperçu des effets indésirables](#)).

8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques

Les effets indésirables suivants ont été observés chez moins de 1 % des 2186 patients traités par la bilastine dans le cadre d'études cliniques de phases II et III.

Affections hématologiques et du système lymphatique : anémie.

Affections cardiaques : bloc de branche droit, arythmie sinusale, bradycardie sinusale, extrasystoles ventriculaires.

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

Affections de l'oreille et du labyrinthe : cinétose, acouphènes, vertiges.

Affections oculaires : douleur oculaire.

Affections gastro-intestinales : douleur abdominale, constipation, diarrhée, sécheresse buccale, dysgueusie, dyspepsie, éructations, gastrite, nausées, inconfort gastrique, langue sèche, vomissements.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration : asthénie, gêne thoracique, inconfort, fatigue, nervosité, douleur, pyrexie, soif.

Infections et infestations : herpès buccal, pharyngite.

Troubles du métabolisme et de la nutrition : appétit accru.

Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif : dorsalgie, faiblesse musculaire, myalgie.

Affections du système nerveux : trouble de l'attention, hypersomnie.

Affections psychiatriques : anxiété, insomnie, cauchemar.

Affections des organes de reproduction et du sein : retard des menstruations.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : dyspnée, épistaxis, inconfort nasal, sécheresse nasale, irritation de la gorge.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané : dermatite acnéiforme, prurit, éruption cutanée papuleuse, urticaire.

8.4 Résultats anormaux aux examens de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives

Investigations : 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

8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation

Étant donné que les effets indésirables observés après la commercialisation sont signalés spontanément par une population de taille indéterminée, il n'est pas possible d'estimer leur fréquence de manière fiable ou d'établir un lien de causalité avec l'exposition au médicament.

Les effets indésirables suivants ont été observés après la commercialisation : palpitations, tachycardie, réactions d'hypersensibilité (anaphylaxie, œdème de Quincke, dyspnée, éruption cutanée, œdème localisé ou gonflement local et érythème).

Un cas de torsade de pointes a été signalé après l'utilisation concomitante de bilastine et d'autres médicaments dont il est connu qu'ils peuvent allonger l'intervalle QT.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Les performances psychomotrices étaient similaires après la consommation d'alcool en concomitance avec des comprimés de bilastine ou en concomitance avec un placebo (voir [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#))

Une vigilance particulière doit être exercée lorsque des antihistaminiques (notamment des comprimés de bilastine) sont administrés à des patients dont on présume qu'ils présentent un risque accru de torsade de pointes et qui suivent un traitement par un médicament qui allonge l'intervalle QTc (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#), [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#) et [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)).

9.3 Interactions médicament-comportement

Une étude a été menée afin de comparer les effets de la prise de comprimés de bilastine et de la bilastine à 40 mg par rapport à ceux d'un placebo et de l'hydroxyzine à 50 mg sur la faculté de conduire en temps réel. La bilastine n'a pas eu d'effets différents de ceux du placebo sur la faculté de conduire, que ce soit après un jour ou une semaine de traitement. Les patients

doivent toutefois être informés que, même si ce n'est que très rarement, certaines personnes présentent une somnolence susceptible d'altérer leur aptitude à conduire un véhicule ou à utiliser des machines.

9.4 Interactions médicament-médicament

Kétoconazole et érythromycine

L'administration concomitante de bilastine et de kétoconazole ou d'érythromycine a multiplié l'ASC par un facteur de 2, et la C_{max} par un facteur de 2 ou 3. Sachant que la bilastine est un substrat de la P-gp et qu'elle n'est pas métabolisée, ces observations peuvent s'expliquer par l'interaction avec les transporteurs d'efflux intestinaux.

Une étude à répartition aléatoire et à double insu, contrôlée par placebo et agent de comparaison actif, à 5 permutations, a été menée afin d'évaluer les ECG de 30 sujets adultes en bonne santé. Dans cette étude, la bilastine employée seule à raison de 20 mg/jour pendant quatre jours a été associée à des différences moyennes positives, statistiquement significatives par rapport au placebo, de l'intervalle QT corrigé selon la formule de Fridericia (QTcF) 1 heure et 3 heures après l'administration au jour 4, et à une différence moyenne maximale par rapport au placebo de 4,0 ms (IC à 90 % : 1,20; 6,73) 1 heure après l'administration. Quant à l'administration concomitante de bilastine à 20 mg/jour et de kétoconazole à 400 mg pendant quatre jours, elle a entraîné un allongement statistiquement significatif de l'intervalle QTcF lors de chacune des évaluations intermédiaires (de 0,5 à 12 heures inclusivement) au jour 4; la différence moyenne maximale par rapport au placebo était de 10,0 ms (IC à 90 % : 6,49; 13,43) 1 heure après l'administration. 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 comprimés de bilastine et de diltiazem à 60 mg a augmenté de 50 % la C_{max} de la bilastine. Cet effet, qui ne semble pas modifier le profil d'innocuité de la bilastine, peut s'expliquer par l'interaction avec les transporteurs d'efflux intestinaux.

Lorazépam

La prise concomitante de comprimés de bilastine 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 de comprimés de bilastine en concomitance avec d'autres médicaments qui allongent l'intervalle QTc n'est pas recommandée.

Inhibiteurs de la glycoprotéine P :

Les inhibiteurs de la glycoprotéine P peuvent entraîner une augmentation des taux plasmatiques de bilastine; l'utilisation concomitante de ces inhibiteurs et de la bilastine n'est pas recommandée. Les médicaments qui inhibent la glycoprotéine P comprennent, entre autres, certains antifongiques azolés, les antibiotiques macrolides et les inhibiteurs de la protéase du

VIH (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

Médicaments qui causent une déplétion électrolytique :

L'utilisation de M-BILASTINE avec des médicaments susceptibles de causer un déséquilibre électrolytique n'est pas recommandée (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

9.5 Interactions médicament-aliment

Comprimé à 20 mg

Les valeurs respectives de la C_{max} , de l' ASC_T et de l' ASC_i de la bilastine plasmatique étaient inférieures d'environ 33 %, 17 % et 18 % chez les sujets ayant pris des comprimés de bilastine après avoir consommé un repas riche en matières grasses et en calories par rapport aux sujets ayant pris les comprimés à jeun. Les valeurs respectives de la C_{max} , de l' ASC_T et de l' ASC_i de la bilastine plasmatique étaient inférieures d'environ 25 %, 26 % et 25 % chez les sujets ayant pris des comprimés de bilastine après avoir consommé un repas faible en matières grasses et en calories par rapport aux sujets ayant pris les comprimés à jeun. Les essais cliniques de phase III ont été menés chez des sujets à jeun pour assurer une exposition clinique adéquate à la bilastine.

Jus de pamplemousse

La prise concomitante de comprimés de bilastine et de jus de pamplemousse a réduit la biodisponibilité de la bilastine d'environ 30 %. La prise concomitante de comprimés de bilastine avec d'autres jus de fruits peut également réduire la biodisponibilité de la bilastine. L'ampleur de cette réduction peut varier selon le producteur et le type de jus de fruits. Le mécanisme responsable de cette interaction est l'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 abaisser les concentrations plasmatiques de bilastine.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Les interactions du médicament avec des produits à base de plantes médicinales n'ont pas été étudiées.

9.7 Interactions médicament-examens de laboratoire

Aucune interaction du médicament avec les examens de laboratoire n'a été observée.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

La bilastine est un antihistaminique dont les principaux effets font intervenir l'inhibition sélective des récepteurs H_1 périphériques. L'activité antihistaminique de la bilastine a été décrite dans divers modèles animaux et humains. La bilastine présente une affinité modérée ou élevée à l'égard des récepteurs H_1 de l'histamine, mais aucune affinité pour les récepteurs muscariniques, sérotoninergiques, dopaminergiques et noradrénergiques. Il a été établi que la

distribution de la bilastine dans le cerveau est limitée après son administration par voie orale.

10.2 Pharmacodynamie

Pharmacologie non clinique

Pharmacodynamie

Les effets de la bilastine, exercés par l'intermédiaire de son antagonisme sélectif à l'égard des récepteurs H₁, ont été constatés *in vitro*, dans des organes isolés et lors d'études de pharmacologie non clinique *in vivo*. *In vitro*, la bilastine a délogé la pyrilamine (un autre antagoniste du récepteur H₁) du récepteur H₁ humain recombinant avec un K_i de 64 nM (30 ng/mL). À des concentrations de 100 mcM et 30 mcM, la bilastine n'a pas modifié les effets déclenchés respectivement par les récepteurs H₂ et H₃ dans des organes isolés provenant d'animaux et, à une concentration de 10 mcM, elle ne s'est pas liée aux récepteurs H₄ recombinants humains. *In vivo*, dans des modèles animaux d'anaphylaxie, une seule dose orale de bilastine a réduit de manière dépendante de la dose l'augmentation de la perméabilité capillaire provoquée par un allergène, avec des valeurs d'environ 6 mg/kg pour la dose efficace médiane (DE₅₀). La bilastine s'est avérée inefficace dans des modèles murins de réactions d'hypersensibilité de types III et IV.

Pharmacologie de l'innocuité

Les études non cliniques sur la pharmacologie de l'innocuité réalisées avec la bilastine ont permis d'évaluer les effets du médicament sur les principaux systèmes organiques (appareil cardiovasculaire, appareil pulmonaire et système nerveux central), mais aussi ses effets sur l'appareil gastro-intestinal. Dans deux études distinctes, la bilastine a provoqué une inhibition, dépendante de la concentration, des courants de queue hERG dans des cellules HEK 293 transfectées de manière stable; les valeurs de la concentration inhibitrice médiane (CI₅₀) étaient respectivement de 6,5 mcM et de 17,17 mcM, d'après les concentrations nominales. Dans des oreillettes cardiaques extraites de cobayes, la bilastine à 100 mcM n'a pas modifié l'intensité ou la fréquence des battements cardiaques. Chez des chiens conscients surveillés par télémétrie, l'administration d'une seule dose orale de 10, 30 ou 100 mg/kg de bilastine a entraîné, de manière dépendante de la dose, un allongement de l'intervalle QTc aux doses de 30 et 100 mg/kg et, à la dose la plus élevée seulement, des baisses de la tension artérielle systolique et diastolique. Une diminution de la fréquence cardiaque et un allongement de l'intervalle PR ont aussi été observés 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 orale, la bilastine n'a eu aucun effet, sinon des effets minimes sur le système nerveux central. Une augmentation transitoire de la vigilance chez le rat a été observée à une dose orale de 1000 mg/kg ainsi qu'une diminution modérée de l'activité motrice chez la souris à une dose de 800 mg/kg. La bilastine n'a pas eu d'effet sur les paramètres respiratoires à des doses orales allant jusqu'à 1000 mg/kg chez le rat.

La bilastine n'a eu aucun effet sur la sécrétion gastrique chez le rat après l'administration de 100 mg/kg par voie intraduodénale, ni sur la motilité intestinale chez la souris après l'administration de doses orales allant jusqu'à 300 mg/kg.

Pharmacologie clinique

Des études menées chez des adultes en bonne santé ont montré que l'administration d'une dose de 20 mg de bilastine 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 montré 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.

Dans des essais cliniques contrôlés utilisant la dose recommandée de 20 mg une fois par jour, le profil d'innocuité de la bilastine était semblable à celui du placebo en ce qui concerne le SNC. Quant à la fréquence de la somnolence, elle n'était pas statistiquement différente de celle du 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 agent de comparaison actif, à 5 permutations, a permis d'évaluer les effets électrocardiographiques de la bilastine auprès de 30 sujets adultes en bonne santé. La bilastine a été étudiée à une dose thérapeutique de 20 mg/jour et à 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 par la bilastine à la dose thérapeutique de 20 mg/jour, des différences moyennes positives, statistiquement significatives par rapport au placebo ont été observées 1 heure et 3 heures après l'administration; la différence moyenne maximale par rapport au placebo était de 4,0 ms (IC à 90 % : 1,20; 6,73) 1 heure après l'administration.

Au jour 4 du traitement par la bilastine à la dose suprathérapeutique de 100 mg/jour, un allongement statistiquement significatif de l'intervalle QTcF a été observé après l'administration lors de 5 évaluations intermédiaires consécutives (entre 0,5 et 3 heures); la différence moyenne maximale par rapport au placebo était de 6,0 ms (IC à 90 % : 2,59; 9,48) 2 heures après l'administration (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#), [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#), [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#), [5 SURDOSAGE](#)).

D'après les observations, l'administration de la bilastine à des doses de 20 mg/jour et de 100 mg/jour pendant quatre jours n'a pas eu d'incidence sur la durée du complexe QRS, l'intervalle PR ou la fréquence cardiaque.

10.3 Pharmacocinétique

Pharmacocinétique préclinique

La bilastine est biodisponible par voie orale chez la souris, le rat, le lapin et le chien. Les concentrations plasmatiques varient considérablement d'un animal à l'autre; certaines études font effectivement état de multiples pics après l'administration orale. Chez le rat, l'exposition après gavage semblait plus élevée chez les femelles que chez les mâles. Les études chez le rat portant sur la distribution de la bilastine marquée au carbone 14 (¹⁴C) indiquent une distribution périphérique limitée et des concentrations de radioactivité maximales dans le foie et les reins. Chez des rats pigmentés, des concentrations détectables ont persisté dans l'œil et le tractus uvéal jusqu'à 14 jours, ce qui indique une liaison à la mélanine. Chez des rates gravides, un faible passage de la radioactivité à travers la barrière placentaire vers les tissus fœtaux a été observé. Les mécanismes à l'origine de ce phénomène n'ont pas été élucidés, mais le traitement préalable 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 métabolisée de façon minimale *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; une proportion respective de 7-12 % et de 4-6 % a été retrouvée dans l'urine, et le reste dans les matières fécales. Chez des rats ayant subi une canulation des voies biliaires, 17 % de la dose administrée a été excrétée dans la bile.

Lors d'une étude sur la lactation, la bilastine a été détectée dans le lait de rates allaitantes ayant reçu une dose orale unique (20 mg/kg). Les concentrations de bilastine dans le lait maternel représentaient environ la moitié des concentrations dans le plasma maternel. La pertinence de ces résultats pour les humains est inconnue.

Pharmacocinétique clinique

Les propriétés pharmacocinétiques de la bilastine après l'administration d'une dose orale unique de 20 mg à des volontaires en bonne santé ont été étudiées. Les résultats sont présentés dans le 3, ci-dessous.

Tableau 3 : 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)

Paramètre	Moyenne ± écart-type
t _{1/2} (h)	5,47 ± 2,13
Ae (mg)	8,39 ± 4,70
Cl _r (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 de 1104,97 ng*h/mL, la C_{max} de 220,08 ng/mL, et le 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 après 14 jours chez les sujets traités par la bilastine à des doses comprises entre 20 et 100 mg par jour. La bilastine a une biodisponibilité absolue de 61 %.

L'administration de comprimés de bilastine après la consommation d'un repas d'une teneur en lipides et en calories allant de faible à riche entraîne une diminution notable de la C_{max}, de l'ASC_T et de l'ASC_I [voir [9.5 Interactions médicament-aliment](#)].

Distribution : Des études *in vitro* et *in vivo* ont montré que la bilastine est un substrat de la P-gp (voir [9.4 Interactions médicament-médicament](#)) et de l'OATP (voir [9.5 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; la concentration inhibitrice médiane (CI₅₀) estimée était d'au moins 300 mcM et donc nettement supérieure à la C_{max} plasmatique clinique calculée. Cependant, d'après ces résultats, il est impossible d'écarter une inhibition par la bilastine des transporteurs présents dans la muqueuse intestinale, entre autres, la P-gp.

À des doses thérapeutiques, le taux de liaison de la bilastine aux protéines plasmatiques se situe entre 84 % et 90 %.

Métabolisme : La bilastine n'est pas métabolisée de façon notable 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. Lors études utilisant des tissus hépatiques (microsomes et hépatocytes) d'origine humaine, il a été montré que la bilastine, à différentes doses, interagissait peu ou pas du tout avec les isoenzymes du CYP.

Élimination : D'après une étude de bilan massique menée auprès de volontaires en bonne santé

l'ayant reçu une dose unique de 20 mg de bilastine marquée au ^{14}C , 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 dans le modèle pharmacocinétique de population était de 14,5 heures.

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

Populations et états pathologiques particuliers

Enfants : M-BILASTINE n'est pas autorisé pour l'administration aux enfants de moins de 12 ans. M-BILASTINE n'est pas à administrer à des enfants âgés de moins de 12 ans et pesant moins de 16 kg en raison de données limitées dans cette population.

Personnes âgées : L'innocuité et l'efficacité des comprimés de bilastine ont été montrées chez un nombre limité de sujets de plus 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 pour une urticaire et/ou une rhinite allergique. Les paramètres pharmacocinétiques des comprimés de bilastine chez les sujets en bonne santé de plus de 65 ans étant comparables à ceux des sujets plus jeunes, aucun ajustement posologique n'est jugé nécessaire dans 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 : Il n'existe pas de données pharmacocinétiques sur les sujets atteints d'insuffisance hépatique. La bilastine n'est pas métabolisée de façon notable chez l'humain; la plus grande part de la dose administrée est excrétée sous forme inchangée. Puisque 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. Des changements dans la fonction hépatique ne devraient avoir aucune influence cliniquement pertinente sur la pharmacocinétique de la bilastine.

Insuffisance rénale : Une étude sur les comprimés de bilastine a été réalisée auprès de 24 adultes des deux sexes : 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 des sujets 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 $_{0-\infty}$ moyenne variait de 737,4 à 1708,5 ng*h/mL chez les sujets en bonne santé et les sujets atteints d'insuffisance rénale grave, respectivement. La C_{\max} moyenne variait de 144,0 à 271,1 ng/mL chez les sujets en bonne santé et les sujets atteints d'insuffisance rénale modérée, respectivement. Il ne semblait pas y avoir de différences importantes quant au T_{\max} médian 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 pratiquement complète à la fin de l'intervalle de collecte de 48 à 72 heures chez tous les sujets, et les diagrammes de l'excrétion urinaire indiquent des courbes du taux d'excrétion essentiellement parallèles entre les groupes.

11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

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

12 PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT

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

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Nom propre :

Bilastine

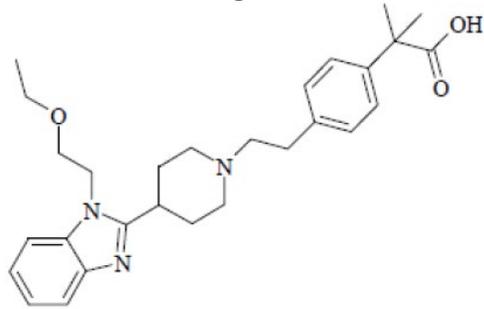
Nom chimique :

acide 2-[4-(2-(4-(1-(2-éthoxyéthyl)-1H-benzimidazol-2-yl)pipéridin-1-yl)éthyl)phényl]-2-méthylpropionique

Formule moléculaire et masse moléculaire :

$C_{28}H_{37}N_3O_3$ 463,61 g/mol

Formule de structure :



Propriétés physicochimiques :

Aspect physique :

Poudre cristalline blanche à blanc cassé

Solubilité :

Peu soluble dans le chlorure de méthylène et pratiquement insoluble dans l'acétone

Valeur de pKa :

4,4

Hygroscopicité :

La bilastine est hygroscopique.

14 ÉTUDES CLINIQUES

14.1 Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude

Efficacité dans le traitement de la rhinite allergique saisonnière

Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude

L'efficacité clinique des comprimés de bilastine à 20 mg pour le traitement de la rhinite allergique saisonnière (RAS) a été évaluée dans le cadre de trois essais cliniques en groupes parallèles, à double insu, à répartition aléatoire, contrôlés par placebo et agent de comparaison actif (BILA 1003/RAE, BILA 1704/RAE et BILA 0802/RAE). Un total de 2359 patients ont été répartis au hasard pour recevoir le traitement par la bilastine, un placebo ou un agent de comparaison actif (desloratadine à 5 mg ou cétirizine à 10 mg).

Tableau 4 : Résumé des caractéristiques démographiques des patients dans les essais cliniques sur la rhinite allergique saisonnière

N° de l'essai	Conception de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (tranche)	Sexe
BILA 1003/RAE (Bachert <i>et al.</i> , 2009)	Essai en groupes parallèles, à double insu et à répartition aléatoire, contrôlé par placebo et agent de comparaison actif	Bilastine à 20 mg Desloratadine à 5 mg Placebo Orale, une fois par jour pendant 14 jours	233 242 245 Population totale en intention de traiter (IT) : 720	30 (12-70)	121/112 126/116 118/127
BILA 1704/RAE (Kuna <i>et al.</i> , 2009)	Essai en groupes parallèles, à double insu, à répartition aléatoire, contrôlé par placebo et agent de comparaison actif	Bilastine à 20 mg Cétirizine à 10 mg Placebo Orale, une fois par jour pendant 14 jours	226 227 225 Population totale en IT : 678	31 (12-69)	108/118 107/120 108/117
BILA 0802/RAE	Essai en groupes parallèles, à double insu, à répartition aléatoire, contrôlé par placebo et agent	Bilastine à 20 mg Bilastine à 40 mg Cétirizine à 10 mg Placebo Orale, une fois par jour pendant	240 239 240 242 Population totale en IT :	35,1 (12-70)	101/139 85/154 86/154 83/159

N° de l'essai	Conception de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (tranche)	Sexe
	de comparaison actif	14 jours	961		

Dans le cadre d'études pivots de phase III 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 rétrospectif (STSNr) et le score total des symptômes non nasaux rétrospectif (STSNnr).

Le STSNr était obtenu par une évaluation rétrospective effectuée deux fois par jour, le matin et le soir, de quatre symptômes nasaux (rhinorrhée, congestion nasale, démangeaisons nasales et éternuement) sur une échelle à quatre points (de 0 [aucun symptôme] à 3 [symptômes marqués]).

Le STSNnr incluait quatre symptômes non nasaux évalués de façon similaire, notamment les démangeaisons oculaires, le larmoiement, la rougeur oculaire et les démangeaisons aux oreilles et/ou au palais (ce dernier paramètre a été évalué uniquement lors de l'essai BILA 1003/RAE). Dans le cadre d'une étude, les patients ont également consigné ces symptômes en temps réel.

Les variations du STSNr, du STSNnr, 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), les comprimés de bilastine se sont avérés d'une efficacité supérieure au placebo. Dans le troisième essai, BILA 0802/RAE, ni les comprimés de bilastine ni l'agent de comparaison actif (cétirizine) n'ont pu se distinguer du placebo. C'est pourquoi les résultats de cet essai ne sont pas présentés ici.

14.2 Résultats des études

Essai BILA 1003/RAE

Une différence statistiquement significative au niveau du principal critère d'évaluation de l'efficacité, soit la variation de l'ASC du STS entre le début et la fin de l'étude, a été observée chez les patients traités par les comprimés de bilastine par rapport à ceux du groupe placebo 5). Par ailleurs, aucune différence n'a été observée par rapport aux patients recevant l'agent de comparaison actif.

Tableau 5 : Essai BILA 1003/RAE sur la RAS – Score total des symptômes – Aire sous la courbe (population en IT)

	Placebo N = 245	Comprimés de bilastine N = 233	Valeur de p^1
Moyenne (É.-T.)	118,4 (62,7)	98,4 (58,1)	< 0,001
IC à 95 %	110,5; 126,3	90,9; 105,9	

¹ Test de Tukey

Les scores des symptômes de chaque composante individuelle compris dans le groupe total de symptômes étaient également différents chez les patients traités par les comprimés de bilastine par rapport à ceux du groupe placebo (tableau 6).

Tableau 6 : Essai BILA 1003/RAE sur la RAS – Sommaire des principaux résultats secondaires (population en IT)

Variable – Variation moyenne (É.-T.) entre le début et le jour 14 de l'essai	Placebo N = 245	Comprimés de bilastine N = 233	Différence par rapport au placebo	
			Estimation	IC à 95 %
STSNr	-2,3 (2,3)	-2,9 (2,2)	0,67	0,27; 1,07
STSNnr	-1,3 (2,3)	-2,0 (2,1)	0,70	0,30; 1,10
STS	-3,5 (4,2)	-4,9 (3,9)	1,35	0,62; 2,08
Score total RQLQ	-1,3 (1,3)	-1,6 (1,2)	0,3	0,07; 0,52

RQLQ : questionnaire sur la qualité de vie liée à la rhinoconjonctivite;

STS : score total des symptômes;

STSNnr : score total des symptômes non nasaux rétrospectif;

STSNr : score total des symptômes nasaux rétrospectif.

Essai BILA 1704/RAE

Tableau 7 : Essai BILA 1704/RAE sur la RAS – Score total des symptômes – Aire sous la courbe (population en IT)

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

¹ Test de Tukey

Les scores des symptômes de chaque composante individuelle qui composent l'ensemble des symptômes étaient également différents chez les patients recevant des comprimés de bilastine par rapport aux patients recevant un placebo (tableau 8).

Tableau 8 : Essai BILA 1704/RAE sur la RAS – Sommaire des principaux résultats secondaires (population en IT)

Variable liée au traitement	Placebo N = 225	Comprimés de bilastine N = 226	Différence par rapport au placebo	
			Estimation	IC à 95 %
STSNr (variation moyenne par rapport à la valeur initiale)	-2,0 (2,5)	-3,1 (2,3)	1,15	0,70; 1,59
STSNnr (variation moyenne par rapport à la valeur initiale)	-0,9 (1,9)	-1,6 (1,9)	0,73	0,38; 1,08
STS (variation moyenne par rapport à la valeur initiale)	-2,9 (4,1)	-4,8 (3,8)	1,88	1,15; 2,61

STS : score total des symptômes;

STSNnr : score total des symptômes non nasaux rétrospectif;

STSNr : score total des symptômes nasaux rétrospectif

Le délai d'action a été étudié au sein d'une unité d'exposition environnementale chez des patients atteints de rhinite allergique ayant reçu une seule dose de bilastine en comprimés. Il a pu être constaté que le délai d'action des comprimés de bilastine était de 1 heure après leur administration orale.

Efficacité contre l'urticaire chronique spontanée

Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude

L'efficacité des comprimés de bilastine pour le traitement de l'urticaire chronique spontanée a été évaluée dans le cadre de deux essais cliniques multicentriques de 4 semaines, à répartition aléatoire, à double insu et contrôlés par placebo, menés auprès d'adultes de 18 à 76 ans souffrant d'urticaire chronique spontanée. Ces deux essais comprenaient 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 dose unique 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, et l'âge moyen 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 le placebo.

Tableau 9 : Résumé des caractéristiques démographiques des patients dans les essais cliniques sur l'urticaire chronique spontanée

N° de l'essai	Conception de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (tranche)	Sexe M/F
BILA 0601/UCI	Essai de détermination de la dose, en groupes parallèles, à double insu et à répartition aléatoire, contrôlé par placebo	Bilastine à 10 mg	53	43 (18-76)	15/33
Bilastine à 20 mg		58	13/25		
Bilastine à 30 mg		56	9/28		
Placebo		53	8/21		
		Orale, une fois par jour pendant 4 semaines	Population totale en IT = 219		Population totale traitée selon le protocole* = 152
BILA 2006/UCI (Zuberbier <i>et al</i> , 2010)	Essai en groupes parallèles, à double insu et à répartition aléatoire, contrôlé par placebo et par la lévocétirizine	Bilastine à 20 mg	172	40 (18-75)	63/109
** Lévocétirizine à 5 mg		163	54/109		
Placebo		181	40/141		
		Orale, une fois par jour pendant 4 semaines	Population totale en IT = 516		

L'efficacité a été évaluée à partir des fiches journalières des patients sur les symptômes urticariens consignés de façon rétrospective (intensité des démangeaisons, nombre de papules œdémateuses et taille maximale des papules œdémateuses); chaque symptôme était évalué sur une échelle de 0 à 3. Le principal paramètre d'évaluation de l'efficacité était la variation, par rapport au début de l'essai, de la moyenne du score total des symptômes (STS) entre le matin et le soir, lequel était défini comme étant 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 des études

Essai BILA 0601/UCI

Tableau 10 : Essai BILA 601/UCI sur l'UCS – Variation du score total des symptômes entre le début et le jour 28 de l'essai 28 (population traitée selon le protocole)

	Placebo n = 29	Comprimés de bilastine n = 38	Valeur de p^1
Moyenne (É.-T.)	-1,9 (2,8)	-4,1 (2,9)	0,003
IC à 95 %	-2,92; -0,88	-5,02; -3,18	

¹ Test t

Les scores des symptômes de chaque composante individuelle de l'ensemble des symptômes chez les patients recevant des comprimés de bilastine se distinguaient également de ceux des patients du groupe placebo (tableau 11).

Tableau 11 : Essai BILA 0601/UCI sur l'UCS – Sommaire des résultats secondaires (population traitée selon le protocole)

Variable – Variation moyenne (É.-T.) entre le début et le jour 28 de l'essai (population traitée selon le protocole)	Placebo N = 29	Bilastine à 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; 1,23
SNPO	-0,6 (1,1)	-1,3 (1,1)	0,7	0,17; 1,23
STMPO	-0,6 (1,1)	-1,2 (1,2)	0,6	0,04; 1,15
ICG du chercheur (médiane [intervalle])	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

Essai BILA 2006/UCI

Tableau 12 : BILA 2006/UCI sur l'UCS – Variation de la valeur initiale du STS du matin et du soir sur la période de traitement de 28 jours (population en IT)

	Placebo n = 181	Comprimés de bilastine n = 172	Valeur de p^1
Moyenne (É.-T.)	-2,99 (2,16)	-4,23 (2,1)	< 0,001
IC à 95 %	-3,67; -2,31	-4,89; -3,57	

¹ Test de Tukey

Tableau 13 : Essai BILA 2006/UCI sur l'UCS – Sommaire des résultats secondaires (population en IT)

Variable – Variation moyenne (É.-T.) entre le début et le jour 28 de l'essai	Placebo N = 181	Bilastine à 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; 0,63
SNPO	-1,00 (0,74)	-1,37 (0,73)	0,37	0,22; 0,52
STMPO	-0,97 (0,80)	-1,37 (0,83)	0,40	0,23; 0,57
ICG du chercheur (médiane [intervalle])	6 (1-13)	5 (1-9)	---	----

ICG : impression clinique globale;
 SID : score d'intensité des démangeaisons;

SNPO : score du nombre de papules œdémateuses;
 STMPO : score de la taille maximale des papules œdémateuses

L'efficacité de la bilastine a été étudiée chez des adultes et des adolescents. Les données probantes sur l'efficacité chez les adultes souffrant d'urticaire chronique spontanée peuvent être extrapolées aux adolescents, car il a été montré que l'exposition générale à 20 mg de bilastine chez les adolescents de 12 à 17 ans est équivalente à l'exposition à 20 mg de bilastine chez les adultes. L'extrapolation des données provenant d'études menées chez des adultes et des adolescents est jugée appropriée pour ce produit, car la physiopathologie de la rhinite allergique et de l'urticaire est la même dans tous les groupes d'âge.

14.3 Études de biodisponibilité comparatives

Une étude randomisée en deux traitements, deux séquences, deux périodes, à dose unique de 1 x 20 mg pour comparer la bioéquivalence de M-BILASTINE (comprimés de bilastine) à 20 mg (Mantra Pharma Inc.) et de BLEXTEN® (bilastine) à 20 mg, comprimés (Aralez Pharmaceuticals Canada Inc.) a été menée auprès de 36 participants asiatiques adultes en bonne santé, à jeun. Un résumé des données de biodisponibilité des 33 participants ayant terminé l'étude est présenté dans le tableau suivant.

RÉSUMÉ DES DONNÉES COMPARATIVES DE BIODISPONIBILITÉ EN TABLEAU

Comprimés de bilastine à 20 mg (1 x 20 mg) À partir des données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% du CV)				
Paramètre	TEST ¹	RÉFÉRENCE ²	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 % [#]
# ASC _T (h*ng/mL)	1384,59 1432,35 (26,45 %)	1292,97 1342,01 (25,88 %)	104,0	97,0 %-111,6 %
# ASC _I (h*ng/mL)	1413,03 1461,54 (26,38 %)	1323,21 1370,92 (25,41 %)	103,9	97,0 %-111,2 %
#C _{max} (ng/mL)	245,54 263,29 (38,21 %)	228,51 246,75 (38,46 %)	102,7	91,7 %-115,0 %
T _{max} ³ (h)	1,000 (0,50-4,50)	1,000 (0,50-4,50)	N.D.	N.D.
T _{1/2} ⁴ (h)	4,046 (17,34 %)	4,085 (21,73 %)	N.D.	N.D.

¹ M-BILASTINE (comprimés de bilastine) 20 mg (Mantra Pharma Inc.).

² BLEXTEN® (bilastine) à 20 mg, comprimés (Aralez Pharmaceuticals Canada Inc.).

³ Exprimé sous forme de médiane (plage) uniquement.

⁴ Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (CV %) uniquement.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicité d'une dose unique

La bilastine présente une faible toxicité aiguë par voie orale; aucun signe clinique ni mortalité n'a été constaté après l'administration orale chez des rats et des souris d'une seule dose de 2000 mg/kg et de 5000 mg/kg, respectivement. Après l'administration d'une dose unique par voie intraveineuse, la bilastine s'est avérée létale à une dose ≥ 60 mg/kg chez le rat, et de ≥ 30 mg/kg chez la souris. Chez le rat et la souris, la mortalité est survenue dans les 5 minutes suivant l'administration et précédée de signes de toxicité, tels que les 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 mesurées chez des rats après administration intraveineuse; à la dose de 50 mg/kg, les concentrations obtenues au premier temps d'échantillonnage (10 minutes après l'administration intraveineuse) 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 l'administration de doses orales répétées de bilastine ont été réalisées chez la souris, le rat et le chien sur des périodes pouvant atteindre 13, 26 et 52 semaines, respectivement. La toxicité de la bilastine administrée quotidiennement par voie intraveineuse pendant 4 semaines a été évaluée chez le rat et le chien.

L'administration orale de bilastine, à des doses pouvant atteindre 2000 mg/kg/jour chez la souris et le rat, et 800 mg/kg/jour chez le chien, n'a entraîné aucun signe clinique chez la souris, mais des signes cliniques transitoires ont été observés chez le rat et le chien (rats : salivation; chiens : vomissements, salivation, excréments mous ou diarrhée et diminution de l'activité). L'intervalle QTc était légèrement allongé chez le chien au terme des 52 semaines d'exposition par voie orale à une dose de 800 mg/kg/jour. Chez le rat et le chien, des modifications pathologiques cliniques, généralement légères, sont survenues à des doses élevées et étaient réversibles après 2 à 8 semaines d'interruption des doses. Des changements hépatiques et thyroïdiens, considérés comme des réponses adaptatives, ont été observés chez la souris et le rat. Chez le chien, après l'administration d'une dose de 800 mg/kg pendant 52 semaines, une augmentation des cas d'anomalies morphologiques des spermatozoïdes épидидymaires a été constatée; un mâle présentait une motilité réduite des spermatozoïdes. Aucun changement histopathologique au niveau des testicules et de la prostate n'a été observé au cours de l'étude de 52 semaines chez le chien.

Chez le rat, après l'administration une fois par jour pendant 4 semaines de doses intraveineuses pouvant atteindre 50 mg/kg/jour, aucun signe clinique n'a été observé, mais 4 des 58 rats exposés à la dose de 50 mg/kg/jour sont morts. À la dose de 50 mg/kg/jour, une hypertrophie minimale ou légère des tubules proximaux dans la région cortico-médullaire du rein a été observée. Tous les chiens ont survécu à l'administration intraveineuse de 60 mg/kg/jour

pendant 4 semaines; une augmentation de la fréquence des tremblements et des claquements de lèvres liée à la dose a été observée après l'administration, à toutes les doses (≥ 30 mg/kg/jour), ainsi que des vomissements pendant et après l'administration des doses de 40 et 60 mg/kg/jour. À la dose de 60 mg/kg/jour, des thromboses veineuses d'une gravité accrue ont été observées aux points d'injection et en périphérie. Après administration intraveineuse chez le chien, aucune modification des paramètres cardiovasculaires ni modification de la morphologie ou de la motilité des spermatozoïdes épидидymaires n'a été observée.

Les doses sans effets nocifs observables (DSENO) ont été déterminées pour tous les résultats des études à doses répétées par voies orale et intraveineuse. À la DMRH, la marge de la C_{max} et de l'ASC cliniques est supérieure d'au moins 10 fois et, pour la majorité des résultats, de plusieurs centaines de fois.

Génotoxicité

La bilastine n'a présenté aucun effet mutagène à des concentrations pouvant atteindre 2000 mcg/plaque ni aucun effet clastogène lors d'un test d'aberration chromosomique sur lymphocytes humains à des concentrations atteignant jusqu'à 500 mcg/mL. Un test du micronoyau réalisé *in vivo* chez la souris a révélé que des doses orales uniques de 2000 mg/kg de bilastine n'entraînaient aucune clastogénicité.

Cancérogénicité

Dans les études de cancérogénicité menées chez le rat et la souris, aucune augmentation de la fréquence des tumeurs liées à la bilastine n'a été observée lors de l'ajout à l'alimentation de doses de bilastine pouvant atteindre 2000 mg/kg/jour chez la souris et 1200 mg/kg/jour chez le rat pendant une période maximale de 104 semaines au terme de laquelle les valeurs de l'ASC étaient plus de 100 fois supérieures aux valeurs obtenues à la DMRH. Lors de l'étude de cancérogénicité menée chez le rat, une lithiase urinaire a été observée chez les femelles exposées à 1200 mg/kg/jour. À la DSENO de 700 mg/kg/jour, les valeurs de l'ASC étaient plus de 200 fois supérieures aux valeurs cliniques obtenues à la DMRH.

Toxicité pour la reproduction

Chez le rat, l'administration avant et pendant l'accouplement ainsi qu'au début de la gestation de doses orales de bilastine pouvant atteindre 1000 mg/kg/jour n'a eu aucun effet sur la fertilité des femelles et des mâles, sur le nombre, la motilité et la morphologie des spermatozoïdes épидидymaires ou sur le développement embryonnaire précoce. Chez des rates et des lapines gravides, l'administration de bilastine par gavage oral, à des doses pouvant atteindre 1000 mg/kg/jour pendant la période d'organogénèse la plus importante, n'a entraîné aucune toxicité embryofœtale ou maternelle chez les rates gravides. À une dose toxique pour les lapines gravides (400 mg/kg/jour), les observations concordant avec un retard d'ossification du squelette chez les fœtus étaient probablement liées à la baisse de la consommation alimentaire des lapines gravides, la DSENO ayant été établie à 110 mg/kg/jour. Dans 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 1000 mg/kg/jour entre le 6^e jour de la

gestation et le 21^e jour de la lactation. Aucun signe clinique n'a été observé chez les femelles traitées ni aucun effet sur la durée et l'indice d'accouplement ou de gestation; toutes les femelles ont mis bas, ont allaité et ont pris soin de leurs petits normalement. À la dose élevée, une légère réduction du poids corporel et de la prise de poids a été observée pendant la lactation, dont une femelle ayant présenté une perte post-implantation de 100 %. L'administration de bilastine aux femelles gravides n'a pas eu d'effet sur le développement, la fonction sensorielle et le développement moteur des petits (génération F1). Le traitement des mères n'a eu aucun effet sur la capacité de reproduction des petits ou de leur progéniture (génération F2). La DSENO pour la génération F0 était de 275 mg/kg/jour, et celle pour la génération F1 était de 1000 mg/kg/jour. Les DSENO de tous les paramètres de reproduction chez le rat et le lapin ont été associées à des valeurs de l'ASC plus de 50 fois supérieures aux valeurs obtenues lors de l'exposition clinique à la DMRH.

17 MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN

1. PrBLEXTEN[®], comprimés de bilastine 20 mg, numéro de contrôle : 241318. Monographie de produit, Aralez Pharmaceuticals Canada Inc. 10 août 2021

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

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

PrM-BILASTINE

Comprimés de bilastine

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **M-BILASTINE** et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **M-BILASTINE**.

Pourquoi utilise-t-on M-BILASTINE ?

Les comprimés de M-BILASTINE sont utilisés pour soulager les 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 ou plus.
- **Urticaire chronique spontanée :**
Urticaire et démangeaisons chez les patients de 12 ans ou plus.

Comment M-BILASTINE agit-il ?

M-BILASTINE 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 M-BILASTINE ?

Ingrédient médicinal : Bilastine

Ingrédients non médicinaux : Cellulose microcristalline, dioxyde de silicium colloïdal, glycolate d'amidon sodique et stéarate de magnésium

M-BILASTINE se présente sous la ou les formes pharmaceutiques suivantes :

Comprimés : 20 mg

N'utilisez pas M-BILASTINE dans les cas suivants :

- Vous êtes allergique (hypersensible) à la bilastine ou à tout autre ingrédient de M-BILASTINE;
- Vous avez déjà eu des battements cardiaques irréguliers.

Consultez votre professionnel de la santé avant d'utiliser M-BILASTINE, afin d'assurer l'utilisation adéquate du médicament et d'aider à éviter les effets secondaires. Informez votre professionnel de la santé de votre état actuel et de vos problèmes de santé, notamment :

- si vous avez des problèmes de rein;

- si vous avez des antécédents personnels ou familiaux de problèmes cardiaques;
- si vous êtes enceinte ou prévoyez de le devenir;
- si vous allaitez.

Autres mises en garde :

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Pendant votre traitement par M-BILASTINE, vous pourriez ressentir de la fatigue et être ainsi moins apte à conduire ou à utiliser des machines. Si vous vous sentez fatigué, ne conduisez pas et n'utilisez pas de machines.

Les comprimés de M-BILASTINE (20 mg) ne conviennent pas aux enfants de moins de 12 ans.

Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine douce.

Les produits suivants pourraient interagir avec M-BILASTINE :

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

Comment prendre M-BILASTINE :

- Avalez le comprimé avec de l'eau;
- Prenez M-BILASTINE 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 M-BILASTINE que la quantité prescrite par votre professionnel de la santé. Si vos symptômes ne s'améliorent pas, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Dose habituelle :

Rhinite allergique saisonnière

Patients de 12 ans ou plus : 1 comprimé (20 mg) une fois par jour.

Urticaire chronique spontanée

Patients de 12 ans ou plus : Un comprimé (20 mg) une fois par jour.

Surdosage :

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de M-BILASTINE, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence 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 M-BILASTINE ?

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez M-BILASTINE. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

- maux de tête;
- somnolence;
- étourdissements;
- maux de ventre.

M-BILASTINE peut fausser les résultats de certaines analyses sanguines. Votre professionnel de la santé déterminera quand se feront les prises de sang et en interprétera les résultats.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
RARE			
Problèmes cardiaques : accélération ou ralentissement des battements du cœur, sueurs froides, sensation d'un évanouissement imminent, perception des battements du cœur, étourdissements, nausées, essoufflement			√
FRÉQUENCE INCONNUE			
Réactions allergiques : difficulté à respirer, enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge et/ou enflure et rougeur de la peau			√

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

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada :

- en visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courriel ou par télécopieur; ou
- en téléphonant sans frais au 1-866-234-2345.

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.

Entreposage :

Conserver à la température ambiante (entre 15°C et 30°C).

N'utilisez pas M-BILASTINE après la date de péremption indiquée sur la boîte et les plaquettes alvéolées, juste après la mention « 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 plus sur M-BILASTINE :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>) ou en contactant Mantra Pharma Inc. au medinfo@mantrapharma.ca, ou au 1-833-248-7326.

Le présent dépliant a été rédigé par :

Mantra Pharma Inc.

1000 rue Du Lux, Suite 201

Brossard, Quebec

J4Y 0E3

Dernière révision : 22 octobre 2024