

## ANNEXE I

### RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

#### 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

**INORIAL 20 mg, comprimé**

#### 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Bilastine ..... 20,00 mg

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

#### 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé.

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

La barre de cassure est destinée à faciliter la prise du comprimé, elle ne le divise pas en deux demi-doses égales.

#### 4. DONNEES CLINIQUES

##### 4.1. Indications thérapeutiques

Traitement symptomatique de la rhino-conjonctivite allergique (saisonnière et perannuelle) et de l'urticaire chez les adultes et les adolescents (de 12 ans et plus).

##### 4.2. Posologie et mode d'administration

###### Posologie

*Adultes et adolescents (12 ans et plus)*

La posologie recommandée est de 20 mg de bilastine (un comprimé) une fois par jour.

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

###### Populations spécifiques

###### Sujets âgés

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

L'expérience est limitée chez les personnes âgées de plus de 65 ans.

###### Insuffisants rénaux

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire en cas d'insuffisance rénale (voir rubrique 5.2).

###### Insuffisants hépatiques

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

Compte tenu de l'absence de métabolisation de la bilastine et de son élimination en majorité par voie urinaire, il n'est pas attendu d'augmentation significative de l'exposition systémique en cas d'insuffisance hépatique au-delà des marges de sécurité.

Par conséquent, aucun ajustement posologique n'est nécessaire en cas d'insuffisance hépatique (voir rubrique 5.2).

###### Population pédiatrique

Il n'y a pas d'utilisation justifiée de bilastine chez les enfants âgés de 0 à 2 ans dans les indications rhino-conjonctivite allergique et urticaire.

La tolérance et l'efficacité n'ont pas encore été établies chez les enfants de moins de 12 ans.

### Durée du traitement

L'utilisation de la bilastine dans le traitement de la rhinite allergique devra être limitée à la période d'exposition aux allergènes.

En cas de rhinite allergique saisonnière, le traitement pourra être arrêté après la disparition des symptômes et sera repris au moment de leur réapparition.

En cas de rhinite allergique perannuelle un traitement continu pourrait être proposé aux patients durant les périodes d'exposition aux allergènes.

En cas d'urticaire la durée du traitement dépendra de la nature, de la durée et de l'évolution de la symptomatologie.

### Mode d'administration

Voie orale

Le comprimé doit être avalé avec de l'eau. Il est recommandé d'administrer la dose quotidienne en une seule prise.

## **4.3. Contre-indications**

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

## **4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

### Population pédiatrique

L'efficacité et la tolérance de la bilastine n'ont pas été établies chez les enfants de moins de 12 ans.

En cas d'insuffisance rénale modérée à sévère, l'administration concomitante de bilastine et d'inhibiteurs de la P-glycoprotéine tels que le kétoconazole, l'érythromycine, la ciclosporine, le ritonavir ou le diltiazem, peut augmenter les taux plasmatiques de bilastine et par conséquent augmenter le risque de survenue d'effets indésirables de la bilastine. Il convient donc d'éviter l'administration concomitante de bilastine et d'inhibiteurs de la P-glycoprotéine chez les patients ayant une insuffisance rénale modérée à sévère.

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

Interaction avec la nourriture: la prise de nourriture réduit significativement la biodisponibilité orale de la bilastine de 30 %.

Interaction avec le jus de pamplemousse: l'administration concomitante de jus de pamplemousse réduit la biodisponibilité de la bilastine de 30 %. Cet effet peut également être observé avec d'autres jus de fruit. La diminution de la biodisponibilité peut varier en fonction des fabricants de jus de fruits et du type de fruits. Le mécanisme de cette interaction est l'inhibition de l'OATP1A2, un transporteur au niveau de l'absorption dont la bilastine est un substrat (voir rubrique 5.2). Les médicaments qui sont des substrats ou des inhibiteurs de l'OATP1A2, tels que le ritonavir ou la rifampicine, peuvent également entraîner une réduction de la concentration plasmatique de bilastine.

Interaction avec le kétoconazole ou l'érythromycine: l'administration concomitante de kétoconazole ou d'érythromycine multiplie par 2 l'aire sous la courbe (ASC) des concentrations plasmatiques et par 2-3 la concentration maximale plasmatique ( $C_{max}$ ) de la bilastine. Compte tenu du fait que la bilastine est un substrat de la P-glycoprotéine et qu'elle n'est pas métabolisée (voir rubrique 5.2), ces observations peuvent s'expliquer par l'interaction avec les transporteurs d'efflux intestinaux. Ces modifications ne sont pas de nature à affecter le profil de sécurité de la bilastine, du kétoconazole ou de l'érythromycine. Les autres médicaments substrats ou inhibiteurs de la P-glycoprotéine, tels que la ciclosporine, pourraient également augmenter les concentrations plasmatiques de la bilastine.

Interaction avec le diltiazem: l'administration concomitante de 20 mg de bilastine et de 60 mg de diltiazem a augmenté la concentration plasmatique maximale ( $C_{max}$ ) de la bilastine de 50 %. Cet effet peut s'expliquer par l'interaction avec les transporteurs d'efflux intestinaux (voir rubrique 5.2), et ne semble pas avoir d'effet significatif sur le profil de sécurité de la bilastine.

Interaction avec l'alcool: les performances psychomotrices après administration concomitante d'alcool et de 20mg de bilastine étaient comparables à celles observées après administration concomitante d'alcool et du placebo.

Interaction avec le lorazépam: il n'a pas été mis en évidence de potentialisation de l'effet dépressur du lorazépam sur le système nerveux central après administration concomitante de 20 mg de bilastine et de 3 mg de lorazépam durant 8 jours.

#### Population pédiatrique

Les études d'interaction médicamenteuses n'ont été réalisées que chez l'adulte. Le niveau d'interactions médicamenteuses et autres formes d'interactions attendues est considéré comme similaire dans la population pédiatrique de 12 à 17 ans.

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

#### **Grossesse**

Il n'y a pas ou peu de données sur l'utilisation de la bilastine chez la femme enceinte.

Les études menées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet toxique direct ou indirect sur la reproduction, la mise bas ou le développement post-natal (voir rubrique 5.3). Par mesure de précaution, il est recommandé de ne pas utiliser INORIAL, comprimé au cours de la grossesse.

#### **Allaitement**

L'excrétion de la bilastine dans le lait maternel n'est pas connue. L'excrétion de la bilastine dans le lait chez l'animal n'a pas été étudiée. La décision soit d'arrêt/abstention du traitement par INORIAL, devra être prise en tenant compte du bénéfice de l'allaitement pour l'enfant et du bénéfice du traitement pour la mère.

#### **Fertilité**

Les données cliniques existantes sur les effets de la bilastine sur la fertilité sont très limitées. Une étude menée chez le rat n'a pas montré d'effets toxiques sur la fertilité (voir rubrique 5.3).

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

Une étude réalisée pour évaluer les effets de la bilastine sur l'aptitude à conduire des véhicules a démontré qu'un traitement avec 20 mg n'affectait pas les performances de la conduite. Cependant, les patients doivent être informés que très rarement quelques personnes ont ressenti de la somnolence, ce qui pourrait affecter leur aptitude à conduire ou utiliser des machines.

### **4.8. Effets indésirables**

#### Résumé du profil de tolérance

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

Les études cliniques de phase II et III réalisés pendant le développement clinique ont inclus 2525 patients traités avec différentes doses de bilastine, dont 1697 ont reçu 20 mg de bilastine. Au cours de ces études, 1362 patients ont reçu le placebo.

Les effets indésirables les plus fréquents rapportés chez les patients recevant 20 mg de bilastine dans les indications rhino-conjonctivite allergique ou urticaire chronique idiopathique ont été: maux de tête, somnolence, sensations vertigineuses et fatigue. La fréquence de ces événements indésirables a été la même dans le groupe placebo.

#### Résumé tabulé des effets indésirables

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

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

Très fréquents ( $\geq 1/10$ )

Fréquents ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ )

Peu fréquents ( $\geq 1/1\ 000$  à  $< 1/100$ )

Rares ( $\geq 1/10\ 000$  à  $< 1/1\ 000$ )

Très rares (< 1/10 000)

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

Les effets indésirables rares, très rares et ceux dont la fréquence n'est pas connue ne sont pas reportés dans le tableau.

Organes		Bilastine 20 mg	Bilastine (tous dosages)
Fréquence	Effet indésirable	N=1697	N=2525
Infections et infestations			
Peu fréquent	Herpes buccal	2 (0,12 %)	2 (0,08 %)
Troubles du métabolisme et de la nutrition			
Peu fréquent	Augmentation de l'appétit	10 (0,59 %)	11 (0,44 %)
Troubles psychiatriques			
Peu fréquent	Anxiété	6 (0,35 %)	8 (0,32 %)
	Insomnie	2 (0,12 %)	4 (0,16 %)
Troubles du système nerveux			
Fréquent	Somnolence	52 (3,06 %)	82 (3,25 %)
	Céphalées	68 (4,01 %)	90 (3,56 %)
Peu fréquent	Sensation vertigineuse	14 (0,83 %)	23 (0,91 %)
Troubles au niveau de l'oreille et du labyrinthe			
Peu fréquent	Acouphènes	2 (0,12 %)	2 (0,08 %)
	Vertige	3 (0,18 %)	3 (0,12 %)
Troubles cardiaques			
Peu fréquent	Bloc de branche droit	4 (0,24 %)	5 (0,20 %)
	Arythmie sinusale	5 (0,30 %)	5 (0,20 %)
	Allongement de l'intervalle QT	9 (0,53 %)	10 (0,40 %)
	Autres anomalies de l'ECG	7 (0,41 %)	11 (0,44 %)
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux			
Peu fréquent	Dyspnée	2 (0,12 %)	2 (0,08 %)
	Gêne nasale	2 (0,12 %)	2 (0,08 %)
	Sécheresse nasale	3 (0,18 %)	6 (0,24 %)
Troubles gastro-intestinaux			
Peu fréquent	Douleur abdominale haute	11 (0,65 %)	14 (0,55 %)
	Douleur abdominale	5 (0,30 %)	5 (0,20 %)
	Nausée	7 (0,41 %)	10 (0,40 %)
	Sensation de gêne gastrique	3 (0,18 %)	4 (0,16 %)
	Diarrhée	4 (0,24 %)	6 (0,24 %)
	Sécheresse buccale	2 (0,12 %)	6 (0,24 %)

	Dyspepsie	2 (0,12 %)	4 (0,16 %)
	Gastrite	4 (0,24 %)	4 (0,16 %)
Troubles cutanés et du tissu sous-cutané			
Peu fréquent	Prurit	2 (0,12 %)	4 (0,16 %)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration			
Peu fréquent	Fatigue	14 (0,83 %)	19 (0,75 %)
	Soif	3 (0,18 %)	4 (0,16 %)
	Affection préexistante améliorée	2 (0,12 %)	2 (0,08 %)
	Fièvre	2 (0,12 %)	3 (0,12 %)
	Asthénie	3 (0,18 %)	4 (0,16 %)
Investigations			
Peu fréquent	Augmentation des gamma GT	7 (0,41 %)	8 (0,32 %)
	Augmentation des ALAT	5 (0,30 %)	5 (0,20 %)
	Augmentation des ASAT	3 (0,18 %)	3 (0,12 %)
	Augmentation de la créatininémie	2 (0,12 %)	2 (0,08 %)
	Augmentation des triglycérides	2 (0,12 %)	2 (0,08 %)
	Prise de poids	8 (0,47 %)	12 (0,48 %)

Fréquence de survenue indéterminée (ne pouvant être estimée sur la base des données disponibles) : palpitations et tachycardie ont été observés depuis la commercialisation.

#### **Description des effets indésirables d'intérêt**

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ont été: somnolence et maux de tête (fréquents); vertige et fatigue (peu fréquents). Comparativement au placebo, leurs fréquences de survenue étaient : somnolence : 3.06 % (placebo: 2.86 %); céphalées: 4.01 % (placebo: 3.38 %); vertige: 0.83 % (placebo 0.59 %); et sensation de fatigue : 0.83 % (placebo: 1.32 %).

La plupart des effets indésirables mentionnés dans le tableau ci-dessus ont été observés avec une fréquence similaire chez des patients traités par bilastine 20 mg ou placebo.

Les informations recueillies depuis la commercialisation ont confirmé le profil de tolérance observé pendant le développement clinique.

#### **Population pédiatrique**

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

#### **Déclaration des effets indésirables suspectés**

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : [www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr).

## 4.9. Surdosage

Les données relatives au surdosage en bilastine sont issues de l'expérience acquise au cours des études cliniques conduites lors du développement et par la surveillance depuis la commercialisation. Dans les essais cliniques, après administration chez des volontaires sains de la bilastine à des doses 10 à 11 fois supérieures à la dose thérapeutique (220 mg en administration unique ou 200 mg/jour pendant 7 jours) la fréquence des effets indésirables a été deux fois supérieure à celle observée sous placebo. Les effets indésirables les plus fréquemment observés ont été: sensations vertigineuses, céphalées et nausées. Il n'a pas été observé d'effet indésirable grave ni d'allongement significatif de l'intervalle QTc. Les informations recueillies depuis la commercialisation sont en accord avec les données issues des essais cliniques.

L'effet de l'administration répétée de bilastine (100 mg pendant 4 jours) sur la repolarisation ventriculaire a été mesuré au cours d'une étude spécifique du QT/QTc conduite en cross-over chez 30 volontaires sains. Cette étude n'a pas montré d'allongement significatif de l'intervalle QTc.

En cas de surdosage un traitement symptomatique ainsi qu'une surveillance des fonctions vitales sont recommandés.

Il n'existe pas d'antidote connu de la bilastine.

## 5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

### 5.1. Propriétés pharmacodynamiques

**Classe pharmacothérapeutique: AUTRES ANTIHISTAMINIQUES POUR USAGE SYSTEMIQUE, Code ATC: R06AX29.**

La bilastine est un antihistaminique non sédatif, d'action prolongée, exerçant un effet antagoniste sélectif sur les récepteurs H1 périphériques, et dénué d'affinité pour les récepteurs muscariniques.

La bilastine administrée en dose unique inhibe les réactions érythémato-papuleuses induites par l'histamine pendant 24 heures.

Dans les études cliniques conduites chez l'adulte et l'adolescent présentant une rhino-conjonctivite allergique (saisonnière et perannuelle), la bilastine 20 mg une fois par jour pendant 14 à 28 jours a amélioré les symptômes tels que éternuements, rhinorrhée, démangeaisons nasales, congestion nasale, démangeaisons oculaires, larmolement et rougeurs oculaires. L'effet sur l'amélioration des symptômes était maintenu pendant 24 heures.

Dans deux études cliniques conduites chez des patients présentant une urticaire chronique idiopathique, la bilastine 20 mg une fois par jour pendant 28 jours a amélioré l'intensité des démangeaisons, le nombre et la taille des papules, ainsi que l'inconfort dû à l'urticaire. La qualité du sommeil ainsi que la qualité de vie des patients ont été améliorées.

Il n'a pas été observé d'allongement cliniquement significatif de l'intervalle QTc ni aucun autre effet cardiovasculaire au cours des études cliniques conduites avec la bilastine avec des doses allant jusqu'à 200 mg/jour (10 fois la dose thérapeutique) administrées à 9 sujets pendant 7 jours, ou encore lors d'administration concomitante d'inhibiteurs de la P-gp, tels le kétoconazole (chez 24 sujets) et l'érythromycine (chez 24 sujets). De plus, une étude spécifique de l'intervalle QT a été conduite chez 30 volontaires sains.

Dans les études cliniques contrôlées à la dose recommandée de 20 mg une fois par jour, le profil de sécurité sur le système nerveux central de la bilastine était similaire au placebo et l'incidence de la somnolence n'a pas été statistiquement différente par rapport au groupe placebo. Avec des doses allant jusqu'à 40 mg /jour, il n'a pas été mis en évidence d'altération des facultés psychomotrices au cours des essais cliniques, ni d'effet sur l'aptitude à la conduite des véhicules au cours des tests réalisés.

Au cours des études de phase II et III, l'efficacité et la tolérance chez les sujets âgés ( $\geq 65$  ans) n'ont pas été différentes de celles des sujets plus jeunes.

#### Population pédiatrique

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

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec INORIAL dans un sous-groupe de la population pédiatrique dans le traitement de la rhino-conjonctivite allergique et de l'urticaire (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

## 5.2. Propriétés pharmacocinétiques

### Absorption

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

### Distribution

Les études *in vitro* et *in vivo* ont montré que la bilastine est un substrat de la P-glycoprotéine (voir rubrique 4.5 « Interaction avec le kétoconazole, l'érythromycine, et le diltiazem ») et de l'OATP (voir rubrique 4.5 « Interaction avec le jus de pamplemousse »). La bilastine ne semble pas être un substrat du transporteur BCRP ou des transporteurs rénaux OCT2, OAT1 et OAT3. Sur la base des résultats obtenus *in vitro*, la bilastine ne devrait pas inhiber les transporteurs suivants dans la circulation sanguine: P-glycoprotéine, MRP2, BCRP, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, OATP2B1, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2 et NTCP, dès lors qu'une légère inhibition a été détectée pour la P-glycoprotéine, l'OATP2B1 et l'OCT1, avec une  $IC_{50} \geq 300\mu M$ , beaucoup plus élevée que la Cmax plasmatique calculée et donc par conséquent ces interactions ne sont pas considérées comme cliniquement significatives. Cependant, sur la base de ces résultats, l'inhibition par la bilastine des transporteurs présents dans la muqueuse intestinale, par exemple la P-glycoprotéine, ne peut être exclue.

A la dose thérapeutique, le taux de liaison de la bilastine aux protéines plasmatiques est de 84-90 %.

### Métabolisation:

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

### Élimination

Après administration d'une dose de 20 mg de bilastine marquée au  $^{14}C$  chez des volontaires sains, environ 95 % de la dose ont été retrouvés dans les urines (28,3 %) et les fèces (66,5 %) sous forme inchangée, confirmant que la bilastine n'est pas significativement métabolisée chez l'homme. La demi-vie d'élimination moyenne calculée chez le volontaire sain a été de 14,5 heures.

### Linéarité

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

### Insuffisance rénale

Dans une étude conduite chez les patients insuffisants rénaux, l'aire sous la courbe (ASC) moyenne ( $\pm$  écart-type) est passée de 737,4 ( $\pm$  260,8) ngxh/ml, mesurée chez les patients sans insuffisance rénale ayant un débit de filtration glomérulaire (DFG)  $> 80$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> à 967,4 ( $\pm$  140,2) ngxh/ml chez les patients avec une insuffisance rénale légère (DFG: 50 - 80 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), 1384,2 ( $\pm$  263,23) ngxh/ml chez les patients avec une insuffisance rénale modérée (DFG: 30 - 50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) et 1708,5 ( $\pm$  699,0) ngxh/ml chez les patients avec une insuffisance rénale sévère (DFG  $< 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).

La demi-vie moyenne ( $\pm$  écart-type) de la bilastine a été de 9,3 h ( $\pm$  2,8) chez les patients sans insuffisance rénale, 15,1 h ( $\pm$  7,7) chez les patients avec une insuffisance rénale légère, 10,5 h ( $\pm$  2,3) chez les patients avec une insuffisance rénale modérée et 18,4 h ( $\pm$  11,4) chez les patients avec une insuffisance rénale sévère. L'élimination urinaire de la bilastine a été complète après 48-72 heures chez tous les sujets. Ces modifications pharmacocinétiques ne sont a priori pas susceptibles d'avoir un effet cliniquement significatif sur la sécurité de la bilastine, au vu des taux plasmatiques de bilastine observés qui restent dans la marge de sécurité de la bilastine.

### Insuffisance hépatique

La pharmacocinétique n'a pas été étudiée chez le patient insuffisant hépatique. La bilastine n'est pas métabolisée chez l'homme. Les résultats des études chez l'insuffisant rénal ayant montré que la bilastine est éliminée principalement par voie urinaire, il est attendu que son élimination par voie biliaire soit très faible. Par conséquent, les modifications de la fonction hépatique ne sont pas susceptibles d'avoir un retentissement cliniquement significatif sur la pharmacocinétique de la bilastine.

### Sujets âgés

Les données existantes chez les sujets âgés de plus de 65 ans sont limitées. Aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre la pharmacocinétique de la bilastine chez les sujets âgés de plus de 65 ans et la population adulte âgée entre 18 et 35 ans.

### Population pédiatrique

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

## **5.3. Données de sécurité préclinique**

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

Au cours des études toxicologiques sur la reproduction, les effets toxiques de la bilastine sur le fœtus (perte embryonnaire pré et post-implantation chez le rat, ossification incomplète des os crâniens, des sternèbres et des membres chez le lapin) n'ont été observés qu'aux doses materno-toxiques. Chez l'animal, l'exposition systémique obtenue à la dose sans effet toxique observable (NOAEL) était plus de 30 fois supérieure à l'exposition systémique observée chez l'homme aux doses thérapeutiques recommandées.

Dans une étude de fertilité chez le rat, la bilastine administrée par voie orale jusqu'à des doses de 1000 mg/kg/jour n'a pas eu d'effet sur les organes de reproduction mâles et femelles. Les indices d'accouplement, de fertilité et de gestation n'ont pas été affectés.

Une étude de distribution menée chez le rat avec détermination des concentrations du médicament par autoradiographie n'a pas montré d'accumulation de la bilastine dans le système nerveux central.

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1. Liste des excipients**

Cellulose microcristalline

Carboxyméthylamidon sodique type A (extrait de la pomme de terre)

Silice colloïdale anhydre

Stéarate de magnésium

### **6.2. Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3. Durée de conservation**

5 ans

### **6.4. Précautions particulières de conservation**

Pas de précautions particulières de conservation.

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

Plaquettes en 2 parties:

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

2. Feuille d'aluminium.

La feuille d'aluminium est thermoscellée avec une laque de thermoscellage (copolymère de PVC-PVAC et résine de butylméthylacrylate) avec le laminât après moulage et remplissage des comprimés.

Chaque plaquette thermoformée contient 10 comprimés. Les plaquettes thermoformées sont conditionnées dans un étui cartonné. Boîtes de 10, 20, 30, 40 ou 50 comprimés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

## **6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation**

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

## **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

**MENARINI INTERNATIONAL OPERATIONS LUXEMBOURG S.A.**

1 AVENUE DE LA GARE

1611 LUXEMBOURG

LUXEMBOURG

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

- 34009 499 138 7 9 : 10 comprimés sous plaquettes (PVC/Aluminium/PVAC).
- 34009 499 139 3 0 : 20 comprimés sous plaquettes (PVC/Aluminium/PVAC).
- 34009 499 140 1 2 : 30 comprimés sous plaquettes (PVC/Aluminium/PVAC).
- 34009 578 991 4 1 : 40 comprimés sous plaquettes (PVC/Aluminium/PVAC).
- 34009 578 992 0 2 : 50 comprimés sous plaquettes (PVC/Aluminium/PVAC).

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

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

Date de première autorisation : {JJ mois AAAA}

Date de dernier renouvellement : {JJ mois AAAA}

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

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

{JJ mois AAAA}

## **11. DOSIMETRIE**

Sans objet.

## **12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES**

Sans objet.

---

## **CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Liste II.

## ANNEXE IIIA

### ETIQUETAGE

#### MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR ET SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

#### NATURE/TYPE EMBALLAGE EXTÉRIEUR OU CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

Emballage extérieur

#### 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

**INORIAL 20 mg, comprimé**

**Bilastine**

#### 2. COMPOSITION EN SUBSTANCES ACTIVES

Chaque comprimé contient 20 mg de bilastine.

#### 3. LISTE DES EXCIPIENTS

Voir la notice pour plus d'informations.

#### 4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimé.

Boîtes de 10, 20, 30, 40, ou 50 comprimés.

#### 5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale.

Lire la notice avant utilisation.

#### 6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS

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

#### 7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

Sans objet.

#### 8. DATE DE PEREMPTION

EXP {MM/AAAA}

#### 9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

Sans objet.

**10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

Sans objet.

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

**Titulaire**

**MENARINI INTERNATIONAL OPERATIONS LUXEMBOURG S.A**

1 AVENUE DE LA GARE

1611 LUXEMBOURG

LUXEMBOURG

**Exploitant**

**PIERRE FABRE MEDICAMENT**

45 PLACE ABEL GANCE

92100 BOULOGNE

**12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Médicament autorisé N° :

**13. NUMERO DU LOT**

Lot {numéro}

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Liste II.

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

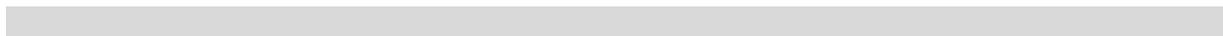
Sans objet.

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Conformément à la réglementation en vigueur.

**PICTOGRAMME DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR OU, EN L'ABSENCE D'EMBALLAGE EXTERIEUR, SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

Sans objet.



**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS THERMOSOUEDES**

**NATURE/TYPE PLAQUETTES / FILMS**

Plaquettes

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

**INORIAL 20 mg, comprimé**

**Bilastine**

**2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

**TITULAIRE**

**MENARINI INTERNATIONAL OPERATIONS LUXEMBOURG S.A.**

**EXPLOITANT**

**PIERRE FABRE MEDICAMENT**

**3. DATE DE PEREMPTION**

EXP {MM/AAAA}

**4. NUMERO DU LOT**

Lot {numéro}

**5. AUTRES**

Voie orale.

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES**

**NATURE/TYPE PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES**

Sans objet.

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Sans objet.

**2. MODE D'ADMINISTRATION**

Sans objet.

**3. DATE DE PEREMPTION**

Sans objet.

**4. NUMERO DU LOT**

Sans objet.

**5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE**

Sans objet.

**6. AUTRES**

Sans objet.

## ANNEXE IIIB

### NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

#### Dénomination du médicament

**INORIAL 20 mg, comprimé**

**Bilastine**

#### Encadré

**Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.**

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez jamais à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, qu'il soit mentionné ou non dans cette notice, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Voir rubrique 4.

#### Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que INORIAL 20 mg, comprimé et dans quels cas est-il utilisé ?
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre INORIAL 20 mg, comprimé ?
3. Comment prendre INORIAL 20 mg, comprimé ?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver INORIAL 20 mg, comprimé ?
6. Contenu de l'emballage et autres informations.

#### 1. QU'EST-CE QUE INORIAL INORIAL 20 mg, comprimé ET DANS QUELS CAS EST-IL UTILISÉ ?

Classe pharmacothérapeutique - code ATC : R06AX29

INORIAL contient une substance active: la bilastine.

La bilastine est un antihistaminique H1.

INORIAL soulage les symptômes de la rhino-conjonctivite allergique (éternuement, démangeaison nasale, écoulement nasal, congestion nasale ainsi que rougeur et larmolement oculaires) et autres symptômes d'origine allergique.

INORIAL peut également être utilisé pour traiter les éruptions cutanées accompagnées de démangeaisons (urticaire).

#### 2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT DE PRENDRE INORIAL INORIAL 20 mg, comprimé ?

**Ne prenez jamais INORIAL 20 mg, comprimé:**

- si vous êtes allergique (hypersensible) à la bilastine ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament, mentionnés dans la rubrique 6.

#### Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant de prendre INORIAL si vous avez une insuffisance rénale modérée à sévère ou si vous prenez d'autres médicaments (voir « Autres médicaments et INORIAL 20 mg, comprimé »).

#### Enfants

Ce médicament ne doit pas être administré aux enfants de moins de 12 ans.

Ne pas dépasser la dose prescrite. Si les symptômes persistent, consultez votre médecin.

#### Autres médicaments et INORIAL 20 mg, comprimé

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance.

En particulier, veuillez informer votre médecin si vous prenez l'un des médicaments suivants:

- kétoconazole (anti-fongique utilisé pour le traitement des mycoses),
- érythromycine (antibiotique),
- diltiazem (utilisé notamment pour le traitement de l'angine de poitrine),
- ciclosporine (immunosuppresseur utilisé chez les sujets ayant subi une greffe pour diminuer le risque de rejet de greffe ou dans le traitement des maladies auto-immunes tels que le psoriasis, la dermatite atopique ou la polyarthrite rhumatoïde),
- ritonavir (médicament utilisé pour traiter le VIH),
- rifampicine (antibiotique).

### **INORIAL 20 mg, comprimé avec des aliments, boissons et de l'alcool**

Les comprimés ne doivent pas être pris avec de la nourriture, ni avec du jus de pamplemousse ou d'autres jus de fruits car cela peut diminuer l'efficacité de la bilastine.

Pour éviter cela vous pouvez :

- prendre un comprimé et attendre une heure avant de prendre de la nourriture ou un jus de fruits ou
- si vous avez pris de la nourriture ou un jus de fruits, attendre deux heures avant de prendre un comprimé.

A la dose recommandée de 20 mg par 24 heures (soit un comprimé) la bilastine n'augmente pas la somnolence induite par l'alcool.

### **Grossesse, allaitement et fertilité**

Il n'y a pas ou un nombre limité de données sur l'utilisation de la bilastine chez les femmes enceintes et pendant l'allaitement et sur les effets sur la fertilité.

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou si vous envisagez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou votre pharmacien avant de prendre ce médicament.

### **Sportifs**

Sans objet.

### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

Une étude a montré que la bilastine 20 mg n'avait pas d'effet sur les tests réalisés pour évaluer l'aptitude à conduire des véhicules. Cependant très rarement quelques personnes ont ressenti de la somnolence, ce qui pourrait affecter leur aptitude à conduire ou utiliser des machines.

### **INORIAL contient {nommer le/les excipient (s)}**

Sans objet.

## **3. COMMENT PRENDRE INORIAL 20 mg, comprimé ?**

Veuillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

La dose recommandée chez les adultes, y compris les personnes plus âgées et les adolescents âgés de plus de 12 ans, est de 1 comprimé (soit 20 mg) par jour.

- Le comprimé s'administre par voie orale.
- Le comprimé doit être pris à jeun, par exemple le matin avant le petit-déjeuner. Vous ne devez pas manger durant l'heure suivant la prise de la bilastine (voir rubrique « INORIAL 20 mg, comprimé avec des aliments, boissons et de l'alcool »).
- Avalez le comprimé avec un verre d'eau.

La barre de cassure n'est là que pour faciliter la prise du comprimé si vous éprouvez des difficultés à l'avaler en entier.

Concernant la durée du traitement, votre médecin déterminera, selon vos symptômes, la durée pendant laquelle vous devez prendre INORIAL.

**Utilisation chez les enfants: ne donnez pas ce médicament aux enfants de moins de 12 ans.**

**Si vous avez pris plus de INORIAL 20 mg, comprimé que vous n'auriez dû :**

Si vous, ou quelqu'un d'autre avez pris plus de INORIAL que vous n'auriez dû, contactez immédiatement votre médecin ou votre pharmacien.

**Si vous oubliez de prendre INORIAL 20 mg, comprimé :**

Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oubliée de prendre.

Si vous oubliez de prendre votre dose à l'heure prévue, prenez la dose oubliée dès que possible, puis continuez selon le rythme habituel.

**Si vous arrêtez de prendre INORIAL 20 mg, comprimé :**

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

#### 4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

**Les effets indésirables sont:****Fréquents: peuvent concerner plus de 1 personne sur 10**

- Maux de tête.
- Somnolence.

**Peu fréquents: peuvent concerner plus de 1 personne sur 100 1 à 10 utilisateurs sur 1000**

- Anomalie de l'électrocardiogramme (ECG: enregistrement graphique des battements du cœur).
- Modification du bilan sanguin hépatique.
- Sensations vertigineuses.
- Douleur au niveau de l'estomac.
- Sensation de fatigue.
- Augmentation de l'appétit.
- Battements cardiaques irréguliers.
- Prise de poids.
- Nausées.
- Anxiété.
- Sécheresse ou inconfort nasal.
- Douleur abdominale (au niveau du ventre).
- Diarrhées.
- Gastrite (inflammation de la paroi de l'estomac).
- Vertiges.
- Sensation de faiblesse générale.
- Soif.
- Dyspnée (difficulté à respirer).
- Sécheresse buccale.
- Indigestion.
- Démangeaisons.
- Herpès labial.
- Fièvre.
- Acouphènes (bourdonnements dans les oreilles).
- Trouble du sommeil.
- Modification du bilan sanguin rénal.
- Augmentation des taux de lipides (graisses) mesurés dans le sang.

**Fréquence inconnue : la fréquence de survenue ne peut être estimée sur la base des données disponibles**

- Palpitations (perceptions des battements du cœur).
- Tachycardie (accélération des battements du cœur).

**Déclaration des effets secondaires**

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice.

Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : [www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr).

En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

## 5. COMMENT CONSERVER INORIAL 20 mg, comprimé ?

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la boîte et les plaquettes thermoformées après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Pas de précautions particulières de conservation.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

## 6. CONTENU DE L'EMBALLAGE ET AUTRES INFORMATIONS

### Ce que contient INORIAL 20 mg, comprimé

- La substance active est :  
Bilastine ..... 20 mg  
Par comprimé

- Les autres composants sont :  
Cellulose microcristalline, carboxyméthylamidon sodique type A (dérivé de la pomme de terre), silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium.

### Qu'est-ce que INORIAL 20 mg, comprimé et contenu de l'emballage extérieur

Ce médicament se présente sous forme de comprimés.

Les comprimés d'INORIAL sont blancs, ovales, biconvexes, avec une barre de cassure (longueur 10 mm, largeur 5 mm).

Les comprimés sont conditionnés sous plaquettes, boîtes de 10, 20, 30, 40 ou 50 comprimés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

### Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

**MENARINI INTERNATIONAL OPERATIONS LUXEMBOURG S.A.**

1 AVENUE DE LA GARE  
1611 LUXEMBOURG  
LUXEMBOURG

### Exploitant de l'autorisation de mise sur le marché

**PIERRE FABRE MEDICAMENT**

45 PLACE ABEL GANCE  
92100 BOULOGNE

### Fabricant

**FAES FARMA, S.A.**

MAXIMO AGUIRRE, 14  
48940 LEIOA (VIZCAYA)  
ESPAGNE

ou

**A.MENARINI MANUFACTURING LOGISTICS AND SERVICES S.R.L**

CAMPO DI PILE

L'AQUILA

ITALIE

ou

**MENARINI-VON HEYDEN GMBH**

LEIPZIGER STRASS 7-13

01097 DRESDEN

ALLEMAGNE

**Noms du médicament dans les Etats membres de l'Espace Economique Européen**

**Ce médicament est autorisé dans les Etats membres de l'Espace Economique Européen sous les noms suivants : Conformément à la réglementation en vigueur.**

**La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est :**

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

< {MM/AAAA}>< {mois AAAA}.>

**Autres**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site Internet de l'ANSM (France).