

**Relazione Pubblica di Valutazione**

**BILASTINA DOC**

Bilastina

20 mg compresse

**DOC GENERICI S.r.l.**

**Numero di AIC: 049313**



**RIASSUNTO DELLA RELAZIONE PUBBLICA DI VALUTAZIONE**

Questa è la sintesi del *Public Assessment Report* (PAR) per BILASTINA DOC. Esso spiega come BILASTINA DOC è stato valutato dalla Commissione Tecnico-Scientifica (CTS) e le sue condizioni di impiego. Non intende fornire consigli pratici su come utilizzare BILASTINA DOC.

Per informazioni pratiche sull'utilizzo di BILASTINA DOC i pazienti devono consultare il foglio illustrativo o contattare il loro medico o il farmacista.

**1) CHE COS’È BILASTINA DOC E A COSA SERVE?**

BILASTINA DOC è un medicinale contenente il principio attivo bilastina ed è disponibile come compresse contenenti 20 mg di bilastina.

BILASTINA DOC è autorizzato per il trattamento sintomatico della rino-congiuntivite allergica (stagionale e perenne) e dell’orticaria. BILASTINA DOC è indicato negli adulti e negli adolescenti (12 anni di età ed oltre).

Sul sito dell’Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) (<https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/bancadatifarmaci>/home) è possibile consultare il Riassunto delle caratteristiche del prodotto e il foglio illustrativo di BILASTINA DOC.

**2) COME È PRESCRITTO/USATO BILASTINA DOC?**

BILASTINA DOC è un medicinale soggetto a ricetta medica ripetibile (RR).

La dose raccomandata è 20 mg di bilastina (1 compressa) una volta al giorno per alleviare i sintomi della rino-congiuntivite allergica (rinite allergica stagionale, SAR e rinite allergica perenne, PAR) e dell’orticaria.

La compressa deve essere assunta un’ora prima o due ore dopo l’assunzione di cibo o succhi di frutta.

Maggiori dettagli sulla sicurezza d’uso di BILASTINA DOC sono riportati nel foglio illustrativo (<https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/bancadatifarmaci>/home).

**3) COME FUNZIONA BILASTINA DOC?**

BILASTINA DOC, il cui codice ATC è R06AX29, contiene il principio attivo bilastina. La bilastina è un antagonista istaminergico non sedativo, ad azione prolungata con selettiva affinità antagonista per il recettore H1 periferico e nessuna affinità per i recettori muscarinici. La bilastina ha inibito reazioni cutanee eritemato-pomfoidi indotte dall’istamina per 24 ore in seguito a somministrazioni di dosi singole.

**4) COME È STATO STUDIATO BILASTINA DOC?**

Poiché BILASTINA DOC è un medicinale generico, è stato sufficiente effettuare prove cliniche per determinare la bioequivalenza rispetto al medicinale Robilas. Due medicinali sono bioequivalenti quando producono gli stessi livelli di principio attivo nell’organismo.

**5) QUAL È IL RAPPORTO BENEFICIO/RISCHIO DI BILASTINA DOC?**

BILASTINA DOC è un medicinale generico, pertanto i suoi benefici e rischi sono sovrapponibili a quelli del medicinale di riferimento.

**6) PERCHE’ BILASTINA DOC È STATO APPROVATO?**

La Commissione Tecnico-Scientifica (CTS), nella riunione del 10, 11 e 12 Gennaio 2022, ha concluso che, conformemente ai requisiti della normativa vigente, i benefici di BILASTINA DOC sono superiori ai rischi individuati. La CTS ha, inoltre, definito le modalità di prescrizione di cui al punto 2) di questo Riassunto e la classe di rimborsabilità del medicinale *C*.

**7) QUALI MISURE SONO STATE PRESE PER ASSICURARE LA SICUREZZA E L’EFFICACIA NELL’USO DI BILASTINA DOC?**

Il titolare dell’autorizzazione all’immissione in commercio (AIC) ha presentato un Piano di Gestione del Rischio, in accordo con quanto richiesto dalla Direttiva 2001/83/CE e successivi emendamenti, descrivendo le attività di Farmacovigilanza e gli interventi finalizzati ad identificare, caratterizzare, prevenire o minimizzare i rischi correlati a BILASTINA DOC.

**8) ALTRE INFORMAZIONI RELATIVE A BILASTINA DOC**

Il **24 marzo 2022** l’AIFA ha rilasciato l’autorizzazione all’immissione in commercio di BILASTINA DOC.

La Relazione Pubblica di Valutazione completa segue questo Riassunto.

Per maggiori informazioni riguardo il trattamento con BILASTINA DOC si può leggere il foglio illustrativo (<https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/bancadatifarmaci>/home) o contattare il medico o il farmacista.

Questo riassunto è stato redatto in data 04/08/2022.



**RELAZIONE PUBBLICA DI VALUTAZIONE**

**INDICE**

1. **INTRODUZIONE**
2. **ASPETTI DI QUALITA’**
3. **ASPETTI NON CLINICI**
4. **ASPETTI CLINICI**
5. **CONSULTAZIONE SUL FOGLIO ILLUSTRATIVO**
6. **CONCLUSIONI, VALUTAZIONE DEL RAPPORTO BENEFICIO/RISCHIO E RACCOMANDAZIONI**
7. **INTRODUZIONE**

Sulla base dei dati di qualità, sicurezza ed efficacia, l’AIFA ha rilasciato l’autorizzazione all’immissione in commercio (AIC) per il medicinale BILASTINA DOC il 24 marzo 2022.

BILASTINA DOC è un medicinale soggetto a ricetta medica ripetibile (RR).

La domanda della Ditta Titolare per la richiesta dell’Autorizzazione all’Immissione in Commercio (AIC) del medicinale BILASTINA DOC è stata presentata ai sensi dell’art. 10.1 della Direttiva 2001/83/CE e s.m.i.

BILASTINA DOC, il cui codice ATC è R06AX29, contiene il principio attivo bilastina. La bilastina è un antagonista istaminergico non sedativo, ad azione prolungata con selettiva affinità antagonista per il recettore H1 periferico e nessuna affinità per i recettori muscarinici. La bilastina ha inibito reazioni cutanee eritemato-pomfoidi indotte dall’istamina per 24 ore in seguito a somministrazioni di dosi singole.

BILASTINA DOC è autorizzato per il trattamento sintomatico della rino-congiuntivite allergica (stagionale e perenne) e dell’orticaria. BILASTINA DOC è indicato negli adulti e negli adolescenti (12 anni di età ed oltre).

Poiché BILASTINA DOC contiene un principio attivo noto, non sono stati forniti nuovi dati non clinici e clinici: questo approccio è accettabile poiché il medicinale di riferimento Robilas è autorizzato da oltre 10 anni.

La richiesta di AIC è stata supportata da uno studio di bioequivalenza che ha confrontato i profili farmacocinetici di BILASTINA DOC e quelli del medicinale Bilaxten, facente parte della stessa global marketing authorisation del medicinale di riferimento.

Lo studio di bioequivalenza è stato condotto in conformità alle linee guida di Buona Pratica Clinica (Good Clinical Practice - GCP).

Il sistema di Farmacovigilanza descritto dal titolare dell’AIC è conforme ai requisiti previsti dalla normativa corrente.

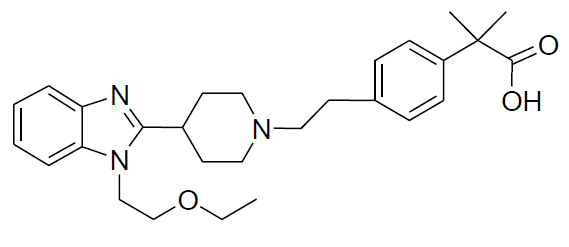
Il titolare di AIC ha presentato una adeguata giustificazione della non presentazione della Valutazione del Rischio ambientale; questo approccio è accettabile in quanto BILASTINA DOC contiene un principio attivo noto presente in medicinali autorizzati; inoltre, non sono presenti componenti geneticamente modificati; il metodo di produzione e la formulazione del medicinale non presentano problematiche di carattere ambientale.

1. **ASPETTI DI QUALITA’**

**II.1 PRINCIPIO ATTIVO BILASTINA**

Nome chimico:2-[4-(2-{4-[1-(2-Ethoxyethyl)-1H-benzimidazol-2-yl]-1-piperidinyl}ethyl)phenyl]-2-methylpropionic acid

Struttura:



Formula molecolare: C28H37N3O3

Peso molecolare: 463.61 g/mol

CAS: 202189-78-4

Aspetto: polvere bianca o biancastra

Solubilità: la bilastina (a 37°C) è leggermente solubile in acqua, pH 4,5 e pH 6,8. La bilastina è scarsamente solubile in HCl 0,1N.

Il principio attivo non è presente in Farmacopea Europea; il produttore ha presentato un ASMF.

La sintesi del principio attivo è stata adeguatamente descritta a partire da idonei materiali di partenza; sono utilizzati appropriati controlli di processo e intermedi di sintesi.

I materiali e i reagenti utilizzati nella sintesi sono di qualità adeguata.

I materiali, gli intermedi, i reagenti utilizzati nella sintesi non sono di origine umana, biologica o geneticamente modificata. Sono state fornite prove adeguate della struttura isolata. Tutte le potenziali impurezze note sono state identificate e caratterizzate.

Le specifiche del principio attivo sono appropriate e controllate con metodi analitici adeguatamente convalidati. Sono stati forniti certificati analitici che confermano la qualità del principio attivo.

Il principio attivo è confezionato in un adeguato contenitore, per il quale sono stati forniti specifiche e certificati analitici.

Sono stati forniti adeguati studi di stabilità per il principio attivo conservato nel confezionamento proposto per il commercio. Sulla base di questi dati, è stato approvato un periodo di retest di 3 anni.

**II.2 PRODOTTO FINITO**

**Descrizione e composizione**

BILASTINA DOC è disponibile in compresse contenenti 20 mg di bilastina (come bilastina monoidrata).

Gli eccipienti utilizzati nella formulazione sono cellulosa microcristallina, crospovidone, magnesio stearato, silice colloidale anidra.

Tutti gli eccipienti sono conformi alle relative monografie di Farmacopea Europea. Nessun eccipiente è ottenuto da organismi geneticamente modificati; non sono presenti eccipienti mai utilizzati nell’uomo.

**Sviluppo farmaceutico**

Sono stati forniti dettagli dello sviluppo farmaceutico e questi sono stati ritenuti soddisfacenti.

**Produzione**

Sono stati forniti una descrizione del metodo di produzione e la relativa flow-chart.

I controlli effettuati nel corso della produzione sono appropriati per la natura del medicinale e del metodo di produzione. Sono stati forniti, inoltre, dati soddisfacenti relativi alla convalida del metodo di produzione.

**Specifiche del prodotto finito**

Sono state fornite adeguate specifiche di controllo per il prodotto finito al rilascio e alla fine della validità. I metodi analitici sono stati descritti e adeguatamente convalidati. Sono stati forniti, inoltre, dati analitici per il prodotto finito: questi dati dimostrano che i lotti prodotti sono in accordo alle specifiche proposte. Sono stati forniti, infine, certificati analitici per gli standard di riferimento utilizzati.

**Contenitore**

BILASTINA DOC è disponibile in una scatola di cartone contenente un blister in Al/Al da 20 compresse. Sono state fornite specifiche e certificati analitici per tutti i componenti del confezionamento primario, che è adeguato per il medicinale.

**Stabilità**

Studi di stabilità sul prodotto finito sono stati condotti in accordo alle correnti linee guida e i risultati sono entro i limiti delle specifiche autorizzate. Sulla base di questi risultati, è stato autorizzato un periodo di validità di 2 anni, senza nessuna condizione particolare di conservazione.

**II.3 Discussione sugli aspetti di qualità**

Tutte le criticità evidenziate nel corso della valutazione sono state risolte e la qualità di BILASTINA DOC è considerata adeguata. Non ci sono obiezioni per l’approvazione di BILASTINA DOC dal punto di vista chimico-farmaceutico.

1. **ASPETTI NON CLINICI**

Non sono stati condotti specifici studi non clinici, in quanto BILASTINA DOC contiene un principio attivo noto e di uso consolidato. Le proprietà farmacodinamiche, farmacocinetiche e tossicologiche del principio attivo bilastina sono ben conosciute; pertanto, non sono richiesti ulteriori studi non clinici.

Non ci sono obiezioni per l’approvazione dal punto di vista non clinico.

1. **ASPETTI CLINICI**

BILASTINA DOC è indicato per il trattamento sintomatico della rino-congiuntivite allergica (stagionale e perenne) e dell’orticaria. BILASTINA DOC è indicato negli adulti e negli adolescenti (12 anni di età ed oltre).

**Posologia e modalità di somministrazione**

Le informazioni sulla posologia e sulle modalità di somministrazione sono riportate nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto pubblicato sul sito dell’Agenzia Italiana del Farmaco - AIFA (<https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/bancadatifarmaci/home>).

**Tossicologia**

La tossicologia di bilastina è ben conosciuta; non è stato necessario presentare ulteriori dati.

**Farmacologia clinica**

La farmacologia clinica della bilastina è ben conosciuta. BILASTINA DOC contiene un principio attivo noto presente nel medicinale di riferimento Robilas autorizzato in Italia da più di dieci anni. Fatta eccezione degli studi di bioequivalenza, non sono stati condotti nuovi studi clinici di farmacodinamica e farmacocinetica, in quanto BILASTINA DOC contiene un principio attivo noto e presente nel medicinale di riferimento autorizzato da più di 10 anni.

**Studio di bioequivalenza**

La richiesta di AIC è supportata da uno studio di bioequivalenza che ha confrontato i profili farmacocinetici di BILASTINA DOC e quelli del medicinale di riferimento Bilaxten.

Lo studio era caratterizzato da un appropriato disegno ed è stato condotto in accordo ai principi GCP.

Sono stati forniti certificati analitici per medicinale test e medicinale di riferimento.

Lo studio di bioequivalenza è uno studio comparativo, randomizzato, a dose singola, replicato, crossover a 2 periodi, condotto in 38 volontari sani di entrambi i sessi, con somministrazione a digiuno. Dopo una notte di digiuno, il medicinale è stato somministrato con acqua. Un soddisfacente periodo di wash-out di 12 giorni è stato previsto tra le somministrazioni in ogni gruppo di trattamento.

Campioni di sangue sono stati prelevati al tempo zero (pre-dose) e a specificati tempi fino a 36 ore dopo la somministrazione. I livelli plasmatici di bilastina sono stati determinati mediante un metodo analitico opportunamente convalidato.

Per bilastina sono state definite le seguenti variabili farmacocinetiche: Cmax, AUC0-t, AUC0-, tmax, t½ e AUC estrapolata. La bioequivalenza tra medicinale test e medicinale di riferimento è dimostrata se gli intervalli di confidenza al 90% per la trasformata logaritmica di Cmax e AUC0-t, cadono nel range di accettabilità di 0.80-1.25 (80%-125%).

Risultati

42 volontari sani sono stati arruolati nello studio. Le formulazioni in studio venivano somministrate a 38 soggetti che hanno completato la fase clinica e sono stati inclusi nell’analisi farmacocinetica.

*Sicurezza*

Nel corso dello studio non è stato riportato alcun evento avverso direttamente correlato al trattamento. Non sono stati rilevati eventi avversi gravi.

*Parametri farmacocinetici*.

La sintesi dei risultati dello studio di bioequivalenza è riportata nella tabella che segue.

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Bilastina** | | | | |
| **Parametro** | **Test**  **(GLSM)** | **Reference**  **(GLSM)** | **T/R Ratio** | **90% C.I.** |
| **AUC0-t (ng x h/mL)** | 790.13 | 759.36 | 103.50 | 97.14 – 110.28 % |
| **Cmax (ng/mL)** | 147.39 | 144.41 | 101.45 | 92.06 – 111.80 % |

*Conclusioni sulla bioequivalenza*.

I risultati degli studi di bioequivalenza mostrano che gli intervalli di confidenza dei parametri farmacocinetici studiati cadono nel range di accettabilità di 80-125%, in accordo con le linee guida correnti.

**Efficacia e sicurezza clinica**

Non sono stati presentati nuovi dati di efficacia e sicurezza clinica: il profilo di sicurezza e l’efficacia del principio attivo di BILASTINA DOC sono ben conosciuti.

**Piano di Valutazione del Rischio (*Risk Management Plan* - RMP)**

È stato presentato un RMP in accordo a quanto previsto dalla Direttiva 2001/83/CE s.m.i. che descrive le attività di farmacovigilanza e gli interventi definiti al fine di identificare, caratterizzare, prevenire o minimizzare i rischi collegati all’uso di BILASTINA DOC.

Il riassunto delle problematiche di sicurezza è riportato nella tabella seguente.

|  |  |
| --- | --- |
| Importanti rischi identificati | * Nessuno |
| Importanti rischi potenziali | * Nessuno |
| Informazioni mancanti | * Nessuna |

Azioni routinarie di farmacovigilanza e di minimizzazione del rischio sono proposte per tutte le problematiche di sicurezza. Oltre le misure previste nel Riassunto delle caratteristiche del prodotto non sono previste attività addizionali di minimizzazione del rischio.

**CONSULTAZIONE SUL FOGLIO ILLUSTRATIVO**

Il foglio illustrativo è stato sottoposto al test di leggibilità in accordo ai requisiti dell’art. 59(3) e 61(1) della direttiva 2001/83/CE s.m.i. i risultati del test hanno dimostrato che il foglio illustrativo corrisponde ai criteri imposti dalla linea guida sulla leggibilità di etichetta e foglio illustrativo dei medicinali per uso umano.

1. **CONCLUSIONI, VALUTAZIONE DEL RAPPORTO BENEFICIO/RISCHIO E RACCOMANDAZIONI**

La qualità di BILASTINA DOC è accettabile e non sono state rilevate criticità da un punto di vista non clinico e clinico. Il rapporto beneficio/rischio è considerato positivo.

Il riassunto delle caratteristiche del prodotto, il foglio illustrativo e le etichette sono in linea con le correnti linee guida. Questi documenti possono essere consultati sul sito istituzionale di AIFA (<https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/bancadatifarmaci/home>).