

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL BILIDREN COMPRIMIDOS 20 mg

FAES FARMA CHILE;
NUTRICIÓN Y SALUD LTDA.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

BILIDREN 20 mg COMPRIMIDOS

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Bilidren ~~20 mg~~ comprimidos 20 mg

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 20 mg de bilastina.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido.

La ranura sirve para fraccionar y facilitar la deglución pero no para dividir en dosis iguales.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Tratamiento sintomático de la rinoconjuntivitis alérgica (estacional y perenne) y de la urticaria.

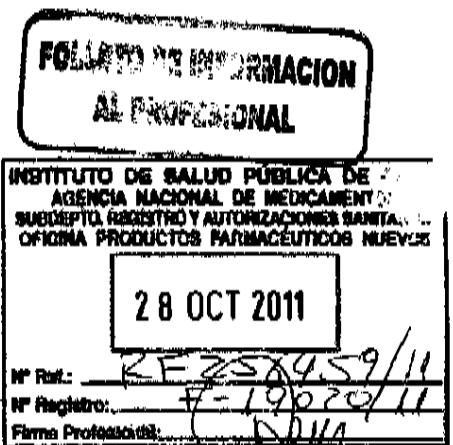
4.2 Posología y forma de administración

Vía de administración:

Vía oral

Adultos y adolescentes (edad igual o superior a 12 años)

20 mg (1 comprimido) una vez al día para el alivio de los síntomas de la rinoconjuntivitis alérgica (RAE y RAP) y de la urticaria.



Ref.: RF256459/11

Reg. I.S.P. N° F-19020/11

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL BILIDREN COMPRIMIDOS 20 mg

El comprimido debe administrarse por vía oral una hora antes o dos horas después de la ingesta de alimentos o de zumos de frutas. Se recomienda administrar la dosis diaria en una única toma.

Ancianos

No se requiere ajuste de dosis en pacientes ancianos (ver 5.1 y 5.2). La experiencia en pacientes mayores de 65 años es limitada.

Niños menores de 12 años

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de bilastina en niños menores de 12 años de edad.

Insuficiencia renal

No se requiere ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal (ver sección 5.2).

Insuficiencia hepática

No hay experiencia clínica en pacientes con insuficiencia hepática. Teniendo en cuenta que bilastina no es metabolizada y que el aclaramiento renal es su principal vía de eliminación, no se espera que la insuficiencia hepática aumente la exposición sistémica por encima del margen de seguridad. Por ello, no se requiere ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática (ver 5.2).

Duración del tratamiento:

Para rinitis alérgica el tratamiento debe limitarse al periodo de exposición a los alérgenos. Para rinitis alérgica estacional el tratamiento puede interrumpirse cuando se hayan resuelto los síntomas y reiniciarse en caso de que estos reaparezcan. En rinitis alérgica perenne se puede proponer al paciente el tratamiento continuado durante los periodos de exposición a los alérgenos. Para urticaria la duración del tratamiento depende del tipo, duración y evolución de los síntomas.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo bilastina o a alguno de los excipientes.

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

La eficacia y seguridad de bilastina en niños menores de 12 años de edad no han sido establecidas.

En pacientes con insuficiencia renal moderada o severa la administración concomitante de bilastina con inhibidores de la P-glicoproteína, tales como p.ej., ketoconazol, eritromicina, ciclosporina, ritonavir o diltiazem, puede aumentar los niveles plasmáticos de bilastina y por tanto aumentar el riesgo de efectos adversos de bilastina. Por ello, la administración concomitante de bilastina e inhibidores de la P-glicoproteína debe evitarse en pacientes con insuficiencia renal moderada o severa.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de Interacción

Interacción con alimentos: Los alimentos reducen significativamente la biodisponibilidad oral de bilastina en un 30%.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL BILIDREN COMPRIMIDOS 20 mg

Interacción con zumo de pomelo (Toronja): La administración concomitante de bilastina 20 mg y zumo de pomelo (toronja) disminuyó la biodisponibilidad de bilastina en un 30%. Este efecto puede ocurrir también con otros zumos de frutas. El grado de reducción en la biodisponibilidad puede variar entre fabricantes y frutos. El mecanismo responsable de esta interacción es la inhibición del OATP1A2, un transportador de captación, del cual bilastina es sustrato (ver 5.2). Los medicamentos que sean sustratos o inhibidores del OATP1A2, tales como ritonavir o rifampicina, podrían igualmente reducir las concentraciones plasmáticas de bilastina.

Interacción con ketoconazol o eritromicina: La administración concomitante de bilastina y ketoconazol o eritromicina aumentó el AUC de bilastina en 2 veces y la C_{max} en 2-3 veces. Estos cambios se pueden explicar debido a la interacción con transportadores intestinales de excreción, ya que bilastina es sustrato de la P-gp y no es metabolizada (ver 5.2). Estos cambios no parecen afectar al perfil de seguridad de bilastina y ketoconazol o eritromicina, respectivamente. Otros medicamentos que sean sustratos o inhibidores de la P-gp, tal como ciclosporina, podrían igualmente aumentar las concentraciones plasmáticas de bilastina.

Interacción con diltiazem: la administración concomitante de bilastina 20 mg y diltiazem 60 mg aumentó la C_{max} de bilastina en un 50%. Este efecto se puede explicar por la interacción con transportadores intestinales de excreción (ver 5.2) y no parece afectar al perfil de seguridad de bilastina.

Interacción con alcohol: El rendimiento psicomotor tras la administración concomitante de alcohol y 20 mg de bilastina fue similar al observado tras la administración de alcohol y placebo.

Interacción con lorazepam: La administración concomitante de bilastina 20 mg y lorazepam 3 mg durante 8 días no potenció los efectos depresores del SNC causados por lorazepam.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Fertilidad: No hay datos clínicos o éstos son limitados. En un estudio en ratas no se detectó ningún efecto negativo sobre la fertilidad (ver sección 5.3).

Embarazo: No hay datos o éstos son limitados relativos al uso de bilastina en mujeres embarazadas.

Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción, el parto o el desarrollo postnatal (ver sección 5.3). Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de Bilidren durante el embarazo.

Lactancia: Se desconoce si bilastina se excreta en la leche materna. La excreción de bilastina en la leche no ha sido estudiada en animales. Se debe decidir si es preferible continuar/interrumpir la lactancia o continuar/interrumpir el tratamiento con Bilidren tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Un estudio realizado para evaluar los efectos de bilastina sobre la capacidad de conducción demostró que el tratamiento con 20 mg no afectó al rendimiento durante la conducción. No obstante, se debe informar a los pacientes de que muy raramente algunas personas experimentan somnolencia, lo que puede afectar a su capacidad para conducir o utilizar máquinas.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

Ref.: RF256459/11

Reg. I.S.P. N° F-19020/11

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
BILIDREN COMPRIMIDOS 20 mg**

4.8 Reacciones adversas

El número de acontecimientos adversos experimentados por los pacientes afectados de rinoconjuntivitis alérgica o urticaria crónica idiopática tratados con bilastina 20 mg en los estudios clínicos fue comparable al observado en los pacientes que recibieron placebo (12.7% frente a 12.8%).

Las reacciones adversas notificadas más frecuentemente por los pacientes tratados con bilastina 20 mg durante los estudios clínicos de fase II y III fueron cefalea, somnolencia, mareo y fatiga. Estos acontecimientos adversos ocurrieron con una frecuencia similar en los pacientes que recibieron placebo.

La siguiente tabla muestra las reacciones adversas al menos posiblemente relacionadas con bilastina y notificadas en más del 0.1% de los pacientes tratados con bilastina 20 mg durante el desarrollo clínico.

Las frecuencias se han clasificado como sigue:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$)

Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)

Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)

Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)

Muy raras ($< 1/10.000$)

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Las reacciones raras, muy raras y de frecuencia no conocida no se han incluido en la tabla.

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL BILIDREN COMPRIMIDOS 20 mg

Clasificación por órganos del sistema		Bilastina 20 mg N=1897	Bilastina cualquier dosis N=2525	Placebo N=1362
Frecuencia	Reacción adversa			
Infecciones e infestaciones				
<i>Poco frecuentes</i>	<i>Herpes labial</i>	2 (0.12%)	2 (0.08%)	0 (0.0%)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición				
<i>Poco frecuentes</i>	<i>Aumento de apetito</i>	10 (0.59%)	11 (0.44%)	7 (0.51%)
Trastornos psiquiátricos				
<i>Poco frecuentes</i>	<i>Ansiedad</i>	6 (0.35%)	8 (0.32%)	0 (0.0%)
	<i>Insomnio</i>	2 (0.12%)	4 (0.16%)	0 (0.0%)
Trastornos del oído y del laberinto				
<i>Poco frecuentes</i>	<i>Tinnitus</i>	2 (0.12%)	2 (0.08%)	0 (0.0%)
	<i>Vértigo</i>	3 (0.18%)	3 (0.12%)	0 (0.0%)
Trastornos cardíacos				
<i>Poco frecuentes</i>	<i>Bloqueo de rama derecha</i>	4 (0.24%)	5 (0.20%)	3 (0.22%)
	<i>Arritmia sinusal</i>	5 (0.30%)	5 (0.20%)	1 (0.07%)
	<i>Electrocardiograma QT prolongado</i>	9 (0.53%)	10 (0.40%)	5 (0.37%)
	<i>Otras anomalías del ECG</i>	7 (0.41%)	11 (0.44%)	2 (0.15%)
Trastornos del sistema nervioso				
<i>Frecuentes</i>	<i>Somnolencia</i>	52 (3.06%)	82 (3.25%)	39 (2.86%)
	<i>Cefalea</i>	68 (4.01%)	90 (3.56%)	46 (3.38%)
<i>Poco frecuentes</i>	<i>Mareo</i>	14 (0.83%)	23 (0.91%)	8 (0.59%)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				
<i>Poco frecuentes</i>	<i>Disnea</i>	2 (0.12%)	2 (0.08%)	0 (0.0%)
	<i>Molestias nasales</i>	2 (0.12%)	2 (0.08%)	0 (0.0%)
	<i>Sequedad nasal</i>	3 (0.18%)	6 (0.24%)	4 (0.29%)
Trastornos gastrointestinales				
<i>Poco frecuentes</i>	<i>Dolor abdominal superior</i>	11 (0.65%)	14 (0.55%)	6 (0.44%)
	<i>Dolor abdominal</i>	5 (0.30%)	5 (0.20%)	4 (0.29%)

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL BILIDREN COMPRIMIDOS 20 mg

Clasificación por órganos del sistema Frecuencia Reacción adversa		Bilastina 20 mg N=1697	Bilastina cualquier dosis N=2525	Placebo N=1362
	<i>Náusea</i>	7 (0.41%)	10 (0.40%)	14 (1.03%)
	<i>Molestias gástricas</i>	3 (0.18%)	4 (0.16%)	0 (0.0%)
	<i>Diarrea</i>	4 (0.24%)	6 (0.24%)	3 (0.22%)
	<i>Sequedad bucal</i>	2 (0.12%)	6 (0.24%)	5 (0.37%)
	<i>Dispepsia</i>	2 (0.12%)	4 (0.16%)	4 (0.29%)
	<i>Gastritis</i>	4 (0.24%)	4 (0.16%)	0 (0.0%)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				
<i>Poco frecuentes</i>	<i>Prurito</i>	2 (0.12%)	4 (0.16%)	2 (0.15%)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración				
<i>Poco frecuentes</i>	<i>Fatiga</i>	14 (0.83%)	19 (0.75%)	18 (1.32%)
	<i>Sed</i>	3 (0.18%)	4 (0.16%)	1 (0.07%)
	<i>Mejoría de una condición preexistente</i>	2 (0.12%)	2 (0.08%)	1 (0.07%)
	<i>Pirexia</i>	2 (0.12%)	3 (0.12%)	1 (0.07%)
	<i>Astenia</i>	3 (0.18%)	4 (0.16%)	5 (0.37%)
Exploraciones complementarias				
<i>Poco frecuentes</i>	<i>Aumento de Gamma-glutamilttransferasa</i>	7 (0.41%)	8 (0.32%)	2 (0.15%)
	<i>Aumento de Alanin aminotransferasa</i>	5 (0.30%)	5 (0.20%)	3 (0.22%)
	<i>Aumento de Aspartato aminotransferasa</i>	3 (0.18%)	3 (0.12%)	3 (0.22%)
	<i>Aumento de creatinina plasmática</i>	2 (0.12%)	2 (0.08%)	0 (0.0%)
	<i>Aumento de triglicéridos plasmáticos</i>	2 (0.12%)	2 (0.08%)	3 (0.22%)
	<i>Aumento de peso</i>	8 (0.47%)	12 (0.48%)	2 (0.15%)

4.9 Sobredosis

La información relacionada con sobredosis aguda se limita a la experiencia de los ensayos clínicos realizados durante el desarrollo de bilastina. Tras administración de bilastina a dosis de 10 a 11 veces la dosis terapéutica (220 mg (dosis única); o 200 mg/día durante 7 días) a voluntarios sanos,

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL BILIDREN COMPRIMIDOS 20 mg

la frecuencia de acontecimientos adversos tras el tratamiento fue dos veces superior a la observada tras la administración de placebo. Las reacciones adversas más frecuentemente notificadas fueron mareo, cefalea y náusea. No se notificaron acontecimientos adversos graves ni prolongaciones significativas del intervalo QTc.

La evaluación crítica del efecto de dosis múltiples de bilastina (100 mg durante 4 días) sobre la repolarización ventricular en un estudio cruzado de "thorough QT/QTc" realizado con 30 voluntarios sanos no mostró ninguna prolongación significativa del intervalo QTc.

En caso de producirse una sobredosis se recomienda tratamiento sintomático y de soporte.

No se conoce ningún antídoto específico para bilastina.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antihistamínicos de uso sistémico, otros antihistamínicos de uso sistémico.

Código ATC: R06AX.

Bilastina es un antagonista de la histamina no sedante y de acción prolongada, con afinidad antagonista selectiva por los receptores H₁ periféricos y sin afinidad por los receptores muscarínicos.

Tras la administración de una dosis única bilastina inhibió durante 24 horas las reacciones cutáneas de habón y eritema inducidas por histamina.

En ensayos clínicos realizados en pacientes adultos y adolescentes con rinoconjuntivitis alérgica (estacional y perenne), bilastina administrada en una única dosis diaria de 20 mg durante 14-28 días fue eficaz para aliviar los síntomas, tales como estornudos, rinorrea, picor nasal, congestión nasal, picor ocular, lagrimeo y enrojecimiento ocular. Bilastina controló los síntomas de forma eficaz durante 24 horas.

En dos ensayos clínicos realizados en pacientes con urticaria crónica idiopática, bilastina administrada en una única dosis diaria de 20 mg durante 28 días fue eficaz para aliviar la intensidad del prurito y el número y tamaño de los habones, así como el malestar de los pacientes derivado de la urticaria. Los pacientes obtuvieron una mejoría en la calidad del sueño y en la calidad de vida.

En los ensayos clínicos realizados con bilastina no se observó ninguna prolongación del intervalo QTc ni ningún otro efecto cardiovascular clínicamente relevantes, incluso a dosis hasta 200 mg diarios (10 veces la dosis terapéutica) durante 7 días en 9 sujetos o incluso cuando se administraron de forma concomitante inhibidores de P-gp, tales como ketoconazol (24 sujetos) y eritromicina (24 sujetos). Además se ha llevado a cabo un estudio "thorough QT" en 30 voluntarios.

En los ensayos clínicos controlados realizados con la dosis recomendada, 20 mg una vez al día, el perfil de seguridad de bilastina sobre el SNC fue similar al placebo y la incidencia de somnolencia no fue estadísticamente diferente a placebo. Bilastina a dosis hasta 40 mg una vez al día, no afectó al rendimiento psicomotor en los ensayos clínicos y no afectó a la capacidad de conducción en un estudio estándar de conducción.

La eficacia y seguridad de bilastina en los pacientes ancianos (≥ 65 años) incluidos en los estudios de fase II y III no mostraron diferencias significativas con respecto a los pacientes más jóvenes.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Bilastina presenta una farmacocinética lineal en el rango de dosis estudiado (5 a 220 mg), con una baja variabilidad interindividual. Bilastina se absorbe rápidamente tras la administración oral con un tiempo hasta alcanzar la concentración plasmática máxima de aproximadamente 1.3 horas. No se

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL BILIDREN COMPRIMIDOS 20 mg

ha observado acumulación. Estudios *in vitro* e *in vivo* han demostrado que bilastina es un sustrato de la P-gp (ver 4.5 Interacción con ketoconazol, eritromicina y diltiazem) y del OATP (ver 4.5 Interacción con zumo de pomelo (toronja)). En base a los estudios *in vitro*, no cabe esperar que bilastina inhiba los siguientes transportadores a nivel de la circulación sistémica: P-gp, MRP2, BCRP, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, OATP2B1, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, y NTCP, ya que solo se detectó una ligera inhibición para P-gp, OATP2B1 y OCT1, estimándose una $CI_{50} \geq 300 \mu\text{M}$, muy superior a la concentración plasmática máxima C_{max} y por ello, estas interacciones carecen de relevancia clínica. Sin embargo, en base a estos resultados no se puede descartar que bilastina sea inhibidor de transportadores presentes en la mucosa intestinal, como por ejemplo P-gp.

A las dosis terapéuticas la unión de bilastina a las proteínas plasmáticas es de 84-90%.

En estudios *in vitro* bilastina no indujo ni inhibió la actividad de las isoenzimas del CYP450. En un estudio de balance de masas realizado en voluntarios sanos, tras la administración de una dosis única de 20 mg de ^{14}C -bilastina, casi el 95% de la dosis administrada fue recuperada en orina (28.3%) y heces (66.5%) como bilastina inalterada, confirmando que bilastina no es significativamente metabolizada en humanos. La vida media de eliminación calculada en voluntarios sanos fue de 14.5 h.

Pacientes con insuficiencia renal:

En un estudio realizado en sujetos con insuficiencia renal la $AUC_{0-\infty}$ media (DE) aumentó de 737.4 (± 260.8) ngxh/ml en sujetos sin insuficiencia (IFG: $> 80 \text{ ml/min/1.73 m}^2$) a: 967.4 (± 140.2) ngxh/ml en sujetos con insuficiencia leve (IFG: $50-80 \text{ ml/min/1.73 m}^2$), 1384.2 (± 263.23) ngxh/ml en sujetos con insuficiencia moderada (IFG: $30 - < 50 \text{ ml/min/1.73 m}^2$), y 1708.5 (± 699.0) ngxh/ml en sujetos con insuficiencia severa (IFG: $< 30 \text{ ml/min/1.73 m}^2$). La semivida de eliminación (media \pm DE) de bilastina fue de 9.3 h (± 2.6) en sujetos sin insuficiencia, 15.1 h (± 7.7) en sujetos con insuficiencia leve, 10.5 h (± 2.3) en sujetos con insuficiencia moderada y 18.4 h (± 11.4) en sujetos con insuficiencia severa. La excreción urinaria de bilastina fue completa tras 48 -72 h en todos los sujetos. No cabe esperar que estos cambios farmacocinéticos tengan una influencia clínicamente relevante sobre la seguridad de bilastina, ya que los niveles plasmáticos de bilastina en pacientes con insuficiencia renal continúan estando dentro del rango de seguridad de bilastina.

Pacientes con insuficiencia hepática:

No hay datos farmacocinéticos en sujetos con insuficiencia hepática. Bilastina no es metabolizada en humanos. Puesto que los resultados del estudio en insuficiencia renal indican que la vía renal es la principal responsable de la eliminación cabe esperar que la excreción biliar solo esté implicada de forma marginal en la eliminación de bilastina. No se espera que los cambios en la función hepática tengan una influencia clínicamente relevante en la farmacocinética de bilastina.

Pacientes ancianos:

Se dispone solo de datos limitados en sujetos mayores de 65 años. No se han observado diferencias estadísticamente significativas en la farmacocinética de bilastina en sujetos ancianos comparados con sujetos jóvenes.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad y potencial carcinogénico.

En los estudios de toxicidad para la reproducción únicamente se observaron efectos de bilastina sobre el feto (pérdidas pre- y post-implantación en ratas y osificación incompleta de huesos craneales, esternón y miembros en conejos) a dosis tóxicas para la madre.

Los niveles de exposición determinados por las NOAEL son superiores (> 30 veces) a los niveles de exposición alcanzados en humanos a la dosis terapéutica recomendada.

En un estudio de fertilidad en ratas, la administración oral de bilastina a dosis hasta 1000 mg/kg/día no indujo ningún efecto sobre los órganos reproductivos de los machos ni de las hembras. Los índices de apareamiento, fertilidad y gravidez no se vieron afectados.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL BILIDREN COMPRIMIDOS 20 mg

Tal y como se observó en un estudio de distribución en ratas con determinación de las concentraciones de fármaco por autorradiografía, bilastina no se acumula a nivel del SNC.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Celulosa microcristalina
Carboximetilalmidón sódico
Sílice coloidal
Estearato magnésico de origen vegetal

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

2 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar por debajo de 30° C.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

El medicamento está envasado en un blíster, que consta de dos partes: complejo metálico cold former y complejo metálico impreso

Cada blíster contiene 10 comprimidos. Los blisters están envasados en estuches de cartón. Tamaños de envase de 10 y 20 comprimidos.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

FAES FARMA, S.A.
Máximo Aguirre, 14
48940 – Leioa (Vizcaya)
ESPAÑA

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

73.027

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

SEPTIEMBRE 2010

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Enero 2011

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

Ref.: RF256459/11

Reg. I.S.P. N° F-19020/11

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
BILIDREN COMPRIMIDOS 20 mg**

BIBLIOGRAFIA

1. Irvin JD, Takahashi L, Lockhart K, Cheong J, Tolan JW, Selick HE, Grove JR. MDCK (Madin-Darby Canine Kidney) cells: A Tool for Membrane Permeability Screening. *J Pharm Sciences* 88: 28-33, 1999.
2. Artursson P. Epithelial Transport of Drugs in Cell Culture. I: A Model for Studying the Passive Diffusion of Drugs over Intestinal Absorptive (Caco-2) Cells. *J Pharm Sciences* 79: 476-482, 1990.
3. EMEA. Guideline on the clinical development of medicinal products for the treatment of allergic rhinoconjunctivitis (CHMP/EWP/2455/02), 2004.
4. FDA. Guidance for Industry. Allergic Rhinitis: Clinical Development Programs for Drug Products. April 2000.
5. Meltzer EO, Berkowitz RB, Grossbard EB. An intranasal Syk-kinase inhibitor (R112) improves the symptoms of seasonal allergic rhinitis in a park environment. *J. Allergy Clin Immunol* 2005; 115:791-6.
6. Horak F, Stübner UP, Ziegelmayer R, Harris AG. Effect of desloratadine versus placebo on nasal airflow and subjective measures of nasal obstruction in subjects with grass pollen-induced allergic rhinitis in allergen-exposure unit. *Allergy Clin Immunol* 2002; 109:956-61.
7. Kavuru M, Melamed J, Gross G et al. Salmeterol and fluticasone propionate combined in a new powder inhaler device for the treatment of asthma: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2000, 105: 1108-1116.
8. Zuberbier T, Bindslev-Jensen C, Canonica W, Grattan CE, Greaves MW, Henz BM, Kapp A, Kozel MM, Maurer M, Merk HF, Schäfer T, Simon D, Vena GA, Wedl B: EAACI/GA2LEN/EDF guideline: management of urticaria. *Allergy* 61: 321-331, 2006.
9. EMEA:Assessment Report AERIUS URTICARIA. HC313/II/38.
10. EMEA. Points to consider on application with 1. Meta-analysis; 2. One pivotal study. (CPMP/EWP/2330/99), 2001.
11. Demoly P, Bousquet J. Validation of the classification of ARIA (allergic rhinitis and its impact on asthma). *Allergy* 2003; 58 (7):672-675.

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**