

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Bilaxten 2,5 mg/ml solução oral

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada ml de solução oral contém 2,5 mg de bilastina.

Excipientes com efeito conhecido: parahidroxibenzoato de metilo (E218) (1,0 mg/ml), parahidroxibenzoato de propilo (E216) (0,2 mg/ml).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução oral.

Solução aquosa límpida, incolor e ligeiramente viscosa com pH de 3,0-4,0, sem precipitado.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Tratamento sintomático da rinoconjuntivite alérgica (sazonal e perene) e urticária. Bilaxten está indicado em crianças com idades entre 6 e 11 anos e peso corporal de, pelo menos, 20 kg.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

População pediátrica

Crianças com idades entre 6 e 11 anos e peso corporal de, pelo menos, 20 kg
10 mg de bilastina (4 ml de solução oral), uma vez por dia, para o alívio dos sintomas de rinoconjuntivite alérgica (rinite alérgica sazonal e rinite alérgica perene) e urticária. A solução oral deve ser tomada uma hora antes ou duas horas depois da ingestão de alimentos ou sumos de fruta (ver secção 4.5).

Crianças com idade inferior a 6 anos e menos de 20 kg

Os dados atualmente disponíveis encontram-se descritos na secção 4.4, 4.8, 5.1 e 5.2 mas não podem ser efetuadas recomendações posológicas. Deste modo, a bilastina não deve ser utilizada neste grupo etário.

Nos adultos e adolescentes (com mais de 12 anos de idade) é apropriada a administração de bilastina 20 mg comprimidos.

Duração do tratamento:

O tratamento da rinoconjuntivite alérgica deve ser limitado ao período de exposição aos alérgenos. O tratamento da rinite alérgica sazonal deve ser interrompido após a resolução dos sintomas e reiniciado após o seu reaparecimento. Na rinite alérgica perene, pode ser proposto aos doentes o tratamento continuado durante os períodos de exposição aos alérgenos. Para a urticária, a duração do tratamento depende do tipo, duração e progressão dos sintomas.

Populações especiais

Compromisso renal

A segurança e eficácia da bilastina em crianças com compromisso renal não foram estabelecidas. Estudos realizados em adultos deste grupo especial de risco (doentes com compromisso renal) indicam que não são necessários ajustes posológicos da bilastina em adultos (ver secção 5.2).

Compromisso hepático

A segurança e eficácia de bilastina em crianças com compromisso hepático não foram estabelecidas. Não há experiência clínica em adultos nem em doentes pediátricos com compromisso hepático. No entanto, uma vez que a bilastina não é metabolizada e é eliminada na forma inalterada na urina e fezes, não se espera que o compromisso hepático aumente a exposição sistémica acima do limite de segurança em doentes adultos. Assim, não é necessário qualquer ajuste posológico em doentes adultos com compromisso hepático (ver secção 5.2).

Modo de administração

Via oral.

O frasco traz uma tampa de segurança infantil e deve abrir-se do seguinte modo: empurrar a tampa plástica de rosca para baixo, enquanto se roda no sentido contrário dos ponteiros do relógio.

A solução oral é acompanhada de um copo graduado a 4 ml para medição de dose (=10 mg de bilastina por doseamento).

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

População pediátrica

A eficácia e segurança da bilastina em crianças com idade inferior a 2 anos ainda não foram estabelecidas e existe pouca experiência clínica em crianças com idades entre os 2 e os 5 anos, portanto a bilastina não deve ser utilizada nestes grupos etários.

Em doentes com compromisso renal moderado ou grave, a administração concomitante de bilastina com inibidores da glicoproteína P, tais como o cetoconazol, eritromicina, ciclosporina, ritonavir ou diltiazem, pode aumentar os níveis plasmáticos da bilastina e, conseqüentemente, aumentar o risco de reações adversas à bilastina. Por conseguinte, deve evitar-se a administração concomitante de bilastina e de inibidores da glicoproteína P em doentes com compromisso renal moderado a grave.

Bilaxten contém parahidroxibenzoato de metilo (E218) e parahidroxibenzoato de propilo (E216), que podem causar reações alérgicas (possivelmente retardadas).

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Os estudos de interação apenas foram realizados em adultos e encontram-se resumidos abaixo.

Interação com alimentos: Os alimentos reduzem significativamente a biodisponibilidade oral da bilastina 20 mg comprimidos em 30% e da bilastina 2,5 mg/ml solução oral em 20%.

Interação com sumo de toranja: A administração concomitante de bilastina 20 mg e de sumo de toranja diminuiu a biodisponibilidade da bilastina em 30%. Este efeito pode também aplicar-se a outros sumos de frutas. O grau de diminuição da biodisponibilidade pode variar entre produtores e frutas. O mecanismo para esta interação é a inibição do OATP1A2, um transportador para o qual a bilastina atua como substrato (ver secção 5.2). Os medicamentos que são substratos ou inibidores do OATP1A2, tais como o ritonavir ou a rifampicina, podem igualmente ter o potencial de reduzir as concentrações plasmáticas da bilastina.

Interação com cetoconazol ou eritromicina: A administração concomitante de bilastina 20 mg o.d. e cetoconazol 400 mg o.d. ou eritromicina 500 mg t.i.d. aumentou a AUC da bilastina em 2 vezes e a C_{max} em 2 a 3 vezes. Estas alterações podem ser explicadas pela interação com os transportadores de efluxo intestinais, uma vez que a bilastina é um substrato da glicoproteína P e não é metabolizada (ver secção 5.2). Estas alterações não parecem afetar o perfil de segurança da bilastina e do cetoconazol ou da eritromicina, respetivamente. Outros medicamentos que atuam como substratos ou inibidores da glicoproteína P, tais como a ciclosporina, podem igualmente ter o potencial de aumentar as concentrações plasmáticas da bilastina.

Interação com diltiazem: A administração concomitante de bilastina 20 mg o.d. e de diltiazem 60 mg o.d. aumentou a C_{max} da bilastina em 50%. Este efeito pode ser explicado pela interação com os transportadores de efluxo intestinais (ver secção 5.2) e não parece afetar o perfil de segurança da bilastina.

Interação com bebidas alcoólicas: O desempenho psicomotor após a administração concomitante de bebidas alcoólicas e de 20 mg de bilastina o.d. foi semelhante ao observado após a ingestão de bebidas alcoólicas e de placebo.

Interação com lorazepam: A administração concomitante de 20 mg de bilastina o.d. e de 3 mg de lorazepam o.d. durante 8 dias não potenciou os efeitos depressivos do lorazepam no SNC.

População pediátrica

Não foram realizados estudos de interação com a solução oral de bilastina em crianças. Uma vez que não existe experiência clínica em crianças sobre a interação da bilastina com outros medicamentos, alimentos ou sumos de fruta, os resultados obtidos em estudos de interação realizados em adultos devem ser tidos em consideração para a prescrição da bilastina em crianças. Não existem dados clínicos em crianças para determinar se alterações na AUC ou C_{max} resultantes de interações afetam o perfil de segurança da bilastina.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Os dados sobre o uso da bilastina nas mulheres grávidas são inexistentes ou muito limitados.

Estudos em animais não indicam efeitos nocivos diretos ou indiretos relativamente à toxicidade reprodutiva, parto ou desenvolvimento pós-natal (ver secção 5.3). Como medida de precaução, é preferível evitar o uso de Bilaxten durante a gravidez.

Amamentação

A excreção de bilastina no leite não foi estudada em humanos. Os dados farmacocinéticos disponíveis em animais demonstraram excreção da bilastina no leite (ver secção 5.3). A decisão de continuar/descontinuar a amamentação ou descontinuar/abster-se de fazer a terapia com Bilaxten deve ser feita tendo em conta o benefício do aleitamento para a criança e o benefício da terapêutica com bilastina para a mãe.

Fertilidade

Os dados clínicos existentes são nulos ou limitados. Um estudo realizado em ratos não mostrou qualquer efeito negativo sobre a fertilidade (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Um estudo realizado em adultos para avaliar os efeitos da bilastina na capacidade de conduzir demonstrou que o tratamento com 20 mg de bilastina não afetou a capacidade de conduzir. Contudo, como as respostas individuais ao medicamento podem variar, os doentes devem ser aconselhados a não conduzir ou utilizar máquinas até conhecerem a sua própria resposta à bilastina.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança na população pediátrica

Durante o desenvolvimento clínico, a frequência, tipo e gravidade das reações adversas em adolescentes (dos 12 aos 17 anos) foram iguais às observadas nos adultos. A informação recolhida nesta população (adolescentes) durante a vigilância pós-comercialização confirmou os resultados dos ensaios clínicos.

A percentagem de crianças (2-11 anos) que notificou acontecimentos adversos (AA) após tratamento com bilastina 10 mg para a rinoconjuntivite alérgica ou urticária idiopática crónica num ensaio clínico controlado de 12 semanas foi comparável à percentagem observada no grupo que recebeu placebo (68,5% versus 67,5%).

Os AA relacionados mais frequentemente notificados por 291 crianças (2-11 anos) que receberam bilastina 10 mg (formulação de comprimidos orodispersíveis) durante ensaios clínicos (#260 crianças expostas no estudo clínico de segurança, 31 crianças expostas no estudo de farmacocinética) foram cefaleia, conjuntivite alérgica, rinite e dor abdominal. Estes acontecimentos adversos relacionados ocorreram com uma frequência comparável em 249 doentes que receberam placebo.

Tabela resumo de reações adversas na população pediátrica

Os AA, pelo menos, possivelmente relacionados com a bilastina e notificados em mais de 0,1% de crianças (2-11 anos) a receberem bilastina durante o desenvolvimento clínico encontram-se na tabela abaixo.

As frequências estão distribuídas do seguinte modo:

Muito frequentes ($\geq 1/10$)

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

Pouco frequentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)

Desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis)

As reações raras, muito raras e de frequência desconhecida não foram incluídas na tabela.

Classes de Sistemas de Órgãos		Bilastina	Placebo
Frequência	Reação adversa	10 mg (n=291) #	(n=249)
Infeções e infestações			
Frequente	Rinite	3 (1,0 %)	3 (1,2 %)
Doenças do sistema nervoso			
Frequente	Cefaleia	6 (2,1 %)	3 (1,2 %)
Pouco	Tonturas	1 (0,3 %)	0 (0,0 %)
frequente	Perda de consciência	1 (0,3 %)	0 (0,0 %)
Afeções oculares			
Frequente	Conjuntivite alérgica	4 (1,4 %)	5 (2,0 %)
Pouco	Irritação ocular	1 (0,3 %)	0 (0,0 %)
frequente			
Doenças gastrointestinais			
Frequente	Dor abdominal / Dor abdominal superior	3 (1,0 %)	3 (1,2 %)
Pouco	Diarreia	2 (0,7 %)	0 (0,0 %)
frequente	Náusea	1 (0,3 %)	0 (0,0 %)
	Edema labial	1 (0,3 %)	0 (0,0 %)
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos			
Pouco	Eczema	1 (0,3 %)	0 (0,0 %)
frequente	Urticária	2 (0,7 %)	2 (0,8 %)
Perturbações gerais e alterações no local de administração			
Pouco	Fadiga	2 (0,7 %)	0 (0,0 %)
frequente			

#260 crianças expostas no estudo clínico de segurança, 31 crianças expostas no estudo farmacocinético

Descrição de reações adversas selecionadas na população pediátrica

Foi observada cefaleia, dor abdominal, conjuntivite alérgica e rinite quer em crianças tratadas com bilastina 10 mg quer com placebo. A frequência notificada foi de 2,1% vs. 1,2% para a cefaleia; 1,0% vs. 1,2% para a dor abdominal; 1,4% vs. 2,0% para a conjuntivite alérgica e 1,0% vs. 1, 2% para a rinite.

Resumo do perfil de segurança nos doentes adultos e adolescentes

A incidência de acontecimentos adversos em doentes adultos e adolescentes com rinoconjuntivite alérgica ou urticária idiopática crónica tratados com 20 mg de bilastina em ensaios clínicos foi comparável à incidência observada em doentes a receberem placebo (12,7% versus 12,8%).

Os ensaios clínicos de fase II e III realizados durante o desenvolvimento clínico incluíram 2525 doentes adultos e adolescentes tratados com diferentes doses de bilastina, dos quais 1697 receberam 20 mg de bilastina. Nestes ensaios, 1362 doentes receberam placebo. As reações adversas mais frequentemente notificadas por doentes a receberem 20 mg de bilastina para as indicações de rinoconjuntivite alérgica ou urticária idiopática crónica foram cefaleias, sonolência, tonturas e fadiga. Estes acontecimentos adversos ocorreram com uma frequência comparável nos doentes a receberem placebo.

Tabela resumo de reações adversas em doentes adultos e adolescentes

As reações adversas, pelo menos, possivelmente relacionadas com a bilastina e notificadas em mais de 0,1% dos doentes a receberem 20 mg de bilastina durante o desenvolvimento clínico (N = 1697), encontram-se na tabela abaixo.

As frequências estão distribuídas do seguinte modo:

Muito frequentes ($\geq 1/10$)

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

Pouco frequentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)

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

Muito raros ($< 1/10.000$)

Desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis)

As reações raras, muito raras e de frequência desconhecida não foram incluídas na tabela.

Classes de Sistemas de Órgãos		Bilastina	Todas as	Placebo
Frequência	Reação adversa	20 mg N=1697	doses de Bilastina N=2525	N=1362
Infeções e infestações				
Pouco frequente	Herpes oral	2 (0,12%)	2 (0,08%)	0 (0,0%)
Doenças do metabolismo e da nutrição				
Pouco frequente	Aumento do apetite	10 (0,59%)	11 (0,44%)	7 (0,51%)
Perturbações do foro psiquiátrico				
Pouco frequente	Ansiedade	6 (0,35%)	8 (0,32%)	0 (0,0%)
	Insónia	2 (0,12%)	4 (0,16%)	0 (0,0%)
Doenças do sistema nervoso				
Frequente	Sonolência	52 (3,06%)	82 (3,25%)	39 (2,86%)
	Cefaleia	68 (4,01%)	90 (3,56%)	46 (3,38%)
Pouco frequente	Tonturas	14 (0,83%)	23 (0,91%)	8 (0,59%)
Afeções do ouvido e do labirinto				
Pouco frequente	Acufenos	2 (0,12%)	2 (0,08%)	0 (0,0%)
	Vertigens	3 (0,18%)	3 (0,12%)	0 (0,0%)
Cardiopatias				
Pouco frequente	Bloqueio da ramificação direita	4 (0,24%)	5 (0,20%)	3 (0,22%)
	Arritmia sinusal	5 (0,30%)	5 (0,20%)	1 (0,07%)
	Prolongamento do intervalo QT no eletrocardiograma	9 (0,53%)	10 (0,40%)	5 (0,37%)
	Outras alterações no eletrocardiograma	7 (0,41%)	11 (0,44%)	2 (0,15%)

Classes de Sistemas de Órgãos Frequência		Bilastina 20 mg N=1697	Todas doses de Bilastina N=2525	as Placebo N=1362
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino				
Pouco frequente	Dispneia	2 (0,12%)	2 (0,08%)	0 (0,0%)
	Desconforto nasal	2 (0,12%)	2 (0,08%)	0 (0,0%)
	Secura nasal	3 (0,18%)	6 (0,24%)	4 (0,29%)
Doenças gastrointestinais				
Pouco frequente	Dor abdominal superior	11 (0,65%)	14 (0,55%)	6 (0,44%)
	Dor abdominal	5 (0,30%)	5 (0,20%)	4 (0,29%)
	Náuseas	7 (0,41%)	10 (0,40%)	14 (1,03%)
	Desconforto gástrico	3 (0,18%)	4 (0,16%)	0 (0,0%)
	Diarreia	4 (0,24%)	6 (0,24%)	3 (0,22%)
	Xerostomia	2 (0,12%)	6 (0,24%)	5 (0,37%)
	Dispepsia	2 (0,12%)	4 (0,16%)	4 (0,29%)
	Gastrite	4 (0,24%)	4 (0,16%)	0 (0,0%)
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos				
Pouco frequente	Prurido	2 (0,12%)	4 (0,16%)	2 (0,15%)
Perturbações gerais e alterações no local de administração				
Pouco frequente	Fadiga	14 (0,83%)	19 (0,75%)	18 (1,32%)
	Sede	3 (0,18%)	4 (0,16%)	1 (0,07%)
	Evolução de patologia pré-existente	2 (0,12%)	2 (0,08%)	1 (0,07%)
	Pirexia	2 (0,12%)	3 (0,12%)	1 (0,07%)
	Astenia	3 (0,18%)	4 (0,16%)	5 (0,37%)
Exames complementares de diagnóstico				
Pouco frequente	Aumento dos níveis de gamaglutamiltransferase	7 (0,41%)	8 (0,32%)	2 (0,15%)
	Aumento dos níveis de alanina aminotransferase	5 (0,30%)	5 (0,20%)	3 (0,22%)
	Aumento dos níveis de aspartato aminotransferase	3 (0,18%)	3 (0,12%)	3 (0,22%)
	Aumento dos níveis de creatinina no sangue	2 (0,12%)	2 (0,08%)	0 (0,0%)
	Aumento dos níveis triglicéridos no sangue	2 (0,12%)	2 (0,08%)	3 (0,22%)
	Aumento do peso	8 (0,47%)	12 (0,48%)	2 (0,15%)

Frequência desconhecida (não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis):
Palpitações, taquicardia, reações de hipersensibilidade (tais como anafilaxia,

angioedema, dispneia, rash, edema localizado/inchaço local, e eritema) e vômitos foram notificadas no período pós-comercialização.

Descrição de reações adversas selecionadas em doentes adultos e adolescentes
Foi observada sonolência, cefaleia, tonturas e fadiga quer em doentes tratados com bilastina 20 mg, quer com placebo. A frequência notificada foi de 3,06 % vs. 2,86% para a sonolência; 4,01% vs. 3,38% para a cefaleia; 0,83% vs. 0,59% para as tonturas e 0,83% vs. 1,32% para a fadiga.

A informação recolhida durante a vigilância pós-comercialização confirmou o perfil de segurança observado durante o desenvolvimento clínico.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente ao INFARMED, I.P.:

INFARMED, I.P.

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

Fax: + 351 21 798 73 97

Sítio da internet:

<http://extranet.infarmed.pt/page.seram.frontoffice.seramhomepage>

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

Não existem dados sobre sobredosagem em crianças.

A informação relativamente à sobredosagem aguda de bilastina foi obtida a partir da experiência dos ensaios clínicos realizados durante o desenvolvimento em adultos e na vigilância pós-comercialização. Nos ensaios clínicos, após a administração de bilastina em doses 10 a 11 vezes superiores à dose terapêutica (220 mg em dose única ou 200 mg/dia durante 7 dias) em 26 voluntários adultos saudáveis, a frequência de acontecimentos adversos emergentes dos tratamentos foi duas vezes maior do que no placebo. As reações adversas mais frequentemente notificadas foram tonturas, cefaleias e náuseas. Não foram notificados acontecimentos adversos graves, nem um prolongamento significativo no intervalo QTc. A informação recolhida na vigilância pós-comercialização é consistente com a notificada nos ensaios clínicos.

A avaliação crítica do efeito da dose múltipla de bilastina (100 mg x 4 dias) na repolarização ventricular, através de um "estudo cruzado exaustivo do QT/QTc", que envolveu 30 voluntários adultos saudáveis, não demonstrou um prolongamento significativo do QTc.

Em caso de sobredosagem, recomenda-se o tratamento sintomático e de suporte de vida.

Não há um antídoto específico conhecido para a bilastina.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 10.1.2 Medicação antialérgica, Anti-histamínicos, Antihistamínicos H₁ não sedativos
Código ATC: R06AX29.

Mecanismo de ação

A bilastina é um antagonista seletivo dos recetores H₁ periféricos da histamina, não sedante e de ação prolongada e sem afinidade para os recetores muscarínicos. A bilastina inibiu reações de edema e rubor na pele induzidas pela histamina durante 24 horas após doses únicas.

Eficácia clínica

A eficácia da bilastina foi estudada em adultos e adolescentes. De acordo com as orientações, a eficácia comprovada em adultos e adolescentes pode ser extrapolada para as crianças, tendo demonstrado que a exposição sistémica a bilastina 10 mg em crianças com idades entre 6 e 11 anos com peso corporal de, pelo menos, 20 kg é equivalente à exposição em adultos com bilastina 20 mg (ver secção 5.2). A extrapolação dos dados obtidos em adultos e adolescentes é considerada apropriada para este produto visto que a fisiopatologia da rinoconjuntivite alérgica e urticária é igual para todos os grupos etários.

Em ensaios clínicos realizados em doentes adultos e adolescentes com rinoconjuntivite alérgica (sazonal e perene), bilastina 20 mg, administrada uma vez por dia, durante 14 a 28 dias, foi eficaz no alívio de sintomas como espirros, corrimento nasal, prurido nasal, congestão nasal, prurido ocular, lacrimejo e rubor ocular. A bilastina controlou eficazmente os sintomas durante 24 horas.

Em dois ensaios clínicos realizados em doentes com urticária idiopática crónica, a bilastina 20 mg, administrada uma vez por dia, durante 28 dias, foi eficaz no alívio da intensidade do prurido e do número e dimensão dos eritemas, bem como do desconforto do doente devido à urticária. Os doentes melhoraram em termos das perturbações do sono e aumentaram a sua qualidade de vida.

Não foi observado qualquer prolongamento clinicamente relevante do intervalo QT_c ou de qualquer outro efeito cardiovascular nos ensaios clínicos realizados com bilastina, mesmo com doses de 200 mg por dia (10 vezes superiores à dose clínica), durante 7 dias em 9 indivíduos, ou mesmo quando administrado concomitantemente com inibidores da glicoproteína P, tais como cetoconazol (24 indivíduos) e eritromicina (24 indivíduos). Adicionalmente, foi realizado um estudo exaustivo do QT com 30 voluntários.

Em ensaios clínicos controlados na dose recomendada de 20 mg uma vez por dia, o perfil de segurança da bilastina ao nível do SNC foi semelhante ao do placebo e a incidência de sonolência não foi estatisticamente diferente da do placebo. A bilastina em doses até 40 mg q.d. não afetou o desempenho psicomotor em ensaios clínicos, nem a capacidade de conduzir segundo um exame de condução padrão.

Os doentes idosos (≥ 65 anos de idade) incluídos em estudos de fase II e III não mostraram diferenças de eficácia ou segurança em relação aos doentes mais novos.

Segurança clínica

Num ensaio clínico controlado com duração de 12 semanas realizado em crianças com idades entre 2 e 11 anos (total de 509 crianças, 260 tratados com bilastina 10 mg: 58 com idades entre 2 e <6 anos, 105 com idades entre 6 e <9 anos e 97 com idades

entre 9 e <12 anos e 249 tratados com placebo: 58 com idades entre 2 e <6 anos, 95 com idades entre 6 e <9 anos e 96 com idades entre 9 e <12 anos), que tomaram uma dose pediátrica recomendada de 10 mg, uma vez por dia, o perfil de segurança da bilastina (n=260) foi similar ao do placebo (n=249), com reações adversas observadas em 5,8% e 8,0% dos doentes que tomaram bilastina 10 mg e placebo, respetivamente. Quer a bilastina 10 mg, quer o placebo apresentaram uma ligeira diminuição nas pontuações da sonolência e sedação segundo o Questionário de Sono Pediátrico realizado durante o estudo, sem diferenças estatisticamente significativas entre os grupos de tratamento. Nestas crianças com idades entre os 2 e 11 anos, não foram observadas diferenças significativas no intervalo QTc após administração de bilastina 10 mg diariamente, em comparação com o placebo. Os questionários de Qualidade de Vida específicos para crianças com rinoconjuntivite alérgica ou urticária crónica demonstraram um aumento generalizado das pontuações ao longo das 12 semanas, sem diferença estatisticamente significativa entre o braço de bilastina e o de placebo. Uma população total de 509 crianças englobou: 479 indivíduos com rinoconjuntivite alérgica e 30 indivíduos diagnosticados com urticária crónica. Duzentas e sessenta crianças receberam bilastina, 252 (96,9%) para rinoconjuntivite alérgica e 8 (3,1%) para urticária crónica. Em analogia, 249 crianças receberam placebo, 227 (91,2%) para rinoconjuntivite alérgica e 22 (8,8%) para urticária crónica.

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos deferiu a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com bilastina num subgrupo da população pediátrica com idade inferior a 2 anos (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

A bilastina é rapidamente absorvida após administração oral, com um tempo para a concentração plasmática máxima de cerca de 1,3 horas. Não foi observada qualquer acumulação. O valor médio da biodisponibilidade por via oral da bilastina é de 61%.

Distribuição

Estudos *in vitro* e *in vivo* demonstraram que a bilastina é um substrato da glicoproteína-P (ver secção 4.5 "Interação com cetoconazol ou eritromicina" e "Interação com diltiazem") e OATP (ver secção 4.5 "Interação com sumo de toranja"). Em doses terapêuticas, a bilastina liga-se entre 84 e 90% às proteínas do plasma.

Biotransformação

A bilastina não induziu nem inibiu a atividade das isoenzimas CYP450 em estudos *in vitro*.

Eliminação

Num estudo de balanço de massa realizado em voluntários saudáveis, após a administração de uma única dose de 20 mg de ¹⁴C-bilastina, quase 95% da dose administrada foi recuperada na urina (28,3%) e nas fezes (66,5%), sob a forma de bilastina inalterada, confirmando que a bilastina não é significativamente metabolizada no ser humano. A semivida de eliminação média calculada em voluntários saudáveis foi de 14,5 h.

Linearidade

A bilastina apresenta uma farmacocinética linear dentro do intervalo de doses estudado (5 a 220 mg), com uma reduzida variabilidade interindividual.

Compromisso renal

Os efeitos da bilastina em doentes com compromisso renal foram estudados nos adultos.

Num estudo em indivíduos com compromisso renal, a AUC_{0-∞} média (DP) aumentou de 737,4 (±260,8) ngxh/ml em indivíduos sem compromisso (GFR:> 80 ml/min/1,73 m²) para: 967,4 (±140,2) ngxh/ml em indivíduos com compromisso ligeiro (GFR: 50-80 ml/min/1,73 m²), 1384,2 (±263,23) ngxh/ml em indivíduos com compromisso moderado (GFR: 30 - <50 ml/min/1,73 m²) e 1708,5 (±699,0) ngxh/ml em indivíduos com compromisso grave (GFR: < 30 ml/min/1,73 m²). A semivida média (DP) da bilastina foi de 9,3 h (± 2,8) em indivíduos sem compromisso, 15,1 h (± 7,7) em indivíduos com compromisso ligeiro, 10,5 h (± 2,3) em indivíduos com compromisso moderado e 18,4 h (± 11,4) em indivíduos com compromisso grave. A excreção urinária da bilastina estava praticamente completa após 48 a 72 horas em todos os indivíduos. Não se espera que estas alterações farmacocinéticas tenham uma influência clinicamente relevante na segurança da bilastina, uma vez que os níveis plasmáticos da bilastina nos doentes com compromisso renal ainda se encontram dentro do intervalo de segurança da bilastina.

Compromisso hepático

Não há dados farmacocinéticos em indivíduos com compromisso hepático. A bilastina não é metabolizada no ser humano. Dado que os resultados do estudo em indivíduos com compromisso renal indicam que a eliminação renal é o principal responsável pela eliminação, espera-se que a excreção biliar esteja apenas marginalmente envolvida na eliminação da bilastina. Não se espera que as alterações na função hepática tenham uma influência clinicamente relevante na farmacocinética da bilastina.

População pediátrica

Os dados farmacocinéticos em crianças foram obtidos através de um estudo de farmacocinética de Fase II que incluiu 31 crianças com idades entre 4 e 11 anos com rinoconjuntivite alérgica ou urticária crónica, que receberam bilastina 10 mg em comprimidos orodispersíveis, uma vez por dia. Esta formulação demonstrou ser bioequivalente a bilastina 2,5 mg/ml solução oral. A análise farmacocinética dos dados de concentração plasmática demonstraram que a dose pediátrica de bilastina 10 mg, uma vez por dia, produziu uma exposição sistémica equivalente à observada após uma dose de 20 mg em adultos e adolescentes, sendo o valor médio de AUC de 1014 ng*hr/ml para crianças com idades entre 6 e 11 anos. Estes resultados ficaram bastante abaixo do limiar de segurança determinado com base nos dados obtidos com 80 mg, uma vez ao dia, em adultos, de acordo com o perfil de segurança do fármaco. Estes resultados confirmaram a escolha de bilastina 10 mg p.o., uma vez por dia, como a dose terapêutica apropriada para a população pediátrica no intervalo etário dos 6 aos 11 anos com um peso corporal de, pelo menos, 20 kg.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos para a bilastina não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade e potencial carcinogénico.

Em estudos de toxicidade reprodutiva, os efeitos da bilastina no feto (perdas pré- e pós-implantação em ratos e ossificação incompleta dos ossos cranianos, esterno e membros em coelhos), foram observados apenas em doses tóxicas para as mães. Os níveis de exposição nos NOAELs são suficientemente excessivos (> 30 vezes) por comparação à exposição humana na dose terapêutica recomendada.

Num estudo de lactação, a bilastina foi identificada no leite de ratinhos lactantes depois de administrada uma dose única oral (20 mg/kg). As concentrações de bilastina no leite foram cerca de metade das concentrações no plasma materno. Desconhece-se a relevância desses resultados para o ser humano.

Num estudo de fertilidade em ratos, a bilastina administrada oralmente até 1000 mg/kg/dia, não induziu qualquer efeito nos órgãos reprodutivos feminino e masculino. Os índices de acasalamento, fertilidade e gravidez não foram afetados.

Tal como observado num estudo de distribuição em ratos, com determinação das concentrações do fármaco por autoradiografia, a bilastina não se acumula no SNC.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

β-ciclodextrina

Hidroxietilcelulose

Parahidroxixelulose de metilo (E218)

Parahidroxixelulose de propilo (E216)

Sucralose (E955)

Sabor a framboesa (principais componentes: etanol, triacetina, água, butirato de etilo, acetato de linalilo)

Ácido clorídrico, concentrado (37%) ou diluído (10%) (para ajuste do pH)

Hidróxido de sódio (para ajuste do pH)

Água purificada

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

O prazo de validade após a primeira abertura é de 6 meses.

6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 30°C.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Bilaxten 2,5 mg/ml solução oral encontra-se acondicionada num frasco de vidro ambar (vidro de Tipo III), selado com uma tampa de enroscar de alumínio, com sistema de fecho à prova de violação e revestimento de LDPE ou selado com uma tampa de polipropileno, com fecho de segurança infantil e revestimento de LDPE. A embalagem inclui um copo de polipropileno de 15 ou 25 ml graduado a 4 ml para medição de dose. Cada frasco contém 120 ml de solução oral.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Faes Farma Portugal, S.A.
Rua Elias Garcia n.º 28
2700-327 AMADORA

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

5720271- Frasco – 120 ml

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO

Data da primeira autorização: 20/07/2017.

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO