



ALEKTOS[®] PED
(bilastina)

Takeda Pharma Ltda.

Solução Oral

2,5 mg/mL

ALEKTOS[®] PED

bilastina 2,5 mg/ml

APRESENTAÇÃO

Solução oral contendo 2,5 mg/ml de bilastina em embalagem com 120 ml, sabor framboesa + copo dosador.

USO ORAL

USO PEDIÁTRICO DE 6 A 11 ANOS (com peso corporal mínimo de 20 kg).

COMPOSIÇÃO

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

Excipientes: betaciclodextrina, hietelose, metilparabeno, propilparabeno, sucralose, flavorizante de framboesa, ácido clorídrico, hidróxido de sódio, água purificada.

1. INDICAÇÕES

ALEKTOS[®] PED é indicado para o tratamento sintomático de rinoconjuntivite alérgica (intermitente ou persistente) e urticária em crianças de 6 aos 11 anos de idade com peso corporal de pelo menos 20 kg.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A eficácia da bilastina foi estudada em adultos e adolescentes. De acordo com as diretrizes internacionais, a eficácia comprovada em adultos e adolescentes pode ser extrapolada para crianças, uma vez que foi demonstrado que a exposição sistêmica de 10 mg bilastina em crianças de 6 a 11 anos, com um peso corporal de pelo menos 20 kg é equivalente à exposição em adultos com 20 mg de bilastina (ver item “Propriedades farmacocinéticas”) ^{1,2}. A extrapolação dos dados de adultos e adolescentes é considerada adequada para este produto visto que a fisiopatologia da rinoconjuntivite alérgica e urticária é a mesma para todas as faixas etárias.

Em estudos clínicos realizados em pacientes adultos e adolescentes com rinoconjuntivite alérgica (sazonal e perene), a bilastina 20 mg administrada uma vez ao dia por 14-28 dias foi eficaz no alívio de sintomas como espirros, secreção nasal, prurido nasal, congestão nasal, prurido ocular, lacrimejamento e vermelhidão ocular ^{3,4,5}. A bilastina controlou eficazmente os sintomas por 24 horas ⁶.

Em um estudo duplo-cego, randomizado, multicêntrico, de grupos paralelos, controlado com placebo, em pacientes adultos (12-70 anos) com rinite alérgica sazonal, o tratamento de duas semanas com bilastina 20 mg reduziu significativamente o escore total de sintomas em relação a placebo (98,4 com bilastina vs 118,4 com placebo; $P < 0,001$). Foi ainda mais eficaz que placebo na melhora dos escores de sintomas nasais (ESN), dos escores de sintomas não-nasais (ESNN) e dos escores de desconforto associado à rinite ($P < 0,05$), bem como no questionário global de qualidade de vida em rinoconjuntivite ($P < 0,005$) ³. Em outro estudo com metodologia similar, a média do escore total de sintomas (escore x dia) foi reduzida de forma estatisticamente significativa nos pacientes tratados com bilastina em comparação com o tratamento com placebo (76,5; 100,6; $P < 0,001$) e em todos os desfechos secundários ⁴.

Em dois estudos clínicos realizados em pacientes com urticária idiopática crônica, bilastina 20 mg administrada uma vez ao dia por 28 dias foi eficaz no alívio da intensidade do prurido, do número e do tamanho de eritemas, bem como do desconforto dos pacientes em razão da urticária. Pacientes melhoraram as condições de sono e qualidade de vida ⁷.

Eficácia da bilastina foi demonstrada em um estudo fase III, com diferença estatisticamente significativa entre bilastina 20 mg e placebo com redução nos sintomas de urticária, em todas as variáveis estudadas ⁷.

Não se observou prolongamento clinicamente relevante do intervalo QTc ou qualquer outro efeito cardiovascular nos estudos clínicos realizados com a bilastina, mesmo com doses de 200 mg ao dia (10 vezes a dose clínica) por 7 dias em 9 indivíduos pesquisados ou quando coadministrada com inibidores da glicoproteína P, tais como cetoconazol (24 indivíduos) e eritromicina (24 indivíduos) ^{8,9}. Além disso, foi realizado um estudo completo sobre o QT em 30 voluntários, sem relato de alterações relevantes ¹⁰.

Em estudos clínicos controlados com a dose recomendada de 20 mg uma vez ao dia, o perfil de segurança no Sistema Nervoso Central (SNC) de bilastina foi similar ao placebo e a incidência de sonolência não foi estatisticamente diferente daquela com placebo. A bilastina em doses de até 40 mg uma vez ao dia não afetou o desempenho psicomotor nos estudos clínicos e não afetou o desempenho ao dirigir em teste padrão de direção ^{11,12}. Os pacientes idosos (≥ 65 anos de idade) incluídos nos estudos de fase II e III não apresentaram diferença na eficácia ou na segurança em relação aos pacientes mais jovens ¹³. Um estudo após autorização em 146 pacientes idosos não demonstrou diferenças no perfil de segurança com relação à população de adultos ¹⁴.

Adolescentes (12 anos a 17 anos) foram incluídos no desenvolvimento clínico; 128 adolescentes receberam bilastina durante os estudos clínicos (81 com rinoconjuntivite alérgica em estudos duplo-cego). Adicionalmente, 117 adolescentes foram randomizados para comparadores ativos ou placebo. A segurança e eficácia em pacientes adolescentes foram comparáveis a segurança e eficácia observadas em pacientes adultos ¹⁵.

Segurança clínica

Em um estudo clínico controlado de 12 semanas com crianças de 2 a 11 anos (total de 509 crianças, 260 tratadas com 10 mg de bilastina: 58 com idade entre 2 anos e <6 anos, 105 com idade entre 6 e <9 anos e 97 com idade entre 9 a <12 anos e 249 tratados com placebo: 58 com idade entre 2 e <6 anos, 95 com idade entre 6 e <9 anos e 96 com idade entre 9 a <12 anos), na dose pediátrica recomendada de 10 mg uma vez ao dia, o perfil de segurança de bilastina (n = 260) foi semelhante ao placebo (n = 249), com reações adversas observadas em 5,8% e 8,0% dos pacientes a tomar 10 mg de bilastina e placebo, respectivamente ¹⁶. Tanto a bilastina 10 mg e placebo mostraram uma ligeira diminuição nos escores de sonolência e sedação no Questionário de Sono Pediátrico durante este estudo, sem diferenças estatisticamente significativas entre os grupos de tratamento. Nestas crianças, entre os 2 e os 11 anos, não foram observadas diferenças significativas no QTc após 10 mg de bilastina uma vez por dia, em comparação com o placebo. Os questionários de qualidade de vida específicos para crianças com rinoconjuntivite alérgica ou urticária crônica mostraram um aumento geral nos escores em 12 semanas, sem diferença estatisticamente significativa entre os braços de tratamento bilastina e placebo. A população total de 509 crianças abrangia: 479 pacientes com rinoconjuntivite alérgica e 30 pacientes com diagnóstico de urticária crônica. 260 crianças receberam bilastina, 252 (96,9%) para rinoconjuntivite alérgica e 8 (3,1%) para urticária crônica. Em analogia, 249 crianças receberam placebo, 227 (91,2%) para rinoconjuntivite alérgica e 22 (8,8%) para urticária crônica ¹⁶.

Referências bibliográficas

- 1 A Multicentre, International, Adaptive, Open-label, Repeated Administration Pharmacokinetic Study of Bilastine in Children from 2 to <12 Years of Age with Allergic Rhinoconjunctivitis or Chronic Urticaria. Phase II. BILA 3009/PED. FAES FARMA S.A. March 10, 2015
- 2 Vozmediano V, Sologuren A, Lukas JC, Leal N, Rodriguez M. Model Informed Pediatric Development Applied to Bilastine: Ontogenic PK Model Development, Dose Selection for First Time in Children and PK Study Design. *Pharm Res.* 2017;34(12):2720-2734
- 3 Bachert C, Kuna P, Sanquer F, Ivan P, Dimitrov V, Gorina MM, van de Heyning P, Loureiro A. Comparison of the efficacy and safety of bilastine 20 mg vs desloratadine 5 mg in seasonal allergic rhinitis patients. *Allergy.* 2009;64(1):158-65
- 4 Kuna P, Bachert C, Nowacki Z, van Cauwenberge P, Agache I, Fouquert L, Roger A, Sologuren A, Valiente R; Bilastine International Working Group. Efficacy and safety of bilastine 20 mg compared with cetirizine 10 mg and placebo for the symptomatic treatment of seasonal allergic rhinitis: a randomized, double-blind, parallel-group study. *Clin Exp Allergy.* 2009;39(9):1338-47
- 5 Sastre J, Mullol J, Valero A, Valiente R; on behalf of Bilastine Study Group. Efficacy and safety of bilastine 20 mg compared with cetirizine 10 mg and placebo in the treatment of perennial allergic rhinitis. *Curr Med Res Opin.* 2012;28(1):121-130
- 6 Horak F, et al. The effects of bilastine compared with cetirizine, fexofenadine, and placebo on allergen-induced nasal and ocular symptoms in patients exposed to aeroallergen in the Vienna Challenge Chamber. *Inflamm Res.* 2010; 59(5): 391-8.
- 7 Zuberbier T, Oanta A, Bogacka E, Medina I, Wesel F, Uhl P, Antepara I, Jauregui I, Valiente R; The Bilastine International Working Group*. Comparison of the efficacy and safety of bilastine 20 mg vs levocetirizine 5 mg for the treatment of chronic idiopathic urticaria: a multi-centre, double-blind, randomized, placebo controlled study. *Allergy.* 2010;65(4):516-528
- 8 Crean C, Sologuren A, Valiente R, McLaverty D. The drug-drug interaction of ketoconazole on bilastina pharmacokinetics. 8th Congress of the European Association of Clinical Pharmacology and Therapeutics. Amsterdam (The Netherlands) Aug. 29-Sep. 1, 2007. Abstract P253. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2007;101(Suppl 1):148-9[Abstract]
- 9 Church MK. Safety and efficacy of bilastine: a new H(1)-antihistamine for the treatment of allergic rhinoconjunctivitis and urticaria. *Expert Opin Drug Saf.* 2011;10(5):779-793
- 10 Tyl B, Kabbaj M, Azzam S, Sologuren A, Valiente R, Reinbolt E, Roupe K, Blanco N, Wheeler W. Lack of Significant Effect of Bilastine Administered at Therapeutic and Supratherapeutic Doses and Concomitantly With Ketoconazole on Ventricular Repolarization: Results of a Thorough QT Study (TQTS) With QTConcentration Analysis. *J Clin Pharmacol.* 2012;52(6):893-903
- 11 Garcia-Gea C, Martinez-Colomer J, Antonijoan RM, Valiente R, Barbanoj MJ. Comparison of peripheral and central effects of single and repeated oral dose administrations of bilastine, a new H1 antihistamine: a dose-range study in healthy volunteers with hydroxyzine and placebo as control treatments. *J Clin Psychopharmacol.* 2008;28(6):675-85
- 12 Conen S, Theunissen EL, Van Oers AC, Valiente R, Ramaekers JG. Acute and subchronic effects of bilastine (20 and 40 mg) and hydroxyzine (50 mg) on actual driving performance in healthy volunteers. *J Psychopharmacol.* 2011;25(11):1517-23
- 13 Sologuren A, Vinas R, Cordon E, Elisabeth S, Fores MM, Senan MR. [Postmarketing study to assess the safety profile of bilastine 20 mg in elderly patients with rhinoconjunctivitis and/or urticaria] Simposio Internacional Sociedad espanola de alergologia e inmunologia clinica (SEAIC), Sevilla (Spain), October 22-24, 2015. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2015;25(Suppl. 1):65[Abstract]
- 14 Clinical Study FAE-BIL-2012-02 in Module 5.3.5 Reports of Efficacy and Safety Studies: Post-authorization study to assess the safety profile of Bilastine 20 mg in patients ≥65 years old; 2014
- 15 Module 2.5.Clinical Overview. 2.5.5. Overview of Safety
- 16 Novák Z, Yáñez A, Kiss I, Kuna P, Tortajada-Girbés M, Valiente R, and the “Bilastine Paediatric Safety Study Group”. Safety and tolerability of bilastine 10 mg administered for 12 weeks in children with allergic diseases. *Pediatr Allergy Immunol.* 2016;27(5):493-498.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

- **Mecanismo de ação:** A bilastina é um antagonista da histamina de ação prolongada, não sedativo, com afinidade seletiva do antagonista do receptor H1 periférico e sem afinidade por receptores muscarínicos. A bilastina inibiu as reações cutâneas induzidas pela histamina durante 24 horas após doses únicas.

Propriedades farmacocinéticas

- **Absorção:** Os resultados dos estudos farmacocinéticos mostram que, após administração oral, a bilastina é absorvida rapidamente, de forma linear e proporcional à dose, atingindo concentrações plasmáticas máximas cerca de 1,3 horas. Nenhum acúmulo foi observado. O valor médio da biodisponibilidade oral de bilastina foi de 61%. Os valores de C_{max} e AUC são também semelhantes após doses únicas e múltiplas, sendo respectivamente de cerca de 220 ng/mL e 1105 ng.h/m com doses de 20 mg. No estudo de equilíbrio de massa após administração oral única de bilastina radiomarcada na dose de 20 mg, o principal componente detectado em amostras de plasma em 1,5 e 4 horas pós-dose foi identificado como bilastina, correspondendo respectivamente a 0,061 e 0,042 µg equiv/g. Os resultados dos estudos de permeabilidade (modelo Caco-2 e de permeabilidade aparente) demonstraram que a bilastina é um fármaco altamente permeável e um substrato da glicoproteína-P.

- **Biodisponibilidade:** A biodisponibilidade oral da bilastina foi determinada em animais, mas a fração absorvida (F_a) bem como a biodisponibilidade são desconhecidas no homem porque até o momento o fármaco não foi administrado por via intravenosa. Como não há nenhum metabolismo envolvido, considera-se a biodisponibilidade teórica como $\geq 40\%$ (CL_R/CL_{oral}).

- **Distribuição:** A farmacocinética da bilastina segue um modelo de dois compartimentos com absorção e eliminação de primeira ordem. O grau de ligação da bilastina às proteínas plasmáticas é de 84-90%. O volume de distribuição central aparente (V_c/F) foi de 59,2 L e o volume de distribuição periférico aparente (V_p/F) foi de 30,2 L.

A contribuição da modulação de várias proteínas de transporte (Pgp e OATP tanto *in vitro* como *in vivo*) na farmacocinética da bilastina e a sua relevância clínica nos perfis de eficácia e segurança dos fármacos foram estabelecidas mostrando que a modulação dos outros transportadores poderia ser desprezada.

Estudos *in vitro* e *in vivo* demonstraram que bilastina é um substrato de glicoproteína-P e OATP. Bilastina não parece ser um substrato do transportador BCRP ou transportadores renais OCT2, OAT1 e OAT3. Com base nos estudos *in vitro*, não se espera que bilastina iniba os seguintes transportadores na circulação sistêmica: glicoproteína-P, MRP2, BCRP, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, OATP2B1, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2 e NTCP, uma vez que apenas uma inibição leve foi detectada para glicoproteína-P, OATP2B1 e OCT1, com um IC_{50} estimado ≥ 300 µM, muito maior que a C_{max} plasmática clínica calculada, assim, estas interações não serão clinicamente relevantes. No entanto, com base nestes resultados, a inibição por bilastina dos transportadores presentes na mucosa intestinal, por exemplo, glicoproteína-P não pode ser excluída.

- **Metabolismo:** A bilastina não é significativamente metabolizada em humanos. Após administração oral única de 20 mg de bilastina radiomarcada, o principal metabólito detectado foi bilastina inalterada na urina (28,31% da dose) e nas fezes (66,53% da dose). Os resultados do estudo com modelo Caco-2 indicaram ausência de metabolismo intestinal. Um estudo de interação provou que a bilastina não é nem indutora nem inibidora da isoenzima CYP450 e que tem apenas uma via de eliminação metabólica menor.

- **Eliminação:** A bilastina tem meia-vida de eliminação média estimada de 14,5 h, *clearance* renal (CL_R) de 8 L/h e *clearance* oral total (CL_{oral}) de 18,1 L/h. O *clearance* corporal aparente total não foi afetado pelo aumento da dose. Após uma dose de 20 mg de bilastina radiomarcada, quase 95% da dose administrada foi recuperada na urina (28,3%) e fezes (66,5%) como bilastina inalterada, confirmando que bilastina não é significativamente metabolizada em humanos. A excreção da bilastina ocorreu principalmente pelas fezes (média de 67,0% da dose administrada), com média de 64,8% da dose administrada eliminada em 72 horas pós-dose. A excreção pela urina representou em média 33,1% da dose administrada. A dose foi praticamente recuperada totalmente até o final do período de coleta (168 h), com recuperação média total de 100,1%.

- **Linearidade:** A bilastina apresenta uma farmacocinética linear no intervalo de dose estudado (5 a 220 mg), com baixa variabilidade interindividual.

- **Interação:** Bilastina não induz atividade enzimática da família das isoenzimas do CYP450 (CYP2B6, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C19, CYP3A4, CYP1A2, CYP2C9 e CYP2E1).

A administração de alimentos e de suco de frutas interfere na eficácia da bilastina. Por isso, o produto deve ser administrado uma hora antes ou duas horas depois da ingestão de alimentos.

- **Insuficiência renal e hepática:** Os estudos mostraram não ser necessário ajuste posológico em pacientes com insuficiência renal ou hepática.

Insuficiência renal: Os efeitos da bilastina em pacientes com insuficiência renal foram estudados em adultos. Em um estudo em indivíduos com comprometimento renal a $AUC_{0-\infty}$ média (DP) aumentou de 737,4 ($\pm 260,8$) ngxh/ml em indivíduos sem comprometimento (TFG: > 80 ml/min/1,73 m²) para: 967,4 ($\pm 140,2$) ngxh/ml em indivíduos com comprometimento leve (TFG: 50-80 ml/min/1,73 m²), 1384,2 ($\pm 263,23$) ngxh/ml em indivíduos com comprometimento moderado (TFG: 30 - < 50 ml/min/1,73 m²) e 1708,5 ($\pm 699,0$) ngxh/ml em indivíduos com comprometimento grave (TFG: < 30 ml/min/1,73 m²). A meia-vida média (DP) de bilastina foi 9,3 h ($\pm 2,8$) em indivíduos sem comprometimento,

15,1 h ($\pm$ 7,7) em indivíduos comprometimento leve, 10,5 h ($\pm$ 2,3) em indivíduos comprometimento moderado e 18,4 h ($\pm$ 11,4) em indivíduos comprometimento grave. A excreção urinária de bilastina foi essencialmente completa após 48 - 72 h em todos os indivíduos. Estas alterações farmacocinéticas não são esperadas como tendo uma influência clinicamente relevante na segurança de bilastina, uma vez que os níveis plasmáticos de bilastina em pacientes com comprometimento renal ainda estão dentro da faixa de segurança de bilastina.

Insuficiência hepática: Não há dados farmacocinéticos em indivíduos com comprometimento hepático. Bilastina não é metabolizada em humanos. Como os resultados do estudo em comprometimento renal indicam eliminação renal como sendo um contribuinte principal na eliminação, espera-se que a excreção biliar esteja apenas marginalmente envolvida na eliminação de bilastina. Não se espera que alterações na função hepática tenham uma influência clinicamente relevante na farmacocinética de bilastina.

- **População pediátrica:** Os dados farmacocinéticos em crianças foram obtidos num estudo farmacocinético de Fase II, incluindo 31 crianças com idades entre os 4 e os 11 anos com rinoconjuntivite alérgica ou urticária crônica, que receberam uma vez por dia 10 mg de bilastina (comprimido orodispersível). Esta formulação tem demonstrado ser bioequivalente à bilastina 2,5 mg / ml solução oral. A análise farmacocinética dos dados da concentração plasmática revelou que a dose pediátrica de 10 mg de bilastina uma vez ao dia resulta numa exposição sistêmica equivalente à observada após uma dose de 20 mg em adultos e adolescentes, sendo o valor médio de AUC 1014 ng*h / ml para crianças 6 a 11 anos. Estes resultados foram bem abaixo do limiar de segurança, com base nos dados da dose de 80 mg uma vez por dia em adultos, de acordo com o perfil de segurança do medicamento. Estes resultados confirmaram a escolha da bilastina 10 mg via oral uma vez por dia como a dose terapêutica adequada para a população pediátrica na faixa etária de 6 a 11 anos com um peso corporal de pelo menos 20 kg.

Dados de segurança pré-clínica: Os dados dos estudos pré-clínicos não revelaram riscos especiais para o ser humano segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade, e potencial carcinogênico. Nos estudos de toxicidade aguda com roedores não se observaram efeitos tóxicos com doses de até 2.000 mg/kg em ratos e 5.000 mg/kg em camundongos. Os valores da dose letal média (DL₅₀) para a administração oral foram de 45-75 mg/kg. Com base nos estudos de mutagenicidade/genotoxicidade (teste de Ames, de aberração cromossômica, do micronúcleo) e de carcinogenicidade pôde-se concluir que a bilastina não tem potencial mutagênico ou genotóxico. Em estudos de toxicidade reprodutiva, efeitos de bilastina no feto (perda pré e pós-implantação em ratos e ossificação incompleta dos ossos cranianos, coluna, esternébra e membros em coelhos) foram observados apenas com doses maternas tóxicas. Os níveis de exposição nos NOAELs são suficientemente mais altos (> 30 vezes) do que a exposição em humanos com dose terapêutica recomendada. Em um estudo de lactação, bilastina foi identificada no leite de ratas administradas com dose única oral (20 mg/kg). Concentrações de bilastina no leite foram cerca da metade daquelas no plasma materno. A relevância destes resultados em humanos é desconhecida. Em um estudo de fertilidade em ratos, bilastina administrada por via oral até 1000 mg/kg/dia não induziu qualquer efeito nos órgãos reprodutivos femininos e masculinos. Índices de acasalamento, fertilidade e gravidez não foram afetados. Como observado em um estudo de distribuição em ratos com determinação das concentrações do medicamento por autorradiografia, bilastina não se acumula no SNC.

4. CONTRAINDICAÇÕES

ALEKTOS® PED não deve ser usado em casos de hipersensibilidade conhecida à bilastina ou aos demais componentes da fórmula.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

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

Em pacientes com insuficiência renal moderada ou grave, a coadministração de bilastina com inibidores da glicoproteína-P, tais como cetoconazol, eritromicina, ciclosporina, ritonavir ou diltiazem, pode aumentar os níveis plasmáticos de bilastina e, conseqüentemente, aumentar o risco de efeitos adversos da bilastina. Por conseguinte, a coadministração de inibidores da bilastina e da glicoproteína-P deve ser evitada em doentes com insuficiência renal moderada ou grave.

ALEKTOS® PED contém metilparabeno e propilparabeno que podem causar reações alérgicas (possivelmente tardias).

Gravidez, lactação e fertilidade:

- Gravidez

ALEKTOS® PED não deve ser administrado a gestantes e lactantes, a menos que seja absolutamente necessário, uma vez que a experiência clínica sobre seu uso em mulheres nestas condições é limitada. Estudos de reprodução em animais não indicaram efeitos tóxicos na reprodução, no parto e no desenvolvimento pós-natal (ver item “Propriedades farmacocinéticas”). Como medida de precaução, é preferível evitar o uso de ALEKTOS® PED durante a gravidez.

Categoria B: Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

- Lactação

Não existem informações sobre a excreção da bilastina no leite humano. Os dados farmacocinéticos disponíveis em animais demonstraram excreção de bilastina no leite (ver item “Propriedades farmacocinéticas”). A decisão de continuar/descontinuar a amamentação ou de descontinuar a terapia com ALEKTOS® PED deve ser tomada tendo em consideração o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapia com bilastina para a mãe.

- Fertilidade

Não tem ou há dados clínicos limitados. Um estudo em animais (ratos) não indicou qualquer efeito negativo na fertilidade (ver item “Propriedades farmacocinéticas”).

Interferência em testes de laboratório: De um modo geral, os anti-histamínicos interferem com os testes cutâneos de alergia. Recomenda-se suspender a administração do produto por um período adequado antes dos testes.

Efeitos na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas: Em estudo realizado em adultos para avaliar os efeitos de bilastina sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas demonstrou que o tratamento com 20 mg de bilastina não afetou o desempenho ao dirigir. Entretanto, como a resposta individual ao medicamento pode variar, os pacientes devem ser aconselhados a não conduzir veículos ou operar máquinas até que tenham estabelecido a sua própria resposta à bilastina. Muito raramente algumas pessoas apresentaram sonolência, que pode afetar a habilidade de dirigir ou operar máquinas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Os estudos de interação só foram realizados em adultos e estão resumidos abaixo.

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

Interação com suco de toranja (“grapefruit”): A ingestão concomitante de bilastina 20 mg e suco de toranja reduziu a biodisponibilidade da bilastina em 30%. Este efeito também pode ser aplicado a outros sucos de frutas. O grau de diminuição da biodisponibilidade pode variar entre as frutas. O mecanismo para esta interação é uma inibição de OATP1A2, um transportador de captação para o qual bilastina é um substrato (ver item “Propriedades farmacocinéticas”). Os medicamentos que são substratos ou inibidores de OATP1A2, como ritonavir ou rifampicina, podem igualmente ter o potencial de diminuir as concentrações plasmáticas de bilastina.

Interação com cetoconazol ou eritromicina: A ingestão concomitante de bilastina 20 mg 1x/dia oral e cetoconazol 400 mg 1x/dia ou eritromicina 500 mg 3x/dia aumentou a AUC da bilastina em duas vezes e a sua C_{max} de duas a três vezes. Estas alterações podem ser explicadas pela interação com os transportadores intestinais, uma vez que a bilastina é substrato para a glicoproteína P e não é metabolizada. Estas alterações não parecem afetar o perfil de segurança da bilastina, do cetoconazol ou da eritromicina, respectivamente. Outros medicamentos que são substratos ou inibidores da glicoproteína P, tal como a ciclosporina, podem da mesma forma apresentar um potencial de aumentar as concentrações plasmáticas da bilastina.

Interação com diltiazem: A ingestão concomitante de bilastina 20 mg 1x/dia e diltiazem 60 mg 1x/dia aumentou a C_{max} da bilastina em 50%. Este efeito pode ser explicado pela interação com os transportadores intestinais e não parece afetar o perfil de segurança da bilastina.

Interação com álcool: O desempenho psicomotor após a ingestão concomitante de álcool e bilastina 20 mg 1x/dia foi semelhante ao observado após a ingestão de álcool e placebo.

Interação com lorazepam: A ingestão concomitante de bilastina 20 mg 1x/dia e lorazepam 3 mg por 1x/dia por oito dias não potencializou os efeitos depressores do lorazepam sobre o Sistema Nervoso Central.

População pediátrica: Não foram realizados estudos de interação em crianças com a solução oral de bilastina. Como não há experiência clínica em relação à interação da bilastina com outros medicamentos, alimentos ou sucos de frutas em crianças, os resultados obtidos em estudos de interação com adultos devem ser considerados no momento da prescrição de bilastina em crianças. Não existem dados clínicos em crianças para afirmar se as alterações na AUC ou C_{max} devido a interações afetam o perfil de segurança da bilastina.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conserve o produto na embalagem original e à temperatura ambiente (15°C a 30°C).

Este medicamento tem prazo de validade de 36 meses.

A solução oral de ALEKTOS® PED é uma solução aquosa límpida, incolor, levemente viscosa, pH 3,0 – 4,0, sem precipitado.

ALEKTOS® PED é acondicionado em frasco de vidro âmbar (vidro Tipo III), lacrado com tampa de alumínio, sistema de fechamento inviolável, ou com tampa de polipropileno à prova de crianças. A embalagem contém copo dosador de polipropileno de 15 ml ou 25 ml com dosagem graduada de 4 ml.

Após aberto, válido por 6 meses.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

ALEKTOS® PED deve ser administrado exclusivamente por via oral.

A solução oral deve ser tomada uma hora antes ou duas horas após a ingestão de alimentos ou bebidas, inclusive sucos de frutas (ver item “Interações Medicamentosas”).

A posologia recomendada é:

- Crianças de 6 a 11 anos de idade com peso corporal de pelo menos 20 kg

4 ml de solução oral (10 mg de bilastina) uma vez por dia para o alívio dos sintomas de rinoconjuntivite alérgica (intermitente ou persistente) e urticária.

A solução oral é acompanhada por um copo dosador com uma marcação para 4 ml (= 10 mg de bilastina por dosagem).

- Crianças menores de 6 anos e com menos de 20 kg

Os dados atualmente disponíveis estão descritos nos itens “Características Farmacológicas”, “Advertências e Precauções” e “Reações Adversas”, mas nenhuma recomendação sobre uma posologia pode ser feita. Portanto, a bilastina não deve ser usada neste grupo etário.

Em adultos e adolescentes (com mais de 12 anos de idade), a administração de comprimidos de 20 mg de bilastina é adequada.

Duração do tratamento:

Para rinoconjuntivite alérgica, o tratamento deve ser limitado ao período de exposição aos alérgenos. Para a rinite alérgica intermitente, o tratamento pode ser descontinuado após a resolução e reinício dos sintomas após o reaparecimento. Na rinite alérgica persistente, o tratamento continuado pode ser proposto aos pacientes durante os períodos de exposição ao alérgeno. Para a urticária, a duração do tratamento depende do tipo, duração e curso dos sintomas, devendo-se seguir as orientações médicas.

O frasco de solução oral pode ser fornecido com uma tampa de polipropileno à prova de crianças e deve ser aberto da seguinte forma: pressione a tampa de rosca de plástico para baixo e gire simultaneamente no sentido anti-horário.

Populações especiais

- Pacientes com insuficiência renal: A segurança e eficácia da bilastina em crianças com insuficiência renal não foram estabelecidas. Estudos realizados em adultos em grupos de risco especiais (pacientes com insuficiência renal) indicam que não é necessário ajustar a dose de bilastina em adultos (ver item “Propriedades Farmacocinéticas”).

- Pacientes com insuficiência hepática: A segurança e eficácia da bilastina em crianças com insuficiência hepática não foram estabelecidas. Não existe experiência clínica em pacientes adultos e pediátricos com insuficiência hepática. Entretanto, como a bilastina não é metabolizada e é eliminada como inalterada na urina e nas fezes, não se espera que a insuficiência hepática aumente a exposição sistêmica acima da margem de segurança em pacientes adultos. Por conseguinte, não é necessário ajuste posológico em pacientes adultos com insuficiência hepática (ver item “Propriedades Farmacocinéticas”).

9. REAÇÕES ADVERSAS

- Resumo do perfil de segurança na população pediátrica

Durante o desenvolvimento clínico, a frequência, o tipo e a gravidade das reações adversas em adolescentes (dos 12 anos aos 17 anos) foram os mesmos observados em adultos. A informação coletada nesta população (adolescentes) durante a vigilância pós-comercialização confirmou os resultados dos estudos clínicos.

A porcentagem de crianças (2-11 anos) que reportaram reações adversas após o tratamento com 10 mg de bilastina para rinoconjuntivite alérgica ou urticária idiopática crônica num estudo clínico controlado de 12 semanas foi comparável à porcentagem no grupo que recebeu placebo (68,5 % versus 67,5%).

As reações adversas relacionadas mais comumente relatadas por 291 crianças (2-11 anos) recebendo 10 mg de bilastina (formulação de comprimido orodispersível) durante os estudos clínicos (260 crianças expostas no estudo de segurança clínica, 31 crianças expostas no estudo farmacocinético) foram cefaleia, conjuntivite alérgica, rinite e dor abdominal. Essas reações adversas relacionadas ocorreram com uma frequência comparável em 249 pacientes que receberam placebo.

- Resumo tabulado das reações adversas na população pediátrica

As reações adversas possivelmente relacionadas à bilastina e relatadas em mais de 0,1% das crianças (2-11 anos) que receberam bilastina durante o desenvolvimento clínico estão tabuladas abaixo:

As frequências são atribuídas da seguinte forma:

Reações muito comuns ($\geq 1 / 10$)

Reações comuns ($\geq 1 / 100$ a $< 1 / 10$)

Reações incomuns ($\geq 1 / 1.000$ a $< 1 / 100$)

Reações desconhecidas (não pode ser estimado a partir dos dados disponíveis)

Reações raras, muito raras e reações com frequência desconhecida não foram incluídas na tabela.

Classe de Sistema de Órgãos Frequência da Reação Adversa		Bilastina 10 mg N=291*	Placebo N=249
Infecções e infestações			
Comum	Rinite	3 (1,0%)	3 (1,2%)
Distúrbios do sistema nervoso			
Comum	Cefaleia	6 (2,1%)	3 (1,2%)
Incomum	Tontura	1 (0,3%)	0 (0,0%)
	Perda da consciência	1 (0,3%)	0 (0,0%)
Distúrbios oculares			
Comum	Conjuntivite alérgica	4 (1,4%)	5 (2,0%)
Incomum	Irritação ocular	1 (0,3%)	0 (0,0%)
Distúrbios gastrointestinais			
Comum	Dor abdominal / Epigastria	3 (1,0%)	3 (1,2%)
Incomum	Diarreia	2 (0,7%)	0 (0,0%)
	Náusea	1 (0,3%)	0 (0,0%)
	Inchaço labial	1 (0,3%)	0 (0,0%)
Distúrbios da pele e tecido subcutâneo			
Incomum	Eczema	1 (0,3%)	0 (0,0%)
	Urticária	2 (0,7%)	2 (0,8%)
Distúrbios gerais e condições no local da administração			
Incomum	Fadiga	2 (0,7%)	0 (0,0%)

* 260 crianças expostas no estudo de segurança clínica, 31 crianças expostas no estudo farmacocinético.

Descrição das reações adversas selecionadas na população pediátrica

Cefaleia, dor abdominal, conjuntivite alérgica e rinite foram observadas em crianças tratadas com 10 mg de bilastina ou com placebo. A frequência relatada foi de 2,1% vs. 1,2% para cefaleia; 1,0% vs. 1,2% para dor abdominal; 1,4% vs. 2,0% para conjuntivite alérgica, e 1,0% vs. 1,2% para rinite.

Resumo do perfil de segurança em pacientes adultos e adolescentes

A incidência de reações adversas em pacientes adultos e adolescentes com rinoconjuntivite alérgica ou urticária idiopática crônica tratados com 20 mg de bilastina em estudos clínicos foi comparável à incidência em pacientes que receberam placebo (12,7% versus 12,8%).

Os estudos clínicos de fase II e III realizados durante o desenvolvimento clínico incluíram 2525 pacientes adultos e adolescentes tratados com diferentes doses de bilastina, dos quais 1697 receberam 20 mg de bilastina. Nestes estudos, 1362 pacientes receberam placebo. As reações adversas mais comumente relatadas por pacientes que receberam 20 mg de bilastina para indicação de rinoconjuntivite alérgica ou urticária idiopática crônica foram cefaleia, sonolência, tontura e fadiga. Estes eventos adversos ocorreram com uma frequência comparável nos pacientes que receberam placebo.

Resumo tabulado das reações adversas

Os eventos adversos pelo menos possivelmente relacionadas à bilastina e relatados em mais de 0,1% dos pacientes tratados com 20 mg de bilastina (N=1697) durante o desenvolvimento clínico estão tabuladas abaixo:

As frequências são atribuídas da seguinte forma:

Reações muito comuns ($\geq 1 / 10$)

Reações comuns ($\geq 1 / 100$ a $< 1/10$)

Reações incomuns ($\geq 1 / 1.000$ a $< 1/100$)

Reações desconhecidas (não pode ser estimado a partir dos dados disponíveis)

Reações raras, muito raras e reações com frequência desconhecida não foram incluídas na tabela.

Classe de Sistema de Órgãos Frequência da Reação Adversa		Bilastina 20 mg N=1697	Todas as doses de bilastina N=2525	Placebo N=1362
Infecções e infestações				
Incomum	Herpes oral	2 (0,12%)	2 (0,08%)	0 (0,0%)
Distúrbios do metabolismo e nutrição				
Incomum	Aumento do apetite	10 (0,59%)	11 (0,44%)	7 (0,51%)
Transtornos psiquiátricos				
Incomum	Ansiedade	6 (0,35%)	8 (0,32%)	0 (0,0%)
	Insônia	2 (0,12%)	4 (0,16%)	0 (0,0%)
Distúrbios do sistema nervoso				
Comum	Sonolência	52 (3,06%)	82 (3,25%)	39 (2,86%)
	Cefaleia	68 (4,01%)	90 (3,56%)	46 (3,38%)
Incomum	Tontura	14 (0,83%)	23 (0,91%)	8 (0,59%)
Distúrbios do ouvido e labirinto				
Incomum	Tinido	2 (0,12%)	2 (0,08%)	0 (0,0%)
	Vertigem	3 (0,18%)	3 (0,12%)	0 (0,0%)
Distúrbios cardíacos				
Incomum	Bloqueio de ramo direito	4 (0,24%)	5 (0,20%)	3 (0,22%)
	Arritmia sinusal	5 (0,30%)	5 (0,20%)	1 (0,07%)
	QT prolongado	9 (0,53%)	10 (0,40%)	5 (0,37%)
	Outras anormalidades do ECG	7 (0,41%)	11 (0,44%)	2 (0,15%)
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinos				
Incomum	Dispneia	2 (0,12%)	2 (0,08%)	0 (0,0%)
	Desconforto nasal	2 (0,12%)	2 (0,08%)	0 (0,0%)
	Ressecamento nasal	3 (0,18%)	6 (0,24%)	4 (0,29%)
Distúrbios gastrointestinais				
Incomum	Epigastria	11 (0,65%)	14 (0,55%)	6 (0,44%)
	Dor/desconforto abdominal	5 (0,30%)	5 (0,20%)	4 (0,29%)
	Náusea	7 (0,41%)	10 (0,40%)	14 (1,03%)
	Desconforto estomacal	3 (0,18%)	4 (0,16%)	0 (0,0%)

Classe de Sistema de Órgãos Frequência da Reação Adversa		Bilastina 20 mg N=1697	Todas as doses de bilastina N=2525	Placebo N=1362
	Diarreia	4 (0,24%)	6 (0,24%)	3 (0,22%)
	Boca seca	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%)
Distúrbios da pele e tecido subcutâneo				
Incomum	Prurido	2 (0,12%)	4 (0,16%)	2 (0,15%)
Distúrbios gerais e condições no local da administração				
Incomum	Fadiga	14 (0,83%)	19 (0,75%)	18 (1,32%)
	Sede	3 (0,18%)	4 (0,16%)	1 (0,07%)
	Condição pré-existente melhorada	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%)
Laboratoriais				
Incomum	Elevação de gama glutamil transferase (γ -GT)	7 (0,41%)	8 (0,32%)	2 (0,15%)
	Elevação de alanina aminotransferase	5 (0,30%)	5 (0,20%)	3 (0,22%)
	Elevação de aspartato aminotransferase	3 (0,18%)	3 (0,12%)	3 (0,22%)
	Elevação da creatinina	2 (0,12%)	2 (0,08%)	0 (0,0%)
	Elevação de triglicerídeos	2 (0,12%)	2 (0,08%)	3 (0,22%)
	Aumento de peso	8 (0,47%)	12 (0,48%)	2 (0,15%)

Reações com frequência desconhecida (não podem ser determinadas a partir dos dados disponíveis): palpitações, taquicardia e reações de hipersensibilidade (como anafilaxia, angioedema, dispneia, erupção cutânea (rash), edema localizado/inchaço local e eritema) e vômitos foram observadas durante o período pós-comercialização.

Descrição de reações adversas selecionadas

Sonolência, cefaleia, tontura e fadiga foram observados em pacientes tratados com 20 mg de bilastina ou com placebo. A frequência reportada com bilastina vs. placebo foi de 3,06% vs. 2,86% para sonolência; 4,01% vs. 3,38% para cefaleia; 0,83% contra 0,59% para tontura e 0,83% contra 1,32% para fadiga.

As informações coletadas durante a vigilância pós-comercialização confirmaram o perfil de segurança observado durante o desenvolvimento clínico.

Atenção: este produto é um medicamento que possui nova forma farmacêutica no país e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema de Notificação de Evento Adverso a Medicamentos - VigiMed, disponível em <http://portal.anvisa.gov.br/vigimed> ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Não há dados de superdose em crianças. As informações referentes a superdose aguda são limitadas à experiência dos estudos clínicos conduzidos durante o desenvolvimento em adultos e vigilância após comercialização da bilastina. Em estudos clínicos, após a administração da bilastina em doses 10 a 11 vezes a dose terapêutica [220 mg (dose única) ou

200 mg/dia por 7 dias] a 26 voluntários adultos saudáveis, a frequência de eventos adversos emergentes do tratamento foi duas vezes mais alta que com placebo. As reações adversas mais frequentemente relatadas foram tontura, cefaleia e náusea. Não se relataram eventos adversos graves nem prolongamento significativo do intervalo QTc. As informações coletadas na vigilância após comercialização são consistentes com aquelas reportadas em estudos clínicos.

A avaliação crítica do efeito de doses múltiplas de bilastina (100 mg x 4 dias) sobre a repolarização ventricular por meio de um “estudo completo cruzado QT/QTc” em 30 voluntários adultos saudáveis não exibiu prolongamento significativo de QTc.

No caso de ingestão de doses muito acima das preconizadas, com manifestações clínicas de intoxicação, devem-se adotar as medidas habituais de suporte e controle dos sintomas e de manutenção das funções vitais.

Não existe antídoto específico conhecido para a bilastina.

Em caso de intoxicação, ligue para 0800 722 6001 se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

MS – 1.0639.0283

Farm. Resp.: Valquiria R. Gomes Marques

CRF-SP nº 29.059

EM CASO DE DÚVIDAS LIGUE GRATUITAMENTE
SAC: 0800-7710345
www.takedabrasil.com

Fabricado e embalado por:

Faes Farma S.A.

Máximo Aguirre, 14

48940 Leioa, Espanha

Importado por:

Takeda Pharma Ltda.

Rodovia SP 340 S/N, Km 133,5

Jaguariúna - SP

CNPJ 60.397.775/0008-40

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.



AKPED_0418_0320_VPS



Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
09/02/2021	xxxxxxx/xx-x	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	09/02/2021	xxxxxxx/xx-x	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	09/02/2021	Inclusão inicial	VPS	2,5 MG/ML SOL OR CT FR VD AMB X 120 ML + COP