

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Lergonix 20 mg comprimidos

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido contém 20 mg de bilastina.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido.

Comprimidos ovais e biconvexos, ranhurados e de cor branca.

A ranhura do comprimido destina-se unicamente a facilitar a sua divisão, de modo a ajudar a deglutição, e não à divisão dos comprimidos em doses iguais.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Tratamento sintomático da rinoconjuntivite alérgica (sazonal e perene) e urticária. Lergonix 20 mg comprimido está indicado em adultos e adolescentes (com idade igual ou superior a 12 anos).

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Adultos e adolescentes (com idade igual ou superior a 12 anos)

20 mg (1 comprimido) uma vez por dia para o alívio dos sintomas de rinoconjuntivite alérgica (RAS e RAP) e urticária.

O comprimido deve ser tomado por via oral uma hora antes ou duas horas depois da ingestão de alimentos ou de sumos de fruta (ver secção 4.5).

Duração do tratamento:

O tratamento da rinite 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 desenvolvimento dos sintomas.

Populações especiais

Idosos

Não são necessários ajustes posológicos em doentes idosos (ver secções 5.1 e 5.2).

Compromisso renal

Estudos realizados em adultos em grupos de risco especiais (doentes com compromisso renal) indicam que não é necessário ajustar a dose de bilastina em adultos (ver secção 5.2).

Compromisso hepático

Não há experiência clínica em doentes adultos com compromisso hepático. No entanto, uma vez que a bilastina não é metabolizada e é eliminada inalterada na urina e nas 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 5.2).

População pediátrica

- Crianças com idade compreendida entre os 6 e os 11 anos, com peso corporal não inferior a 20 kg

Lergonix 10 mg comprimidos orodispersíveis e Lergonix 2,5 mg/ml solução oral são apropriados para a administração nesta população.

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

Os dados disponíveis atualmente são apresentados nas secções 4.4, 4.8, 5.1 e 5.2 mas não podem ser feitas recomendações quanto à posologia. Deste modo, bilastina não deve ser usada neste grupo etário.

A segurança e eficácia de bilastina em crianças com compromisso renal e hepático não foram estabelecidas.

Modo de administração:

Via oral

O comprimido deve ser engolido com água. Recomenda-se que a dose diária seja tomada de uma só vez.

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 não foram estabelecidas e há pouca experiência clínica em crianças de 2 a 5 anos, assim a bilastina não deve ser usada nesses grupos etários.

Em doentes com compromisso renal moderado a grave, a administração concomitante de bilastina com inibidores da glicoproteína P, como o cetoconazol, eritromicina, ciclosporina, ritonavir ou diltiazem pode aumentar os níveis plasmáticos da bilastina e, conseqüentemente, aumentar o risco de efeitos adversos da 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.

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por comprimido ou seja, é praticamente "isento de sódio".

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

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

Interação com alimentos: Os alimentos reduzem significativamente a biodisponibilidade oral da bilastina em 30%.

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 reduzirem as concentrações plasmáticas da bilastina.

Interação com cetoconazol ou eritromicina: A administração concomitante de 20 mg bilastina uma vez por dia e 400 mg cetoconazol uma vez por dia ou 500 mg eritromicina três vezes por dia 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 20 mg de bilastina uma vez por dia e de 60 mg de diltiazem uma vez por dia 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 uma vez por dia, foi semelhante ao observado após a ingestão de bebidas alcoólicas e de placebo.

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

População pediátrica

Os estudos de interação só foram realizados em adultos. Como não há experiência clínica em relação à interação da bilastina com outros medicamentos, alimentos ou sumos 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 na Cmax devido a 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 Lergonix durante a gravidez.

Amamentação: A excreção de bilastina no leite não foi estudada em humanos. Os dados farmacocinéticos disponíveis em animais demonstraram excreção de bilastina no leite (ver secção 5.3). A decisão de continuar/descontinuar o aleitamento ou de continuar/descontinuar a terapêutica com Lergonix, 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 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 condução. Contudo, como a resposta individual ao medicamento pode variar, os doentes devem ser aconselhados a não conduzir ou utilizar máquinas até que tenham estabelecido a sua própria resposta à bilastina.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança em doentes adultos e adolescentes

O número de eventos adversos observados em ensaios clínicos, ocorridos em doentes adultos e adolescentes com rinoconjuntivite alérgica ou urticária idiopática crónica tratados com 20 mg de bilastina, foi comparável aos observados em doentes a receberem placebo (12,7% versus 12,8%).

Os ensaios clínicos de fase II e III realizados durante o programa de 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 RAMs mais frequentemente reportadas por doentes a receberem 20 mg de bilastina para a indicação de rinoconjuntivite alérgica ou urticária idiopática crónica foram cefaleias, sonolência, tonturas e fadiga. Estes eventos adversos ocorreram com uma frequência comparável nos doentes a receberem placebo.

Resumo tabulado das reações adversas em doentes adultos e adolescentes

As RAMs possivelmente relacionadas com a bilastina e reportadas 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 $< 1/100$)

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

Muito raras ($< 1/10.000$)

Desconhecidas (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis)

Os efeitos indesejáveis raros, muito raros e de frequência desconhecida não foram incluídos na tabela.

Classes de Sistemas e Órgãos		Bilastina 20 mg N=1697	Todas das doses de Bilastina N=2525	Placebo N=1362
Frequência	Reação adversa			
Infeções e infestações				
Pouco frequentes	Herpes oral	2 (0,12%)	2 (0,08%)	0 (0,0%)
Doenças do metabolismo e da nutrição				
Pouco frequentes	Aumento do apetite	10 (0,59%)	11 (0,44%)	7 (0,51%)
Perturbações do foro psiquiátrico				
Pouco frequentes	Ansiedade	6 (0,35%)	8 (0,32%)	0 (0,0%)
	Insónia	2 (0,12%)	4 (0,16%)	0 (0,0%)
Afeções do ouvido e do labirinto				
Pouco frequentes	Acufenos	2 (0,12%)	2 (0,08%)	0 (0,0%)
	Vertigens	3 (0,18%)	3 (0,12%)	0 (0,0%)
Cardiopatias				
Pouco frequentes	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%)
Doenças do sistema nervoso				
Frequentes	Sonolência	52 (3,06%)	82 (3,25%)	39 (2,86%)
	Cefaleias	68 (4,01%)	90 (3,56%)	46 (3,38%)
Pouco frequentes	Tonturas	14 (0,83%)	23 (0,91%)	8 (0,59%)
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino				
Pouco frequentes	Dispneia	2 (0,12%)	2 (0,08%)	0 (0,0%)
	Desconforto nasal	2 (0,12%)	2 (0,08%)	0 (0,0%)

Classes de Sistemas e Órgãos		Bilastina 20 mg N=1697	Todas das doses de Bilastina N=2525	Placebo N=1362
Frequência	Reação adversa			
	Secura nasal	3 (0,18%)	6 (0,24%)	4 (0,29%)
Distúrbios gastrointestinais				
Pouco frequentes	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 frequentes	Prurido	2 (0,12%)	4 (0,16%)	2 (0,15%)
Perturbações gerais e alterações no local de administração				
Pouco frequentes	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 frequentes	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 dos níveis de triglicéridos no sangue	2 (0,12%)	2 (0,08%)	3 (0,22%)
	Aumento do peso	8 (0,47%)	12 (0,48%)	2 (0,15%)

Desconhecidas (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis): foram observados durante o período pós-comercialização palpitações, taquicardias, reações de hipersensibilidade (como anafilaxia, angioedema, dispneia, erupção cutânea, edema localizado/inchaço local e eritema) e vômitos.

Descrição das reações adversas selecionadas em doentes adultos e adolescentes

Foram observadas em doentes tratados com 20 mg de bilastina ou com placebo sonolência, cefaleias, tonturas e fadiga.

A frequência reportada foi de 3,06% vs 2,86% para a sonolência; 4,01% vs 3,38% para as cefaleias; 0,83% vs 0,59% para as tonturas e 0,83% vs 1,32% para a fadiga.

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

Resumo do perfil de segurança na população pediátrica

Durante o desenvolvimento clínico, a frequência, tipo e gravidade das reações adversas observadas em adolescentes (12 a 17 anos) foram as mesmas em adultos. A informação recolhida nesta população (adolescentes) durante a monitorização pós-comercialização confirmou a evidência dos ensaios clínicos.

A percentagem de crianças (2-11 anos) que reportaram reações adversas (RAMs) após o tratamento com 10 mg de bilastina para a rinoconjuntivite alérgica ou urticária idiopática crónica num ensaio clínico controlado de 12 semanas foi comparável com doentes que receberam placebo (68,5% versus 67,5%).

As RAMs relacionadas mais frequentemente relatadas por 291 crianças (2-11 anos) que receberam bilastina (sob a forma de comprimido orodispersível) durante os ensaios clínicos (# 260 crianças expostas no estudo de segurança clínica, 31 crianças expostas no estudo farmacocinético) foram cefaleias, conjuntivite alérgica, rinite e dor abdominal. Estas reações adversas relacionados ocorreram com uma frequência comparável em 249 pacientes que receberam placebo.

Resumo tabulado das reações adversas na população pediátrica

As RAMs possivelmente relacionadas com a bilastina e reportadas em mais de 0,1% das crianças (2-11 anos) que receberam 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 $< 1/100$)

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

Muito raras ($< 1/10.000$)

Desconhecidas (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis)

Os efeitos indesejáveis raros, muito raros e de frequência desconhecida não foram incluídos na tabela.

Classes de Sistemas e Órgãos		Bilastina 10 mg (n = 291)#	Placebo (n = 249)
Frequência	Reação adversa		
Infeções e infestações			
Frequentes	Rinite	3 (1,0%)	3 (1,2%)
Doenças do sistema nervoso			
Frequentes	Cefaleias	6 (2,1%)	3 (1,2%)
Pouco frequentes	Tonturas	1 (0,3%)	0 (0,0%)
	Perda de consciência	1 (0,3%)	0 (0,0%)
Afeções oculares			

Frequentes	Conjuntivite alérgica	4 (1,4%)	5 (2,0%)
Pouco frequentes	Irritação ocular	1 (0,3%)	0 (0,0%)
Distúrbios gastrointestinais			
Frequentes	Dor adrbominal/Dor abdominal superior	3 (1,0%)	3 (1,2%)
Pouco frequentes	Diarreia	2 (0,7%)	0 (0,0%)
	Náuseas	1 (0,3%)	0 (0,0%)
	Inchaço dos lábios	1 (0,3%)	0 (0,0%)
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos			
Pouco frequentes	Eczema	1 (0,3%)	0 (0,0%)
	Urticária	2 (0,7%)	2 (0,8%)
Perturbações gerais e alterações no local de administração			
Pouco frequentes	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

Foram observadas em crianças tratadas com 10 mg de bilastina ou com placebo cefaleias, dor abdominal, conjuntivite alérgica e rinite.

A frequência reportada foi de 2,1% vs 1,2% para as cefaleias; 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.

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 através do sistema nacional de notificação mencionado abaixo:

INFARMED, I.P.

Portugal

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>

(preferencialmente)

Ou através dos seguintes contactos:

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)

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

A informação relativamente à sobredosagem aguda foi recolhida da experiência de ensaios clínicos realizados durante o desenvolvimento de bilastina e monitorização pós-comercialização. Nos ensaios clínicos, após a administração de bilastina em doses 10 a 11 vezes superior à dose terapêutica (220 mg [dose única]; ou 200 mg/dia durante 7 dias) em 26 voluntários adultos saudáveis, a frequência de eventos

adversos emergentes dos tratamentos foi duas vezes maior do que no placebo. As reações adversas mais frequentemente reportadas foram: tonturas, cefaleias e náuseas. Não foram reportados eventos adversos graves, nem um prolongamento significativo no intervalo QTc. A informação recolhida na monitorização pós-comercialização é consistente com a reportada 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.

Não existem dados de sobredosagem em crianças.

Em caso de sobredosagem sintomática, recomenda-se o tratamento padrão 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, Anti-histamínicos 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 e segurança clínicas

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, lacrimejar e rubor ocular. A bilastina controlou eficazmente os sintomas durante 24 horas.

Em dois ensaios clínicos realizados em doentes com urticária idiopática crónica, 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 QTc ou de qualquer outro efeito cardiovascular nos ensaios clínicos realizados com bilastina, mesmo com doses de 200 mg por dia (10 vezes superior à dose clínica), durante 7 dias em 9 indivíduos, ou mesmo quando coadministrado com inibidores da glicoproteína P, tais como: cetoconazol (24 indivíduos) e eritromicina (24 indivíduos). Adicionalmente, foi também 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. Em ensaios clínicos, bilastina em doses diárias até 40 mg por dia, não afetou o desempenho psicomotor 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. Um estudo pós-autorização realizado em 146 doentes idosos não mostrou diferenças no perfil de segurança em relação à população adulta.

População pediátrica

Adolescentes (12 a 17 anos) foram incluídos no desenvolvimento clínico. 128 adolescentes receberam bilastina durante os ensaios clínicos (81 em estudos duplamente cegos em rinoconjuntivite alérgica). Outros 116 sujeitos adolescentes foram randomizados para comparadores ativos ou placebo.

Não foram observadas diferenças de eficácia e segurança entre adultos e adolescentes.

De acordo com as guidelines, a eficácia comprovada em adultos e adolescentes pode ser extrapolada para crianças, demonstrando que a exposição sistémica com 10 mg de bilastina em crianças de 6 a 11 anos com peso corporal de pelo menos 20 kg é equivalente à exposição em adultos com 20 mg de bilastina (ver secção 5.2). A extrapolação de dados de adultos e adolescentes é considerada apropriada para este produto, pois a fisiopatologia da rinoconjuntivite alérgica e da urticária é a mesma para todas as faixas etárias.

Num ensaio clínico controlado de 12 semanas com crianças dos 2 aos 11 anos (total de 509 crianças, 260 tratadas com 10 mg de bilastina: 58 aos 2 anos e <6 anos, 105 aos 6 e <9 anos e 97 às 9 e <12 anos e 249 tratados com placebo: 58 com idade entre 2 e <6 anos, 95 com 6 a <9 anos e 96 com 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 medicamentosas observadas em 5,8% e 8,0% dos doentes a tomar 10 mg de bilastina e placebo, respetivamente. Tanto a bilastina 10 mg e placebo mostraram uma ligeira diminuição nos resultados de sonolência e sedação no Questionário de Sono Pediátrico durante este estudo, sem diferenças estatisticamente significativas entre os grupos de tratamento. Nestas crianças com idades compreendidas entre os 2 e os 11 anos, não foram observadas diferenças significativas no intervalo QTC após 10 mg de bilastina por dia, em comparação com o placebo. Questionários de qualidade de vida específicos para crianças com rinoconjuntivite alérgica ou urticária crónica mostraram um aumento geral nos resultados em 12 semanas, sem diferença estatisticamente significativa entre os braços de bilastina e placebo. A população total de 509 crianças abrangia: 479 indivíduos com rinoconjuntivite alérgica e 30 indivíduos com diagnóstico de urticária crónica. 260 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.

A Agência Europeia do Medicamento dispensou a obrigação de submissão dos resultados dos estudos com bilastina em todos os subgrupos da população pediátrica com menos de 2 anos de idade (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Aborção

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 4.5 Interação com cetoconazol, eritromicina e diltiazem) e OATP (ver secção 4.5 Interação com sumo de toranja). A bilastina não parece ser um substrato do transportador BCRP ou dos transportadores renais OCT2, OAT1 e OAT3. Com base nos estudos in vitro, não é expectável que a bilastina iniba os seguintes transportadores presentes na circulação sistémica: glicoproteína P, MRP2, BCRP, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, OATP2B1, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2 e NTCP, dado que apenas foi detetada uma ligeira inibição sobre a Glicoproteína P, o OATP2B1 e o OCT1, com uma CI50 estimada $\geq 300 \mu\text{m}$, muito superior à Cmax plasmática calculada (concentração clínica) e portanto, estas interações não serão clinicamente relevantes. Contudo, com base nestes resultados, a inibição por parte da bilastina dos transportadores presentes no intestino, como por exemplo a glicoproteína P, não pode ser excluída.

Em doses terapêuticas, a bilastina liga-se entre 84 e 90% às proteínas do plasma.

Biotransformação

Bilastina não induziu nem inibiu a atividade das isoenzimas CYP450 em estudos in vitro.

Eliminação

Num estudo de balanço de massa realizado em voluntários adultos 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

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

Doentes com compromisso renal:

Num estudo em indivíduos com compromisso renal, a AUC_{0-∞} média (DP) aumentou de 737,4 ($\pm 260,8$) ngxhr/ml em indivíduos sem compromisso (GFR: > 80 ml/min/1,73 m²) para: 967,4 ($\pm 140,2$) ngxhr/ml em indivíduos com compromisso ligeiro (GFR: 50-80 ml/min/1,73 m²), 1384,2 ($\pm 263,23$) ngxhr/ml em indivíduos com compromisso moderado (GFR: 30 - < 50 ml/min/1,73 m²) e 1708,5 ($\pm 699,0$) ngxhr/ml em indivíduos com compromisso grave (GFR: < 30 ml/min/1,73 m²). A semivida média (DP) da bilastina foi de 9,3 h ($\pm 2,8$) em indivíduos sem compromisso, 15,1 h ($\pm 7,7$) em indivíduos com compromisso ligeiro, 10,5 h ($\pm 2,3$) em indivíduos com compromisso moderado e 18,4 h ($\pm 11,4$) 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 em doentes com compromisso renal ainda se encontram dentro do intervalo de segurança da bilastina.

Doentes com 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 do compromisso renal indicam que a eliminação renal é o principal responsável pela eliminação, espera-se que a excreção biliar esteja apenas marginalmente envolvida da eliminação da bilastina. Não se espera que as alterações na função hepática tenham uma influência clinicamente relevante na farmacocinética da bilastina.

Doentes idosos:

Os dados disponíveis para doentes com mais de 65 anos de idade são limitados. Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas relativamente à farmacocinética da bilastina em idosos com idade superior a 65 anos, em comparação com doentes jovens com idade entre os 18 e 35 anos.

População pediátrica

Não se encontram disponíveis dados de farmacocinética em adolescentes (12 a 17 anos), uma vez que a extrapolação de dados adultos foi considerada apropriada para este produto.

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 crónica, administradas uma vez por dia com 10 mg de comprimido orodispersível de bilastina. A análise farmacocinética dos dados da concentração plasmática mostrou que a dose pediátrica de 10 mg de bilastina uma vez ao dia resulta em exposição sistémica equivalente à observada após uma dose de 20 mg em adultos e adolescentes, sendo o valor médio de AUC 1014 ng x h /ml para crianças de 6 a 11 anos. Estes resultados foram largamente inferiores ao 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 apropriada para a população pediátrica na faixa etária de 6 a 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 ratos administrados com uma dose oral única (20 mg/kg). As concentrações de bilastina no leite eram cerca de metade das do plasma materno. A relevância desses resultados para os humanos é desconhecida.

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

Celulose, microcristalina
Carboximetilamido sódico (Tipo A) (derivado da batata)
Sílica coloidal anidra
Estearato de Magnésio

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

5 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Este medicamento não necessita de precauções especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

O medicamento encontra-se embalado num blister, constituído por duas partes:

Uma fita, que consiste em poliamida orientada (lado exterior da tira), alumínio e PVC (lado interior do laminado)

Folha de alumínio

A folha de alumínio é selada termicamente com um verniz termo-selante (copolímero PVC-PVAC e resinas de butilmetacrilato) à tira após a moldagem e enchimento dos comprimidos.

Cada blister contém 10 comprimidos. Os blisters estão embalados em caixas de cartão.

Embalagens de 10, 20, 30, 40 ou 50 comprimidos. É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Não existem requisitos especiais.

Os produtos não utilizados ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Menarini International Operations Luxembourg S.A.
1, Avenue de la Gare
L-1611 Luxemburgo

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

Registo nº - 5346739 - embalagem com 10 comprimidos
Registo nº - 5346747 - embalagem com 20 comprimidos
Registo nº - 5346754 - embalagem com 30 comprimidos
Registo nº - 5346762 - embalagem com 40 comprimidos
Registo nº - 5346770 - embalagem com 50 comprimidos

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO / RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 13 dezembro 2010

10. DATA DA REVISÃO (PARCIAL) DO TEXTO