



ALEKTOS

Takeda Pharma Ltda.

comprimidos

20 mg

ALEKTOS

bilastina 20 mg

APRESENTAÇÕES

Comprimidos contendo 20 mg de bilastina, em embalagens com 4, 10 e 30 unidades.

USO ORAL

USO ADULTO ACIMA DE 12 ANOS.

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido contém 20 mg de bilastina.

Excipientes: celulose microcristalina, amidoglicolato de sódio, dióxido de silício e estearato de magnésio.

1. INDICAÇÕES

ALEKTOS é indicado para o tratamento sintomático de rinoconjuntivite alérgica (intermitente ou persistente) e urticária.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

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. A bilastina controlou eficazmente os sintomas por 24 horas. Em um estudo duplo-cego, randomizado, multicêntrico, de grupos paralelos, controlado com placebo, em pacientes adultos (12-70 anos) com rinite alérgica intermitente (RAI), o tratamento de duas semanas com bilastina 20 mg reduziu显著mente 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 ($P<0,005$) [Bachert C e cols. Allergy 2009;64(1):158-65]. 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 [Kuna P e cols. Clinical & Experimental Allergy 2009;39(9):1338-47]. O potencial de melhora dos sintomas da rinite alérgica com bilastina foi avaliado em câmara de prova de Viena (Vienna Challenge Chamber - VCC) em dois dias consecutivos de provação alergêntica. Bilastina teve um rápido início de ação, dentro de uma hora, sem diferença estatística em relação aos demais anti-histamínicos. A duração da ação da bilastina, avaliada pela soma dos escores em tempos determinados, foi de pelo menos 26 horas ($P<0,001$ em relação a placebo). [Horak F e cols. Inflamm Res 2010;59:391-8]

Em um estudo clínico realizado 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. A média de redução do escore total de sintomas refletivo e instantâneo a partir do segundo dia em relação ao basal foi显著mente melhor que aquela com placebo ($P<0,001$). Os pacientes melhoraram suas condições de desconforto geral e de sono e a qualidade de vida ($P<0,001$ em todos os parâmetros) [Zuberbier T e cols. Allergy 2010;65:516-28].

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 P-gp, tais como cetoconazol (24 indivíduos) e eritromicina (24 indivíduos). Além disso foi efetuado um estudo completo sobre o QT em 30 voluntários, sem relato de alterações relevantes [BILA 459-06;07;08].

Em estudos clínicos controlados com a dose recomendada de 20 mg uma vez ao dia, 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. 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.

De um modo global, o perfil de segurança da bilastina 20 mg foi comparável ao de placebo e significantemente melhor que o da cetirizina.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Anti-histamínicos para uso sistêmico; Código ATC: RO6AX29.

A bilastina (ácido *p*-[2-[4-[1-(2-etoxietil)-2-benzimidazolil]piperidino]etil]-metil-hidratrópico) é um novo antagonista da histamina de uma classe anti-histamínica diferente das existentes, de longa ação, com afinidade altamente seletiva e potente para os receptores H₁ periféricos e sem afinidade para os receptores muscarínicos. Não exerce efeitos sedativos e cardiotóxicos e não apresenta metabolismo hepático. Estudos *in vitro* e *in vivo* comprovaram sua atividade anti-histamínica e antialérgica dos tipos I, II e III, além de propriedades anti-inflamatórias. A bilastina inibiu as reações cutâneas de edema e eritema por 24 horas após doses únicas.

A potência da bilastina *in vitro* foi 5,5 vezes maior do que a da cetirizina, e *in vivo* variou de equivalente a 11 vezes mais potente que a cetirizina; é mais potente que a fexofenadina *in vitro* e *in vivo*.

Estudos em animais e em humanos confirmaram que a bilastina não se acumula no SNC.

O início de sua ação ocorre dentro de uma hora após a administração da primeira dose, embora em um modelo farmacodinâmico se tenha observado que já aos 30 minutos ocorre inibição significativa da pápula e do eritema.

A duração da ação é de pelo menos 26 horas sem que haja relato de acúmulo.

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 dentro de uma a 1,5 horas ($t_{max}=1,3$ h) após doses tanto únicas como repetidas. 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.

Metabolismo: A bilastina não é significativamente metabolizada no homem. 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 induutora nem inibidora do 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, 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%.

Idade e gênero: Não foi demonstrado nenhum efeito em relação à idade e ao gênero na cinética da bilastina.

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.

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, mutagenicidade, genotoxicidade, toxicidade reprodutiva e reprodução animal. 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 (DL_{50}) 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.

As investigações com animais não revelaram qualquer evidência de efeitos teratogênicos ou na fertilidade e no desempenho reprodutivo com doses de até 1.000 mg/kg/dia em ratos e 400 mg/kg/dia em coelhos.

4. CONTRAINDICAÇÕES

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

Este medicamento é contraindicado na faixa etária de 0 a 12 anos.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Gravidez e lactação:

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

ALEKTOS 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. Não existem informações sobre a excreção da bilastina no leite humano nem de animais. O seu uso durante o período de amamentação deve considerar a relação benefício/risco para a mãe e para a criança.

Pacientes idosos: Não é necessária nenhuma adaptação posológica para pacientes idosos.

Pacientes pediátricos: A eficácia e a segurança do uso do produto em crianças abaixo de 12 anos de idade ainda não foram estabelecidas. O seu uso não está indicado para menores de 12 anos.

Pacientes com insuficiência renal: Não há necessidade de ajuste posológico para pacientes com disfunção renal (problemas nos rins); a dose diária não deve ultrapassar a posologia indicada. Recomenda-se cautela quando a bilastina for coadministrada com inibidores da glicoproteína-P a pacientes com insuficiência renal.

Pacientes com insuficiência hepática: Não há necessidade de ajuste posológico para pacientes com disfunção hepática (problemas no fígado); a dose diária não deve ultrapassar a posologia indicada.

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 e operar máquinas: A influência da administração de bilastina sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas é nula ou desprezível.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Interação com cetoconazol ou eritromicina: A ingestão concomitante de bilastina e cetoconazol ou eritromicina 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, pois a bilastina não é metabolizada. As alterações não parecem afetar o perfil de segurança da bilastina e do cetoconazol ou da eritromicina, respectivamente.

Interação com diltiazem: A ingestão concomitante de bilastina 20 mg e diltiazem 60 mg 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 lorazepam: A ingestão concomitante de bilastina 20 mg e lorazepam 3 mg por oito dias não potencializou os efeitos depressores do lorazepam sobre o SNC.

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

Ingestão com alimentos: A alimentação reduz significativamente a biodisponibilidade oral da bilastina. A ingestão concomitante de bilastina 20 mg e suco de toranja reduziu a biodisponibilidade da bilastina em 30%. Este efeito também pode ser válido com outros sucos de frutas. O grau de diminuição de biodisponibilidade pode variar de acordo com as frutas. O produto não deve ser ingerido com alimentos ou bebidas.

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 24 meses.

Os comprimidos de ALEKTOS são brancos, ovais, biconvexos e sulcados, com odor e sabor característicos.

A linha de sulco não tem por objetivo a divisão do comprimido em doses iguais, mas pode ser usada para quebrar o comprimido e facilitar a deglutição.

Número de lote e data 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 destina-se a administração exclusiva por via oral.

Os comprimidos de ALEKTOS devem ser ingeridos em jejum, uma hora antes ou duas horas após a ingestão de alimentos ou bebidas.

Os comprimidos de ALEKTOS devem ser ingeridos com água em quantidade de suficiente para facilitar a deglutição.

A linha de sulco (divisão) pode ser usada para dividir o comprimido em duas partes, caso haja dificuldade de deglutição.

A posologia habitualmente recomendada é de um comprimido de ALEKTOS 20 mg ao dia, em dose única, uma hora antes ou duas horas depois da ingestão de alimentos ou bebidas, inclusive de sucos de frutas.

A duração do tratamento nos casos de rinoconjuntivite alérgica e urticária crônica dependerá das características clínicas (tipo, duração e curso dos sintomas), devendo-se seguir as orientações médicas.

9. REAÇÕES ADVERSAS

O número de eventos adversos apresentados pelos pacientes com rinoconjuntivite alérgica ou urticária idiopática crônica tratados com 20 mg de bilastina nos estudos clínicos foi comparável ao dos pacientes tratados com placebo (12,7% *versus* 12,8%).

Os eventos adversos mais frequentemente relatados por pacientes tratados com 20 mg de bilastina durante estudos clínicos de fase II e III foram cefaleia, sonolência, tontura e fadiga. Estes eventos adversos ocorreram com frequência comparável nos pacientes tratados com placebo. A maioria dos eventos adversos observados foi leve e transitória.

Os eventos adversos pelo menos possivelmente relacionadas à bilastina e delatadas em mais de 0,1% dos pacientes tratados com 20 mg de bilastina durante o desenvolvimento clínico foram:

[reações comuns: >1/100 e <1/10; - reações incomuns: >1/1.100 e <1/100; - reações raras: >1/10.000 e <1/1.000; - reações muito raras: <1/10.000].

Reações comuns (ocorrem em 1% a 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): sonolência, cefaléia.

Reações incomuns (ocorrem em 0,1% a 1% dos pacientes que utilizam este medicamento): herpes oral, aumento do apetite, ansiedade, insônia, tinido, vertigem, tontura, dispneia, desconforto nasal, ressecamento nasal, prurido cutâneo, fadiga, sede, pirexia, astenia, dor/desconforto abdominal, epigastralgia, náusea, diarreia, boca seca, dispepsia, gastrite, aumento de peso, distúrbios cardíacos (bloqueio de ramo direito, arritmia sinusal, extrassístoles ventriculares, QT prolongado, elevação do segmento ST, segmento ST-T anormal e onda T anormal no ECG), elevação de γ-GT, de transaminases, creatinina e triglicerídios.

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, podem ocorrer eventos imprevisíveis ou desconhecidos mesmo quando indicado e utilizado corretamente. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em <http://www8.anvisa.gov.br/notivisa/frmCadastro.asp>, ou à Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal. Notifique também a empresa através do serviço de atendimento.

10. SUPERDOSE

Não se conhecem sintomas de superdose no homem. As informações referentes a superdose aguda são limitadas à experiência dos estudos clínicos conduzidos durante o desenvolvimento da bilastina. 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 voluntários 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 sérios nem prolongamento significativo do intervalo QTc. A avaliação crítica do efeito de doses múltiplas de bilastina (100 mg x 4

BULA PARA PROFISSIONAL DA SAÚDE – RDC 47/2009

dias) sobre a repolarização ventricular por meio de um “estudo completo cruzado QT/QTc” em 30 voluntários sadios 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 – 1.0639.0259

Farm. Resp.: Rafael de Santis

CRF-SP nº 55.728

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

Fabricado por:

Takeda Pharma Ltda.

Rodovia SP 340 S/N, km 133,5

Jaguaruá-SP

CNPJ 60.397.775/0008-40

Indústria Brasileira

*Alektos : marca sob licença de Faes Farma S.A.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.



AK_0310_0212_P



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
04/06/2014	xxxxxx-xx/x	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	07/03/2013	0172705/13-2	1470 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação da Alteração de Texto de Bula	07/03/2013	Todos – Adequação à RDC 47/09	VP/VPS	20 MG COM CT BL AL/AL X 4 20 MG COM CT BL AL/AL X 8 20 MG COM CT BL AL/AL X 10 20 MG COM CT BL AL/AL X 15 20 MG COM CT BL AL/AL X 20 20 MG COM CT BL AL/AL X 30