

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Obalix 2,5 mg/ml solución oral

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada ml de solución oral contiene 2,5 mg de bilastina.

Excipientes con efecto conocido: parahidroxibenzoato de metilo (E218) (1,0 mg/ml), parahidroxibenzoato de propilo (E216) (0,2 mg/ml).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución oral.

Solución acuosa clara, transparente y ligeramente viscosa de pH 3,0-4,0 sin precipitado.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

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

Obalix 2,5 mg/ml solución oral está indicado en niños de 6 a 11 años de edad con un peso corporal mínimo de 20 kg.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Población pediátrica

- Niños de 6 a 11 años de edad con un peso corporal mínimo de 20 kg:
10 mg de bilastina (4 ml de solución oral) una vez al día para el alivio de los síntomas de la rinoconjuntivitis alérgica (rinitis alérgica estacional y perenne) y de la urticaria.

La solución oral debe administrarse una hora antes o dos horas después de la ingesta de alimentos o de zumos de frutas (ver sección 4.5).

- Niños menores de 6 años de edad o un peso inferior a 20 kg:
Los datos actualmente disponibles se incluyen en las secciones 4.4, 4.8, 5.1 y 5.2, sin embargo, no se puede hacer una recomendación posológica. Por lo tanto, no se debe usar bilastina en este grupo de edad.

En adultos y adolescentes (mayores de 12 años) la administración apropiada es bilastina 20 mg en comprimidos.

Duración del tratamiento:

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

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

No se ha establecido la seguridad y eficacia de bilastina en niños con insuficiencia renal. Los estudios realizados en grupos de adultos con un riesgo especial (pacientes con insuficiencia renal) indican que no se requiere ajustar la dosis de bilastina en adultos (ver sección 5.2).

Insuficiencia hepática

No se ha establecido la seguridad y eficacia de bilastina en niños con insuficiencia hepática. No hay experiencia clínica en pacientes adultos ni pediátricos con insuficiencia hepática. Sin embargo, dado que bilastina no se metaboliza y se elimina inalterada en orina y heces, no se espera que la insuficiencia hepática aumente la exposición sistémica por encima del margen de seguridad en pacientes adultos. Por ello, no se requiere ajustar la dosis en pacientes adultos con insuficiencia hepática (ver sección 5.2).

Forma de administración

Vía oral.

El frasco de solución oral está provisto de un tapón a prueba de niños y se debe abrir de la siguiente manera: presionar el tapón de rosca de plástico hacia abajo y al mismo tiempo girar en sentido contrario a las agujas del reloj.

La solución oral se acompaña de un vasito para dosificar con una marca de 4 ml (= 10 mg de bilastina por dosis).

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Población pediátrica

La eficacia y seguridad de bilastina en niños menores de 2 años de edad no han sido establecidas y hay poca experiencia clínica en niños de 2 a 5 años, por lo que bilastina no se debería utilizar en estos grupos de edad.

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

Obalix puede producir reacciones alérgicas (posiblemente retardadas) porque contiene parahidroxibenzoato de metilo (E218) y parahidroxibenzoato de propilo (E216).

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por cada 4 ml; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos y se resumen a continuación.

Interacción con alimentos: Los alimentos reducen significativamente la biodisponibilidad oral de bilastina 20 mg comprimidos en un 30% y de bilastina 2,5 mg/ml solución oral en un 20%.

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

Interacción con ketoconazol o eritromicina: La administración concomitante de bilastina 20 mg una vez al día y ketoconazol 400 mg una vez al día o eritromicina 500 mg 3 veces al día aumentó el AUC de bilastina en 2 veces y la C_{max} en 2-3 veces. Estos cambios se pueden explicar debido a la interacción con transportadores intestinales de excreción, ya que bilastina es sustrato de la P-gp y no es metabolizada (ver sección 5.2). Estos cambios no parecen afectar al perfil de seguridad de bilastina y ketoconazol o eritromicina, respectivamente. Otros medicamentos que sean sustratos o inhibidores de la P-gp, tal como ciclosporina, podrían igualmente aumentar las concentraciones plasmáticas de bilastina.

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

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

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

Población pediátrica

No se han realizado estudios de interacciones en niños con la solución oral de bilastina. Dado que no hay experiencia clínica sobre la interacción de bilastina con otros medicamentos, alimentos o zumos de frutas en niños, actualmente se deben considerar los resultados obtenidos en los estudios de interacciones con adultos cuando se prescriba bilastina pediátrica. No existen datos clínicos en niños para asegurar que los cambios en la AUC o C_{max} debidos a interacciones afectan al perfil de seguridad de bilastina.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

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

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

Lactancia

La excreción de bilastina en la leche no ha sido estudiada en humanos. Los datos farmacocinéticos disponibles en animales muestran que bilastina se excreta en la leche (ver sección 5.3). Se debe decidir si continuar/discontinuar la lactancia o interrumpir/abstenerse del tratamiento con Obalix tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento con bilastina para la madre.

Fertilidad

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

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Un estudio realizado en adultos para evaluar los efectos de bilastina sobre la capacidad para conducir, demostró que el tratamiento con 20 mg de bilastina no afectó al rendimiento durante la conducción. No obstante, dado que puede variar la respuesta individual al medicamento, se recomienda a los pacientes no conducir o utilizar máquinas hasta que hayan establecido su propia respuesta a bilastina.

4.8. Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad en la población pediátrica

Durante el desarrollo clínico, la frecuencia, el tipo y la intensidad de las reacciones adversas en adolescentes (de 12 a 17 años de edad) fueron las mismas que las observadas en adultos. La información recogida en esta población (adolescentes) durante la post-comercialización, ha confirmado los resultados de los ensayos clínicos.

En un ensayo clínico controlado de 12 semanas, el porcentaje de niños (2-11 años) que notificaron acontecimientos adversos (AAs) después del tratamiento con bilastina 10 mg para rinoconjuntivitis alérgica o urticaria idiopática crónica fue comparable con los pacientes que recibieron placebo (68,5% *versus* 67,5 %).

Los AAs relacionados notificados más frecuentemente por 291 niños (2-11 años) que recibieron 10 mg de bilastina (en la forma farmacéutica de comprimidos bucodispersables) durante los ensayos clínicos (#260 niños expuestos en el estudio clínico de seguridad, 31 niños expuestos en el estudio farmacocinético) fueron dolor de cabeza, conjuntivitis alérgica, rinitis y dolor abdominal. Estos acontecimientos adversos relacionados ocurrieron con una frecuencia comparable en 249 pacientes que recibieron placebo.

Resumen tabulado de reacciones adversas en la población pediátrica

La siguiente tabla muestra los acontecimientos adversos al menos posiblemente relacionados con bilastina y notificados en más del 0,1% de los niños (2-11 años) tratados con bilastina durante el desarrollo clínico.

Las frecuencias se han clasificado de la siguiente forma:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$)

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

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

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

Muy raras ($< 1/10.000$)

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

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

Clasificación por órganos del Sistema	Bilastina 10 mg	Placebo
---------------------------------------	-----------------	---------

Frecuencia		Reacción Adversa	(n=291) [#]	(n=249)
Infecciones e infestaciones				
Frecuente		Rinitis	3 (1,0 %)	3 (1,2 %)
Trastornos del sistema nervioso				
Frecuente		Cefalea	6 (2,1 %)	3 (1,2 %)
Poco frecuente		Mareo	1 (0,3 %)	0 (0,0 %)
		Pérdida de conciencia	1 (0,3 %)	0 (0,0 %)
Trastornos oculares				
Frecuente		Conjuntivitis alérgica	4 (1,4 %)	5 (2,0 %)
Poco frecuente		Irritación ocular	1 (0,3 %)	0 (0,0 %)
Trastornos gastrointestinales				
Frecuente		Dolor abdominal/ Dolor abdominal superior	3 (1,0 %)	3 (1,2 %)
Poco frecuente		Diarrea	2 (0,7 %)	0 (0,0 %)
		Náuseas	1 (0,3 %)	0 (0,0 %)
		Hinchazón de los labios	1 (0,3 %)	0 (0,0 %)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				
Poco frecuente		Eczema	1 (0,3 %)	0 (0,0 %)
		Urticaria	2 (0,7 %)	2 (0,8 %)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración				
Poco frecuente		Fatiga	2 (0,7 %)	0 (0,0 %)

[#]260 niños expuestos en el estudio clínico de seguridad, 31 niños expuestos en el estudio farmacocinético

Descripción de las reacciones adversas relevantes en la población pediátrica

Se observaron cefalea, dolor abdominal, conjuntivitis alérgica y rinitis tanto en niños tratados con 10 mg de bilastina como con placebo. La frecuencia notificada fue 2,1% vs. 1,2% para cefalea; 1,0% vs. 1,2% para dolor abdominal; 1,4% vs. 2,0% para conjuntivitis alérgica; y 1,0% vs. 1,2% para rinitis.

Resumen del perfil de seguridad en pacientes adultos y adolescentes

La incidencia de acontecimientos adversos en pacientes adultos y adolescentes afectados de rinoconjuntivitis alérgica o urticaria crónica idiopática tratados con 20 mg de bilastina en los estudios clínicos fue comparable a la incidencia en pacientes que recibieron placebo (12,7% frente a 12,8%).

Los ensayos clínicos de fase II y III realizados durante el desarrollo clínico incluyeron 2.525 pacientes adultos y adolescentes tratados con diferentes dosis de bilastina, de los cuales 1.697 recibieron 20 mg de bilastina. En estos ensayos 1.362 pacientes recibieron placebo. Los acontecimientos adversos notificados más frecuentemente por los pacientes tratados con bilastina 20 mg para la indicación de rinoconjuntivitis alérgica o urticaria crónica idiopática fueron cefalea, somnolencia, mareo y fatiga. Estos acontecimientos adversos ocurrieron con una frecuencia similar en los pacientes que recibieron placebo.

Resumen tabulado de reacciones adversas en pacientes adultos y adolescentes

La siguiente tabla muestra las reacciones adversas al menos posiblemente relacionadas con bilastina y notificadas en más del 0,1% de los pacientes tratados con bilastina 20 mg durante el desarrollo clínico (N = 1.697).

Las frecuencias se han clasificado de la siguiente forma:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$)

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

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

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

Muy raras ($< 1/10.000$)

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

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

Clasificación por órganos del sistema		Bilastina 20 mg N=1697	Bilastina cualquier dosis N=2525	Placebo N=1362
Frecuencia	Reacción adversa			
Infecciones e infestaciones				
<i>Poco frecuente</i>	<i>Herpes labial</i>	2 (0,12%)	2 (0,08%)	0 (0,0%)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición				
<i>Poco frecuente</i>	<i>Aumento de apetito</i>	10 (0,59%)	11 (0,44%)	7 (0,51%)
Trastornos psiquiátricos				
<i>Poco frecuente</i>	<i>Ansiedad</i>	6 (0,35%)	8 (0,32%)	0 (0,0%)
	<i>Insomnio</i>	2 (0,12%)	4 (0,16%)	0 (0,0%)
Trastornos del sistema nervioso				
<i>Frecuente</i>	<i>Somnolencia</i>	52 (3,06%)	82 (3,25%)	39 (2,86%)
	<i>Cefalea</i>	68 (4,01%)	90 (3,56%)	46 (3,38%)
<i>Poco frecuente</i>	<i>Mareo</i>	14 (0,83%)	23 (0,91%)	8 (0,59%)
Trastornos del oído y del laberinto				
<i>Poco frecuente</i>	<i>Tinnitus</i>	2 (0,12%)	2 (0,08%)	0 (0,0%)
	<i>Vértigo</i>	3 (0,18%)	3 (0,12%)	0 (0,0%)
Trastornos cardíacos				
<i>Poco frecuente</i>	<i>Bloqueo de rama derecha</i>	4 (0,24%)	5 (0,20%)	3 (0,22%)
	<i>Arritmia sinusal</i>	5 (0,30%)	5 (0,20%)	1 (0,07%)
	<i>Intervalo QT del electrocardiograma prolongado</i>	9 (0,53%)	10 (0,40%)	5 (0,37%)
	<i>Otras anomalías del ECG</i>	7 (0,41%)	11 (0,44%)	2 (0,15%)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				
<i>Poco frecuente</i>	<i>Disnea</i>	2 (0,12%)	2 (0,08%)	0 (0,0%)
	<i>Molestias nasales</i>	2 (0,12%)	2 (0,08%)	0 (0,0%)
	<i>Sequedad nasal</i>	3 (0,18%)	6 (0,24%)	4 (0,29%)
Trastornos gastrointestinales				
<i>Poco frecuente</i>	<i>Dolor abdominal superior</i>	11 (0,65%)	14 (0,55%)	6 (0,44%)
	<i>Dolor abdominal</i>	5 (0,30%)	5 (0,20%)	4 (0,29%)
	<i>Náusea</i>	7 (0,41%)	10 (0,40%)	14 (1,03%)
	<i>Molestias gástricas</i>	3 (0,18%)	4 (0,16%)	0 (0,0%)
	<i>Diarrea</i>	4 (0,24%)	6 (0,24%)	3 (0,22%)
	<i>Sequedad bucal</i>	2 (0,12%)	6 (0,24%)	5 (0,37%)
	<i>Dispepsia</i>	2 (0,12%)	4 (0,16%)	4 (0,29%)
	<i>Gastritis</i>	4 (0,24%)	4 (0,16%)	0 (0,0%)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				
<i>Poco frecuente</i>	<i>Prurito</i>	2 (0,12%)	4 (0,16%)	2 (0,15%)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración				

Clasificación por órganos del sistema		Bilastina 20 mg N=1697	Bilastina cualquier dosis N=2525	Placebo N=1362
Frecuencia	Reacción adversa			
<i>Poco frecuente</i>	<i>Fatiga</i>	14 (0,83%)	19 (0,75%)	18 (1,32%)
	<i>Sed</i>	3 (0,18%)	4 (0,16%)	1 (0,07%)
	<i>Mejoría de una condición preexistente</i>	2 (0,12%)	2 (0,08%)	1 (0,07%)
	<i>Pirexia</i>	2 (0,12%)	3 (0,12%)	1 (0,07%)
	<i>Astenia</i>	3 (0,18%)	4 (0,16%)	5 (0,37%)
Exploraciones complementarias				
<i>Poco frecuente</i>	<i>Aumento de Gamma-glutamilttransferasa</i>	7 (0,41%)	8 (0,32%)	2 (0,15%)
	<i>Aumento de Alanin aminotransferasa</i>	5 (0,30%)	5 (0,20%)	3 (0,22%)
	<i>Aumento de Aspartato aminotransferasa</i>	3 (0,18%)	3 (0,12%)	3 (0,22%)
	<i>Aumento de creatinina plasmática</i>	2 (0,12%)	2 (0,08%)	0 (0,0%)
	<i>Aumento de triglicéridos plasmáticos</i>	2 (0,12%)	2 (0,08%)	3 (0,22%)
	<i>Aumento de peso</i>	8 (0,47%)	12 (0,48%)	2 (0,15%)

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles): palpitaciones, taquicardia, reacciones de hipersensibilidad (como anafilaxia, angioedema, disnea, erupción cutánea, edema localizado/hinchazón local y eritema) y vómitos han sido observadas durante el período de post-comercialización.

Descripción de las reacciones adversas relevantes en pacientes adultos y adolescentes.

Se observaron somnolencia, cefalea, mareo y fatiga tanto en pacientes tratados con 20 mg de bilastina o con placebo. La frecuencia notificada fue 3,06% vs. 2,86% para somnolencia; 4,01% vs. 3,38% para cefalea; 0,83% vs. 0,59 para mareo; y 0,83% vs. 1,32 para fatiga.

La información recogida durante la post-comercialización, ha confirmado el perfil de seguridad observado durante el desarrollo clínico.

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaRAM.es>.

4.9. Sobredosis

No hay datos de sobredosis en niños.

La información relacionada con sobredosis aguda de bilastina se recoge de la experiencia de los ensayos clínicos realizados durante el desarrollo en adultos y la vigilancia post-comercialización. En los ensayos clínicos, tras la administración de bilastina a dosis de 10 a 11 veces la dosis terapéutica (220 mg como dosis única o 200 mg/día durante 7 días) a 26 voluntarios adultos sanos, la frecuencia de acontecimientos adversos tras el tratamiento fue dos veces superior a la observada tras la administración de placebo. Las reacciones adversas más frecuentemente notificadas fueron mareo, cefalea y náusea. No se notificaron acontecimientos adversos graves ni prolongaciones significativas del intervalo QTc. La información recogida durante la post-comercialización coincide con la información obtenida en los ensayos clínicos.

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

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

No se conoce ningún antídoto específico para bilastina.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

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

Código ATC: R06AX29.

Mecanismo de acción

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

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

Eficacia clínica

Se ha estudiado la eficacia de bilastina en adultos y adolescentes. De acuerdo a las directrices, la eficacia probada en adultos y adolescentes se puede extrapolar a niños, habiéndose demostrado que la exposición sistémica de 10 mg de bilastina en niños de 6 a 11 años de edad con un peso corporal mínimo de 20 kg es equivalente a la exposición de 20 mg de bilastina en adultos (ver sección 5.2). La extrapolación de datos de adultos y adolescentes se considera apropiada para este medicamento dado que la fisiopatología de la rinoconjuntivitis alérgica y la urticaria es la misma para todos los grupos de edad.

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

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

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

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

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

Seguridad clínica

En un ensayo clínico controlado de 12 semanas con niños de 2 a 11 años de edad (509 niños en total, 260 tratados con 10 mg de bilastina: 58 de 2 a <6 años de edad, 105 de 6 a <9 años de edad y 97 de 9 a <12 años de edad; y 249 tratados con placebo: 58 de 2 a <6 años de edad, 95 de 6 a <9 años de edad y 96 de 9 a <12 años de edad), a la dosis pediátrica recomendada de 10 mg una vez al día, el perfil de seguridad de bilastina ($n = 260$) fue similar a placebo ($n = 249$), con reacciones adversas a medicamentos observados en 5,8% y 8,0% de los pacientes que tomaron 10 mg de bilastina y placebo, respectivamente. Durante este estudio, ambos grupos, bilastina 10 mg y placebo, mostraron una ligera disminución en las puntuaciones de somnolencia y sedación en el Cuestionario de Sueño Pediátrico, sin diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de tratamiento. En estos niños de 2-11 años de edad no se detectaron diferencias significativas en QTc tras la administración de 10 mg de bilastina diaria en comparación con placebo. Los cuestionarios de Calidad de Vida específicos para niños con rinoconjuntivitis alérgica o urticaria crónica mostraron un incremento general en las puntuaciones tras 12 semanas sin diferencia estadísticamente significativa entre los grupos de bilastina y placebo. La población total de 509 niños incluyó: 479 sujetos con rinoconjuntivitis alérgica y 30 sujetos diagnosticados de urticaria crónica. 260 niños recibieron bilastina, 252 (96,9%) para rinoconjuntivitis alérgica y 8 (3,1%) para la urticaria crónica. Por analogía, 249 niños recibieron placebo, 227 (91,2%) para rinoconjuntivitis alérgica y 22 (8,8%) para la urticaria crónica.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con bilastina en todos los grupos de la población pediátrica menores de 2 años de edad (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Bilastina se absorbe rápidamente tras la administración oral con un tiempo de aproximadamente 1,3 horas hasta alcanzar la concentración plasmática máxima. No se ha observado acumulación. La biodisponibilidad oral media de bilastina es del 61%.

Distribución

Estudios *in vitro* e *in vivo* han demostrado que bilastina es un sustrato de la P-gp (ver sección 4.5 “Interacción con ketoconazol o eritromicina” e “Interacción con diltiazem”) y del OATP (ver sección 4.5 “Interacción con zumo de pomelo”). A las dosis terapéuticas la unión de bilastina a las proteínas plasmáticas es de 84-90%.

Biotransformación

En estudios *in vitro* bilastina no indujo ni inhibió la actividad de los isoenzimas del CYP450.

Eliminación

En un estudio de balance de masas realizado en voluntarios adultos sanos, tras la administración de una dosis única de 20 mg de ^{14}C -bilastina, casi el 95% de la dosis administrada fue recuperada en orina (28,3%)

y heces (66,5%) como bilastina inalterada, confirmando que bilastina no es significativamente metabolizada en humanos. La vida media de eliminación calculada en voluntarios sanos fue de 14,5 h.

Linealidad

Bilastina presenta una farmacocinética lineal en el rango de dosis estudiado (5 a 220 mg), con una baja variabilidad interindividual.

Insuficiencia renal

Los efectos de bilastina en pacientes con insuficiencia renal han sido estudiado en adultos.

En un estudio realizado en sujetos con insuficiencia renal la $AUC_{0-\infty}$ media (DE) aumentó de 737,4 ($\pm 260,8$) ngxh/ml en sujetos sin insuficiencia (IFG: > 80 ml/min/ $1,73$ m²) a 967,4 ($\pm 140,2$) ngxh/ml en sujetos con insuficiencia leve (IFG: 50-80 ml/min/ $1,73$ m²), 1384,2 ($\pm 263,23$) ngxh/ml en sujetos con insuficiencia moderada (IFG: 30 - < 50 ml/min/ $1,73$ m²), y 1708,5 ($\pm 699,0$) ngxh/ml en sujetos con insuficiencia grave (IFG: < 30 ml/min/ $1,73$ m²). La semivida de eliminación media (\pm DE) de bilastina fue de 9,3 h ($\pm 2,8$) en sujetos sin insuficiencia, 15,1 h ($\pm 7,7$) en sujetos con insuficiencia leve, 10,5 h ($\pm 2,3$) en sujetos con insuficiencia moderada y 18,4 h ($\pm 11,4$) en sujetos con insuficiencia grave. La excreción urinaria de bilastina fue esencialmente completa tras 48 - 72 h en todos los sujetos. No cabe esperar que estos cambios farmacocinéticos tengan una influencia clínicamente relevante sobre la seguridad de bilastina, ya que los niveles plasmáticos de bilastina en pacientes con insuficiencia renal continúan estando dentro del rango de seguridad de bilastina.

Insuficiencia hepática

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

Población pediátrica

Los datos farmacocinéticos en niños han sido obtenidos de un estudio farmacocinético de fase II que incluía 31 niños de edades comprendidas entre 4 y 11 años con rinoconjuntivitis alérgica o urticaria crónica, a los cuales se les administró una toma diaria de bilastina 10 mg comprimidos bucodispersables. Se ha demostrado que esta forma farmacéutica es bioequivalente a bilastina 2,5 mg/ml solución oral. El análisis farmacocinético de los datos de concentraciones plasmáticas mostró que la dosis pediátrica de bilastina 10 mg una vez al día da como resultado una exposición sistémica equivalente a la observada tras administrar una dosis de 20 mg en adultos y adolescentes, siendo el valor de AUC promedio de 1.014 ng*hr/ml para niños de 6 a 11 años. Estos resultados estuvieron muy por debajo del umbral de seguridad basado en los datos de dosis de 80 mg una vez al día en adultos de acuerdo con el perfil de seguridad del medicamento. Estos resultados confirmaron la elección de bilastina vía oral una vez al día como la dosis terapéutica recomendada para población pediátrica en el rango de edad de 6 a 11 años con un peso corporal mínimo de 20 kg.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

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

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

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

En un estudio sobre lactancia se detectó bilastina en la leche de ratas en periodo de lactancia tras la administración oral de una dosis única (20 mg/kg). Las concentraciones de bilastina en la leche fueron alrededor de la mitad de las del plasma materno. Se desconoce la relevancia de estos resultados para los humanos.

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

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

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Betadex

Hidroxietilcelulosa

Parahidroxibenzoato de metilo (E218)

Parahidroxibenzoato de propilo (E216)

Sucralosa (E955)

Aroma de frambuesa (componentes mayoritarios: etanol, triacetina, agua, butirato de etilo, acetato de linalilo).

Acido clorhídrico concentrado (37%) o diluido (10%) (para ajuste pH)

Hidróxido de sodio (para ajuste pH)

Agua purificada

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

3 años.

Una vez abierto, el periodo de validez es de 6 meses.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30°C.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Obalix 2,5 mg/ml solución oral está envasado en un frasco de vidrio ámbar (Tipo III) sellado con un tapón de rosca de aluminio, con sistema de cierre a prueba de manipulaciones y disco interno de polietileno de baja densidad (LDPE), o sellado con un tapón de polipropileno, con un sistema de cierre a prueba de niños y disco interno de polietileno de baja densidad (LDPE). El envase incluye un vasito de polipropileno de 15 o de 25 ml para dosificar graduado a 4 ml. Cada frasco contiene 120 ml de solución oral.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

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

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

82.663

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

Febrero 2018

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Marzo 2021