

Obrigada por ver esta apresentação
Gostaríamos de recordar-lhe que esta
apresentação é propriedade do autor.

É-lhe fornecida pela Sociedade Portuguesa
de Pediatria no contexto do 19º
Congresso Nacional de Pediatria, para
seu uso pessoal, tal como submetido pelo
autor

© 2018 pelo autor

BILASTINA EM IDADE PEDIÁTRICA

LIBERIO RIBEIRO

PATOLOGIAS COM INDICAÇÃO PARA TERAPÊUTICA COM ANTI-HISTAMINICOS



RINITE ALÉRGICA



DERMATITE ATÓPICA



URTICÁRIA



ESTRÓFULO/PRURIGO

PREVALÊNCIA

A R E

Grupo 6 - 7 anos

	1993/4	2002/3	Valor-p
Crises de espirros, pingo no nariz	23,8%	29,1%	<0.001

Eczema	11,2%	14,1%	<0.001
--------	-------	-------	--------

Grupo 13-14 anos

Crises de espirros, pingo no nariz	30,2%	37,1%	<0.001
--	-------	-------	--------

Eczema	11,7%	12,7%	<0.014
--------	-------	-------	--------

SINTOMAS	ALUNOS
Obstrução	84,9%
Prurido	52,2%
Espirros	31,1%
Pingo no Nariz	42,7%
Prurido Ocular	44,6%
Lacrimação	25,2%

PREVALÊNCIA ESTIMADA 42%

URTICÁRIA
1 em cada 5

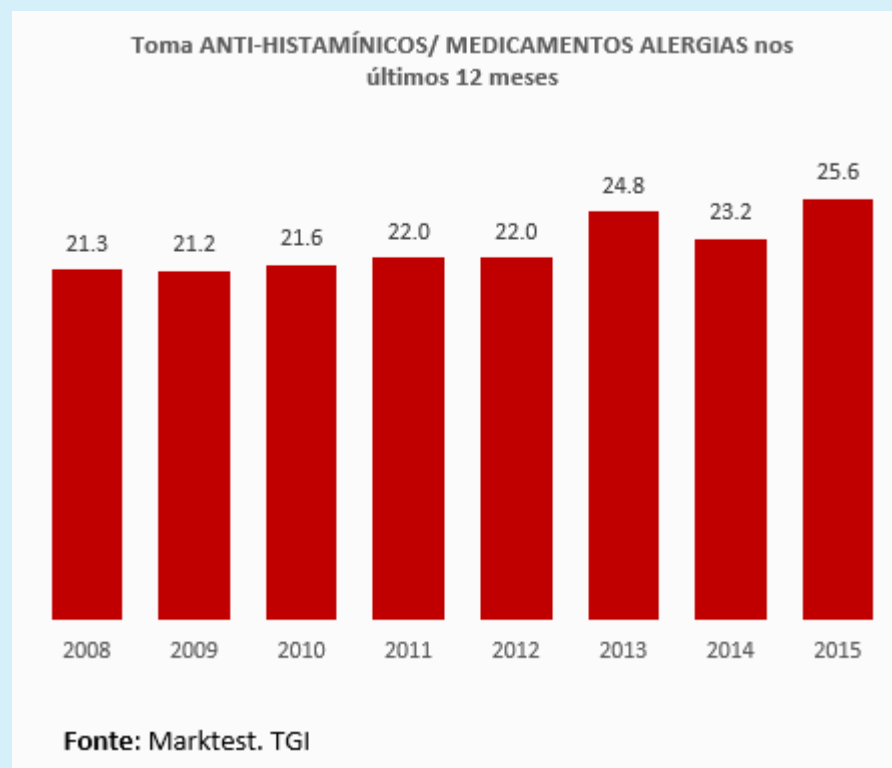


Portugueses compram mais de 16 mil embalagens de anti-histamínicos por dia

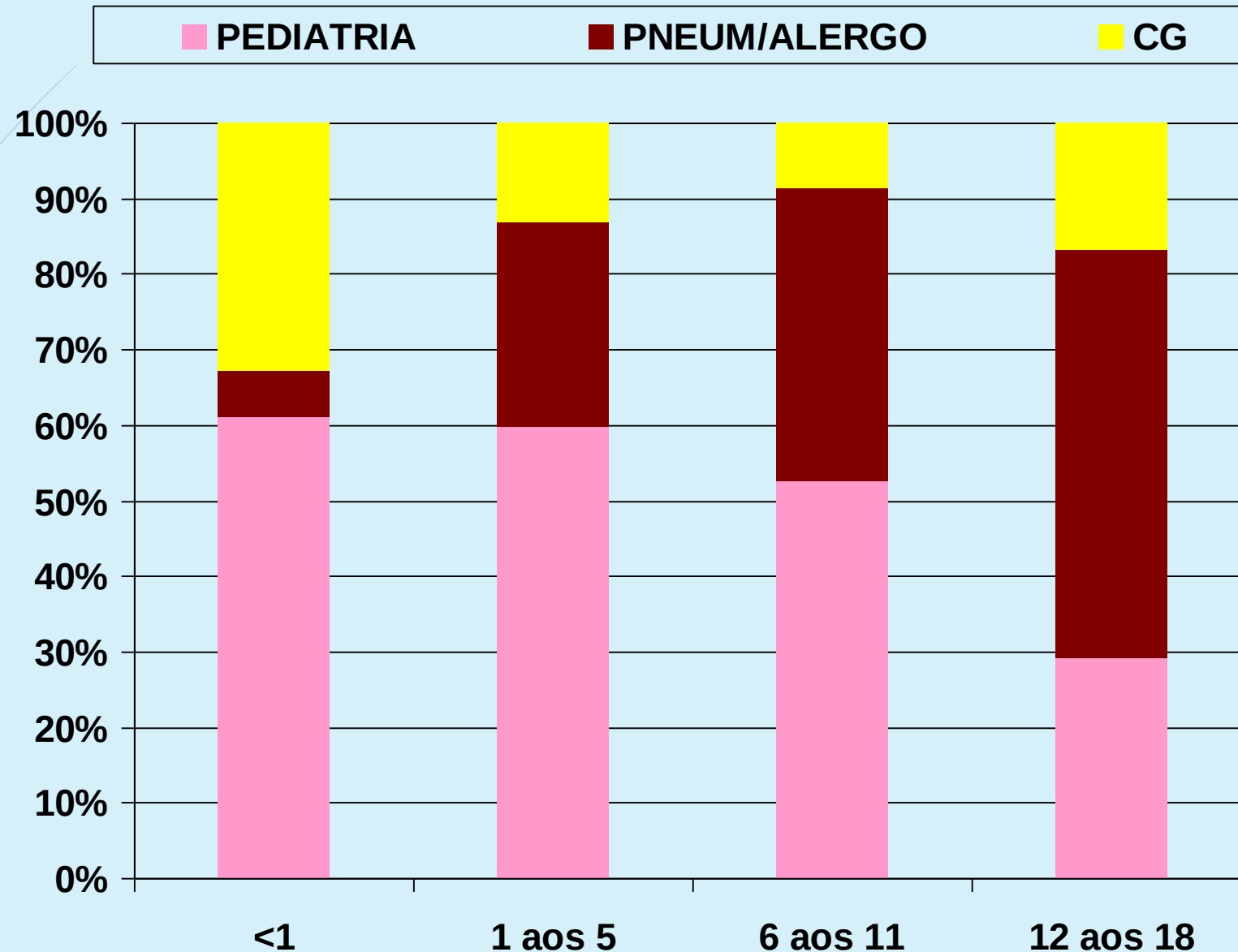
Gastaram **31,5 milhões de euros** em antialérgicos em 2017, tendo sido dispensados mais de **6,1 milhões de embalagens** destes medicamentos

Segundo dados oficiais da **Autoridade do Medicamento (Infarmed)** divulgados hoje, a propósito do Dia Mundial da Alergia, em 2017 foram dispensadas **6.127.288 embalagens de anti-histamínicos**, sendo os meses de janeiro a maio os que apresentam maior nível de consumo.

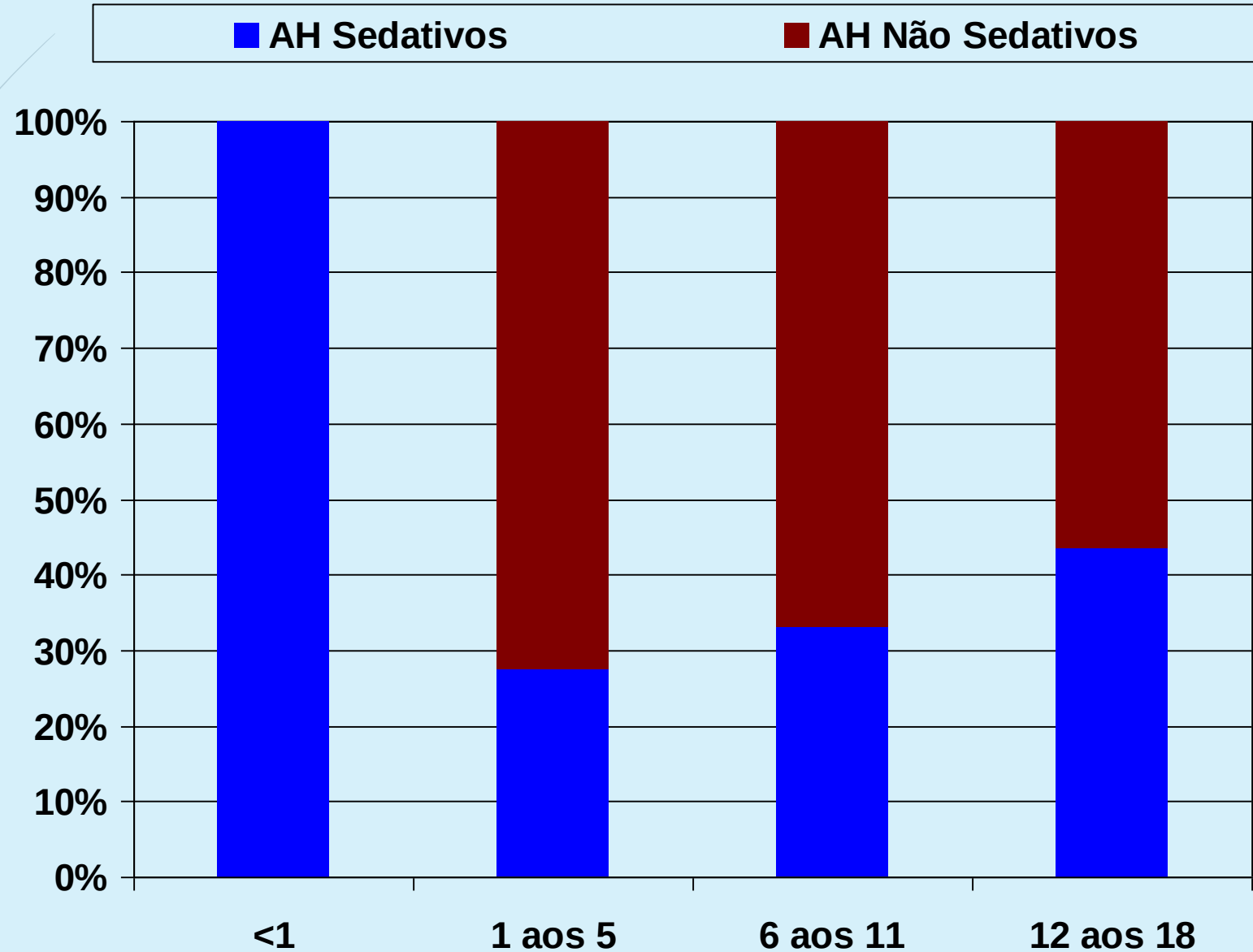
O estudo [TGI](#) da [Marktest](#) quantifica, que em 2015, houve **2.192 mil** os **indivíduos** que **tomou anti-histamínicos** ou medicamentos para as alergias (referência: tomaram nos últimos 12 meses), o que representa **25.6%** dos residentes no Continente com 15 e mais anos.



PRESCRIÇÃO NA RINITE ALÉRGICA POR DIFERENTES IDADES E POR ESPECIALIDADE MÉDICA



PRESCRIÇÃO ANTI-HISTAMINICOS NÃO SEDATIVOS VS SEDATIVOS POR DIFERENTES IDADES **PEDIATRIA**



PRESCRIÇÃO ATARAX DE JAN. A SET. 2018

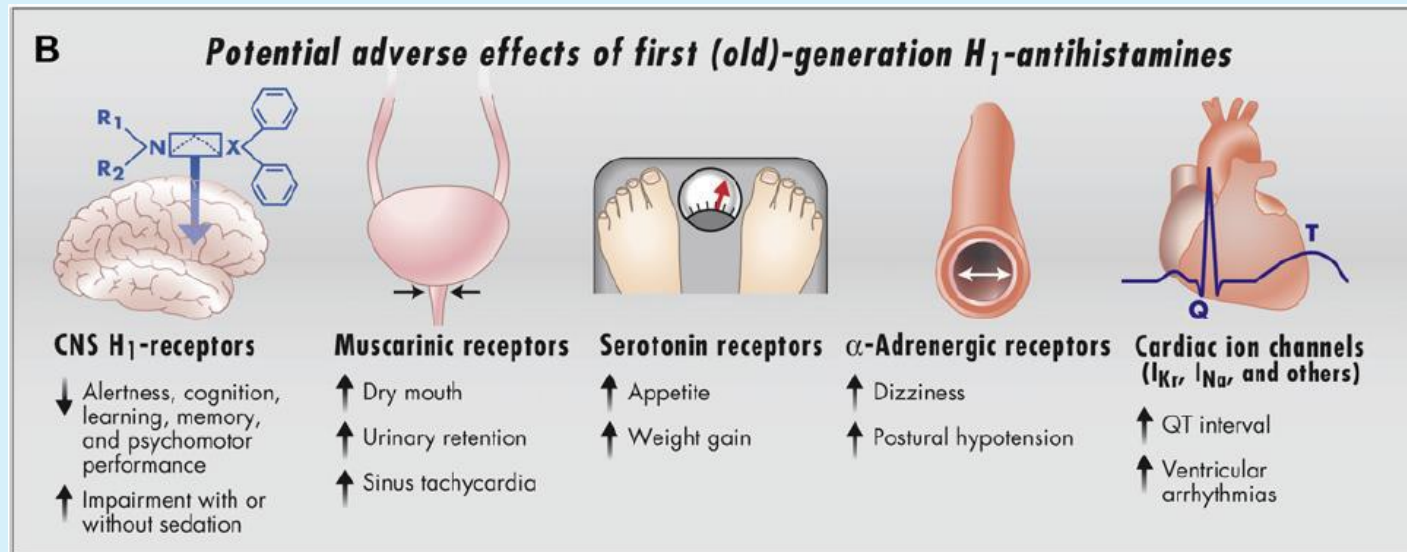
MAT September 2018	Atarax		Comp revest 25mg 20		Comp revest 25mg 60		Xar frasco 2mg/ml 200ml	
Speciality level	Rx Units	RxValue	Rx Units2	RxValue3	Rx Units4	RxValue5	Rx Units6	RxValue7
All	258 315	1 094 483 €	61 484	181 356 €	151 310	756 537 €	45 521	156 591 €
General Practice	160 630	698 537 €	38 145	112 513 €	105 566	527 821 €	16 920	58 203 €
Paediatrics	26 044	89 450 €	2 276	6 713 €	625	3 125 €	23 143	79 612 €
Internal Medicine / Endocrinology	20 983	86 963 €	7 523	22 189 €	11 840	59 198 €	1 621	5 576 €
Other Medical Specialities	13 400	55 413 €	4 557	13 442 €	7 405	37 022 €	1 439	4 949 €
Dermatology	8 570	38 587 €	1 615	4 763 €	6 346	31 728 €	609	2 096 €
Psychiatry	5 258	25 484 €	252	744 €	4 820	24 098 €	187	642 €
Pulmonology / Allergology	4 807	21 951 €	751	2 215 €	3 708	18 539 €	348	1 198 €
Gynaecology and Obstetrics	4 030	15 180 €	2 342	6 909 €	1 580	7 900 €	108	371 €
General Surgery	2 583	10 302 €	1 066	3 145 €	1 244	6 218 €	273	939 €
Cardiology	2 541	12 092 €	240	708 €	2 224	11 122 €	76	262 €
Otorhinolaryngology	2 430	9 294 €	1 143	3 372 €	957	4 787 €	330	1 135 €
Neurology	2 074	9 907 €	183	541 €	1 835	9 176 €	55	190 €
Orthopaedics / Rheumatology	1 560	6 853 €	389	1 147 €	1 074	5 370 €	98	335 €
Other Surgical Specialities	895	3 718 €	339	1 000 €	517	2 585 €	38	132 €
Gastroenterology	891	4 018 €	175	516 €	667	3 335 €	49	167 €
Dentistry	676	2 840 €	139	410 €	373	1 864 €	165	567 €
Urology	535	2 345 €	144	425 €	369	1 846 €	22	74 €
Stomatology	407	1 551 €	205	604 €	161	804 €	42	143 €

EMBALAGENS VENDIDAS DE JAN. A SET 2018

	Relative Month	Measures
		September 2018
ATC1 - ATC2 - ATC3 - Product - Pack	SO Units	PYG% SO Units - Relative
- N05C - Ansiolíticos	11 258 785	-3,17%
- Atarax	420 090	-15,94%
Comp revest 25mg 10	5	
Comp revest 25mg 20	115 016	-17,17%
Comp revest 25mg 60	232 185	-17,42%
Xar frasco 2mg/ml 200ml	72 884	-8,61%
+ Bromalex	342 456	-8,70%
+ Xanax	594 241	-1,44%

Anti-histamínicos de 1ª geração ???

...*primum non nocere*...



Excitação paradoxal, irritabilidade, hiperatividade,...
Alucinações, convulsões... coma, depressão respiratória...
Relação causal com mortes... sobredosagem acidental, homicídio

ANTI-HISTAMÍNICOS H1 (orais)

1ª GERAÇÃO

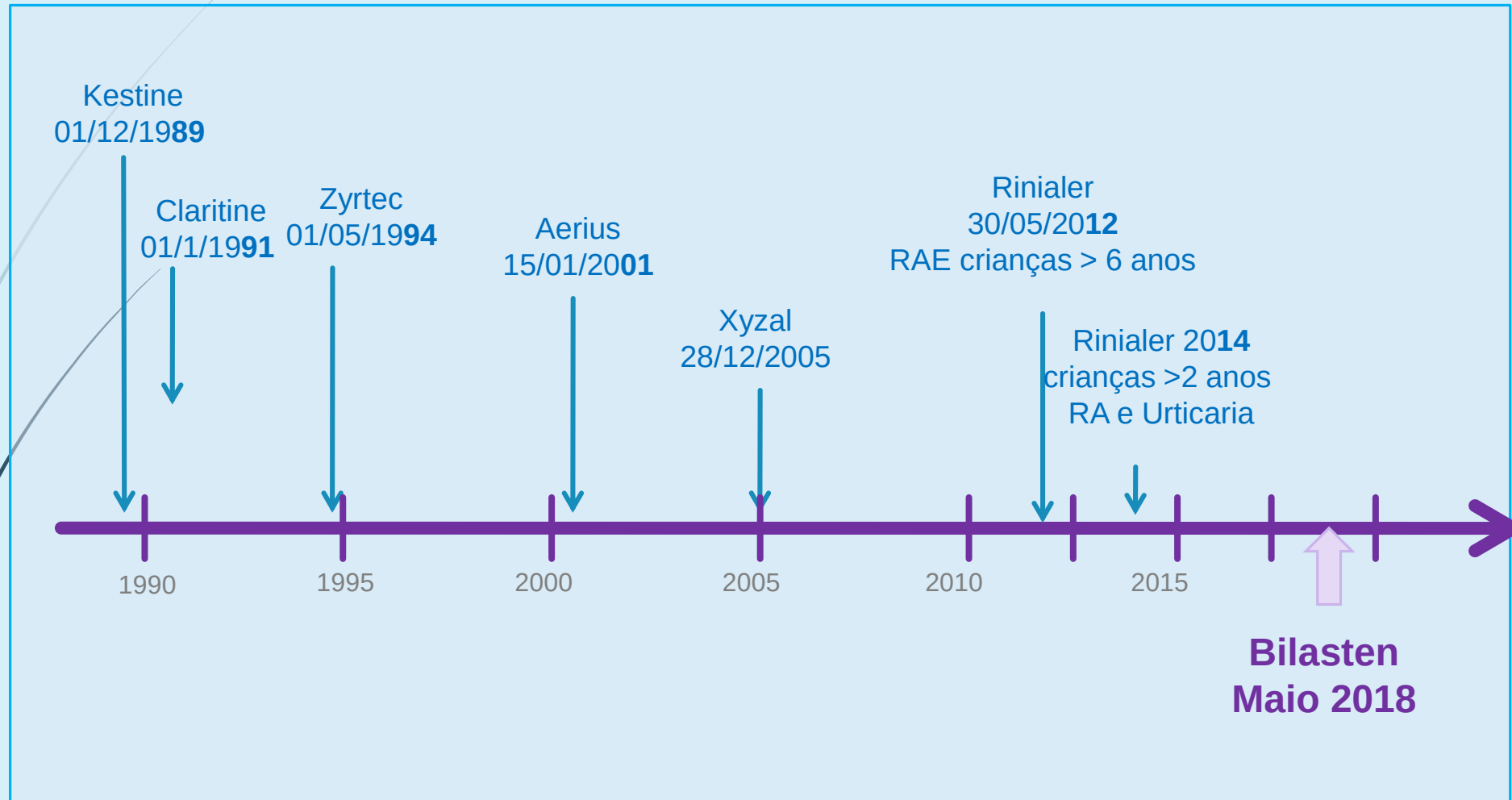
CETOTIFENO
DEMETINDENO
HIDROXIZINA
DIFENIDRAMINA
MEQUITAZINA
CLEMASTINA
OXATOMIDE



2ª GERAÇÃO

BILASTINA
CETIRIZINA
DESLOMATIDINA
EBASTINA
FEXOFENADINA
LEVOCETIRIZINA
LORATIDINA
RUPATIDINA

APRESENTAÇÕES PEDIÁTRICAS ANTIISTAMINICOS 2ª GERAÇÃO





EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH



**Better
Medicines
for Children
From
Concept to
Reality**

PEDIATRIC INVESTIGATION PLAN (PIP) MANDATÓRIO PARA AIM!

INCLUIR:

Todos os subgrupos etários

Novas indicações

Indicações existentes

Diferentes formas farmacêuticas

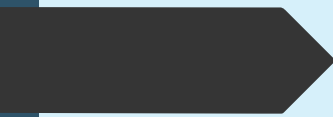
Diferentes vias de administração

Muitos medicamentos não são estudados na criança

Extrapolação dos adultos □ ↑ **risco ineficácia e insegurança**

ESTUDOS DE FARMACOCINÉTICA – Dose apropriada definida para a criança.

ESTUDOS DE SEGURANÇA – Dose definida pela FK



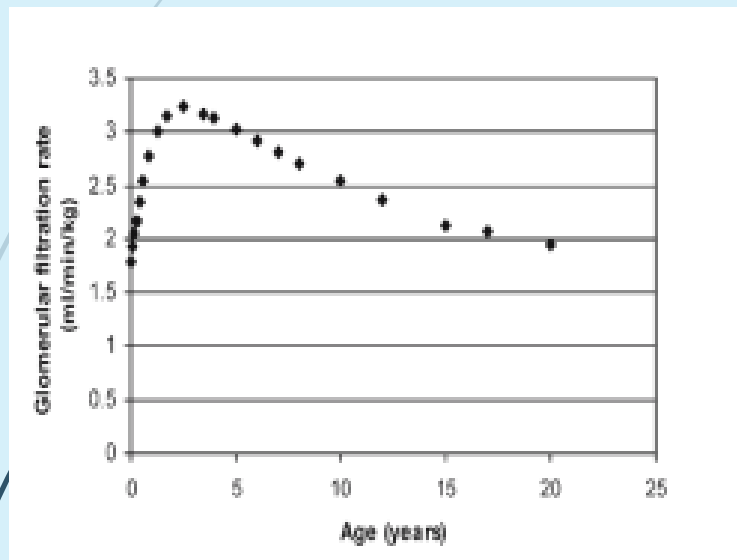
A CRIANÇA NÃO É UM ADULTO EM MINIATURA

**PARTICULARIDADES ETIOLÓGICAS, PATOFISIOLÓGICAS,
CLÍNICAS E TERAPÊUTICAS**

**ORGANISMO EM CRESCIMENTO E DESENVOLVIMENTO
MAIOR CAPACIDADE REGENERADORA**

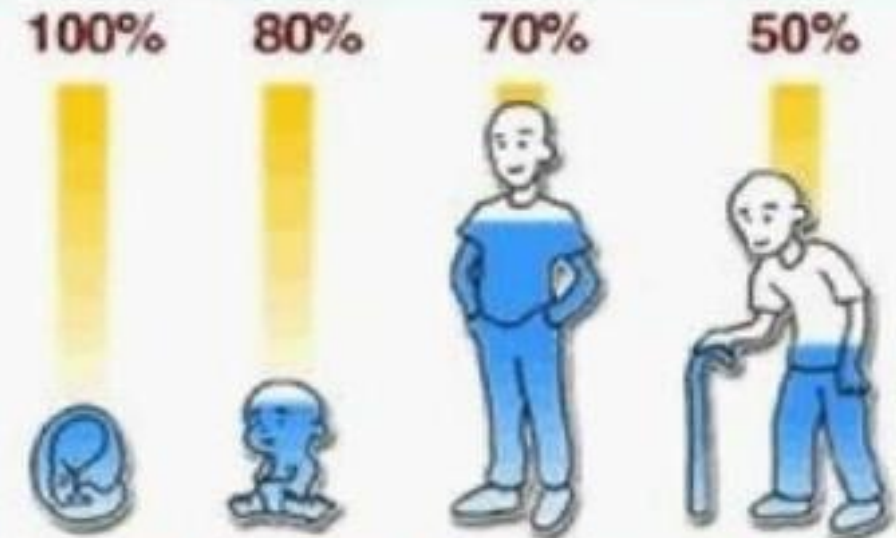
- **Taxas de metabolismo mais rápidas**
- **Limitações na toma de certos medicamentos**
- **Respostas diferentes aos efeitos adversos dos medicamentos**
- **Menor capacidade de auto-controlo**

DIFERENÇAS FARMACOCINÉTICAS ENTRE CRIANÇAS E ADULTOS



Evolução da Taxa de Filtração Glomerular
de acordo com a idade

Porcentajes de agua en el cuerpo en las diferentes edades



ANTECEDENTES: EVIDENCIA PRECLÍNICA



- O desenvolvimento da **formulação para adultos** incluiu um plano de **desenvolvimento preclínico completo**: com estudos farmacológicos de segurança, toxicidade aguda e crónica, genotoxicidade, carcinotoxicidade e toxicologia no desenvolvimento de órgãos reprodutivos.
- Nestes estudos **não se detectou nenhum órgão alvo susceptível de toxicidade** e as margens de segurança foram elevados em comparação com as doses clínicas.
- O perfil farmacocinético de **bilastina** é linear na dose de 2,5 hasta 220 mg.
- Os dados preclínicos existentes são suficientes para **predizer o perfil de segurança de bilastina na população pediátrica**, pelo que podemos concluir

Não ser necessário fazer estudos preclínicos adicionais em animais jovens.

Antecedentes: evidencia clínica en rinitis alérgica

- En pacientes **adolescentes** con rinoconjuntivitis alérgica, la **eficacia y seguridad** de bilastina es **comparable a la de adultos**.
- La **Guía Europea para Rinoconjuntivitis Alérgica** establece que en niños mayores de 2 años, la **respuesta inmune** implicada en la rinitis alérgica **no es diferente** de la de adultos/adolescentes.
- Para tratamientos orales, **los datos de eficacia** obtenidos en **adultos/adolescentes se pueden extrapolar a los niños**

- **Sólo se requieren estudios PK** para determinar la **dosis necesaria en niños**, para obtener niveles de exposición que permitan alcanzar una respuesta comparable a la observada en adultos con bilastina 20 mg.
- **Datos de seguridad:** se requiere **confirmación de seguridad en la población pediátrica**, con la obtención de datos tras una exposición de **1-3 meses de tratamiento**



Antecedentes- evidencia clínica en urticaria



- En la urticaria, el **mecanismo** fisiopatológico, degranulación de los mastocitos y liberación de histamina, **es también el mismo en las diferentes edades** (British Association of Dermatologists; Grattan CE et al., 2007).
- Otros antihistamínicos han demostrado eficacia comparable tanto en adultos como en niños, por lo que cabe esperar el mismo comportamiento para bilastina.

Estudio PK es necesario para establecer la dosis de bilastina necesaria para obtener en niños niveles de exposición que permitan una respuesta comparable a la observada en adultos tras la administración de 20 mg.

- **Datos de seguridad:** Además, se requieren la **confirmación de la seguridad en la población pediátrica**, mediante los datos de seguridad obtenidos tras **1-3 meses de tratamiento**.

Bilastina: Plano de Investigação Pediátrica



○ PIP aprovado estabelece que devem realizar-se 2 estudos clínicos em crianças entre 2 e 11 anos

1. **Estudo PK em crianças (BILA 3009/PED)**
2. **Estudo de segurança em crianças (BILA-3312/PED)**

Adicionalmente incluem-se **outros 2 estudos** no dossier pediátrico:

- **Estudo de Bioequivalência** de distintas apresentações pediátricas (BILA-3414/BE)
- **Estudo de Interação com alimentos** (BILA-3615/BA)

Bilastina: estudios del PIP

Farmacocinética BILA-3009/PED



Un Estudio Multicéntrico (8), Internacional, Adaptativo, Abierto, Farmacocinético de Administraciones Repetidas

- ✓ 44 niños (planeado)
- ✓ Rinoconjuntivitis Alérgica o Urticaria Crónica
- ✓ De 2 a 11 años de edad

PK Study

Bilastina 10 mg
ONCE
DAILY

7 días

Evaluar:

- ✓ Concentraciones plasmáticas de Bilastina
- ✓ Tolerabilidad (AAs)

- 10-12 años (n=8)
- 8-10 años (n=8)
- 6-8 años (n=8)
- 4-6 años (n=10)
- 2-4 años (n=10)

Propuesta de diseño adaptativo teniendo en cuenta el régimen de dosificación, el número de niños y de muestras, y basado al menos en 2 análisis intermedios.



Número de sujetos

Número de niños planeado: 44

- **Grupo A: de 6 a < 12 años** (n=24)
 - Subgrupo **A1: ≥6 y <8 años** (n=8)
 - Subgrupo **A2: ≥8 y <10 años** (n=8)
 - Subgrupo **A3: ≥10 y <12 años** (n=8)
- **Grupo B: de 2 a < 6 años** (n=20)
 - Subgrupo **B1: ≥2 y <4 años** (n=10)
 - Subgrupo **B2: ≥4 y <6 años** (n=10)

PAÍSES:

- ✓ **Alemania**
- ✓ **España**
- ✓ **Suecia**
- ✓ **Australia**

Situación final

Número de niños incluidos: 42

- Número de niños que **no cumplían los criterios de inclusión/ exclusión**: 10
- Número de niños **reemplazados** por cumplimiento erróneo del tratamiento (doble dosis): 1
- Número de niños que han **completado el estudio**: 31



Racional

Confirmar que 10 mg es la dosis más apropiada de bilastina para niños con edades entre **2 a 12 años**; una dosis que proporcione una exposición sistémica equivalente a la que se obtiene con la dosis de 20 mg en adultos.

Fármaco testado

Fármaco del estudio: Bilastina 10 mg

1 comprimido una vez al día, por la mañana, en ayunas

- Grupo A: 6- <12 años
- Grupo B: 2- <6 años

Bilastina: estudios del PIP

Farmacocinética BILA-3009/PED

Conclusion En niños de 2 a 12 años, 10 mg diarios generan la misma exposición sistémica que 20 mg diarios en adultos, sin necesidad de ajuste de dosis.

- El diseño de reclutamiento adaptativo del ensayo, basado en 2 análisis intermedios, fue efectivo en la reducción de la carga en los niños.
- El rango esperado de respuesta en la población pediátrica (con 10 mg al día vía oral) presentó una media casi idéntica a la encontrada en adultos (con 20 mg al día vía oral)
- El modelo farmacocinético pediátrico final es robusto, completo y válido para explicar el comportamiento PK de bilastina para edades de 2 a <12 años y confirmó que la dosis seleccionada (10 mg) era adecuada para todo el grupo de edad

***Bilastina 10 mg vía oral una vez al día
es una dosis terapéutica apropiada,
segura y bien tolerada para niños de 2 a < 12
años***



ESTUDIO DE SEGURIDAD

Estudio de Seguridad en niños de 2 a <12 years (BILA-312/PED)

- ✓ Realizado con la formulación definitiva de **bilastina 10 mg** comprimido bucodispersable.
- ✓ Dosis de bilastina: 10 mg / día para **niños de 2 a <12 años**
- ✓ Comparación bilastina *versus* placebo
- ✓ Tratamiento de hasta **3 meses de duración**
- ✓ **509 niños con rinitis alérgica o urticaria** fueron incluidos y asignados a tratamiento con bilastina 10 mg (n=260) o con placebo (n=249)
- ✓ **Variable principal** - proporción de niños con acontecimientos adversos en cada uno de los dos grupos



Bilastina: estudios del PIP

BILA-3312/PED: Protocolo



Diseño

- Ensayo fase III, multicéntrico, doble-ciego, aleatorizado, controlado con placebo y de grupos paralelos.
- Tratamiento: bilastina 10 mg o placebo una vez al día durante 3 meses
- 4 más semanas de seguimiento post tratamiento

Investigadores

Coordinadores del estudio:
Zoltan Novák (Hungría) y Anahí Yáñez (Argentina).

Países y centros

Argentina (5); Croacia (1); Hungría (6); Polonia (4); Portugal (2) y España (2). Total: **6 países, 20 centros**

Tamaño muestral

509 niños y niñas de 2 a 11 años de edad con rinoconjuntivitis alérgica o urticaria crónica.

Bilastina: estudios del PIP

BILA-3312/PED: Protocolo



Objetivo Primario

- El objetivo primario era evaluar la seguridad (**Acontecimientos Adversos Emergentes durante el Tratamiento [TEAEs]**).

Objetivo Secundario

- **Evaluación de la seguridad y tolerabilidad de bilastina** en términos de exploración física, constantes vitales, ECG, análisis de sangre, somnolencia o sedación y cumplimiento con el tratamiento

Número de pacientes

- Cribados: 537 niños
- Población de seguridad: Bilastina 10 mg (**n=260**) y Placebo (**n=249**)
- **Total aleatorizados: 509 niños**

Distribución por Edad

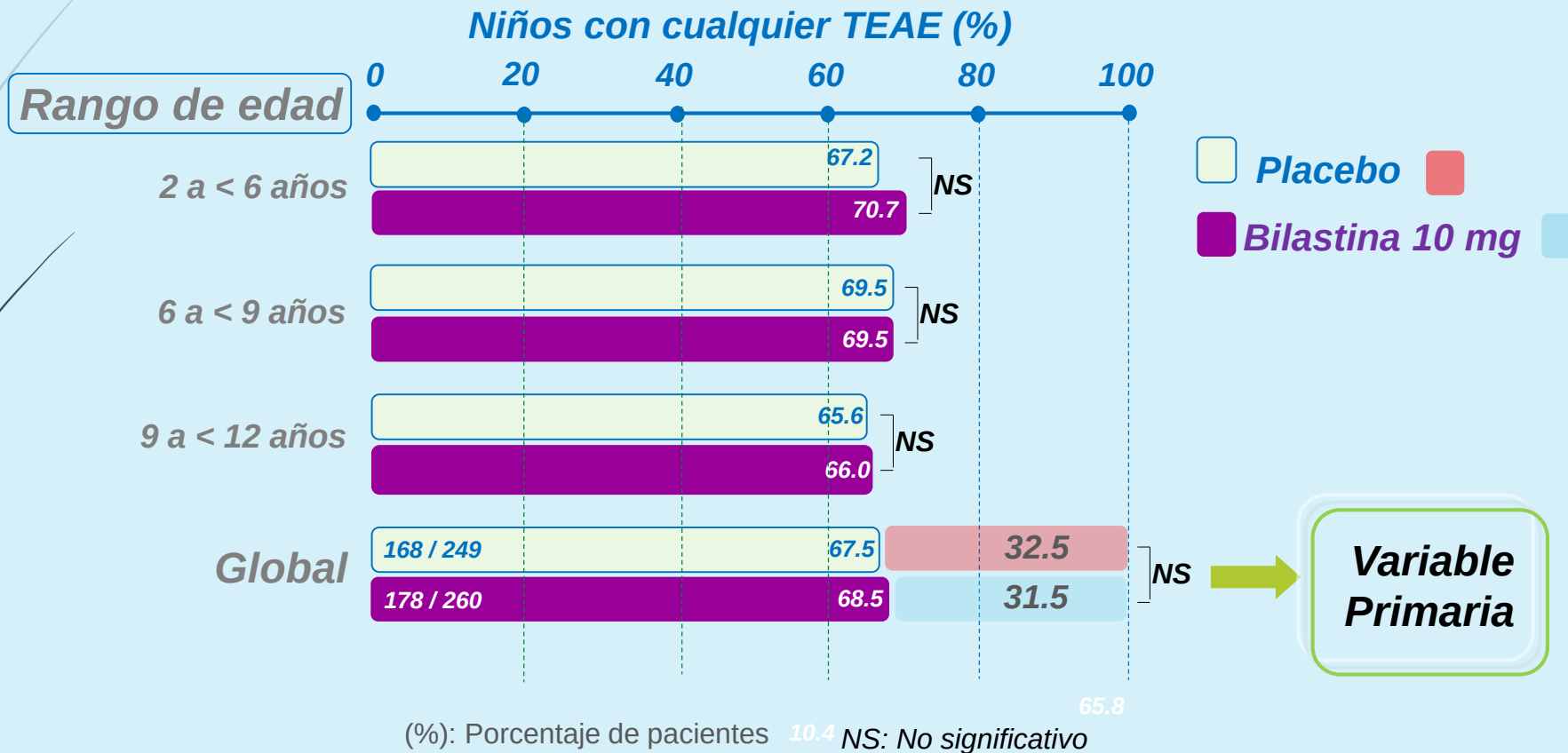
- 2 a <6 años: 20%
- 6 a <9 años: 40%
- 9 a <12 años: 40%

Bilastina: estudios del PIP

BILA-3312/PED: Resultados



Resultados Globales para cualquier TEAE

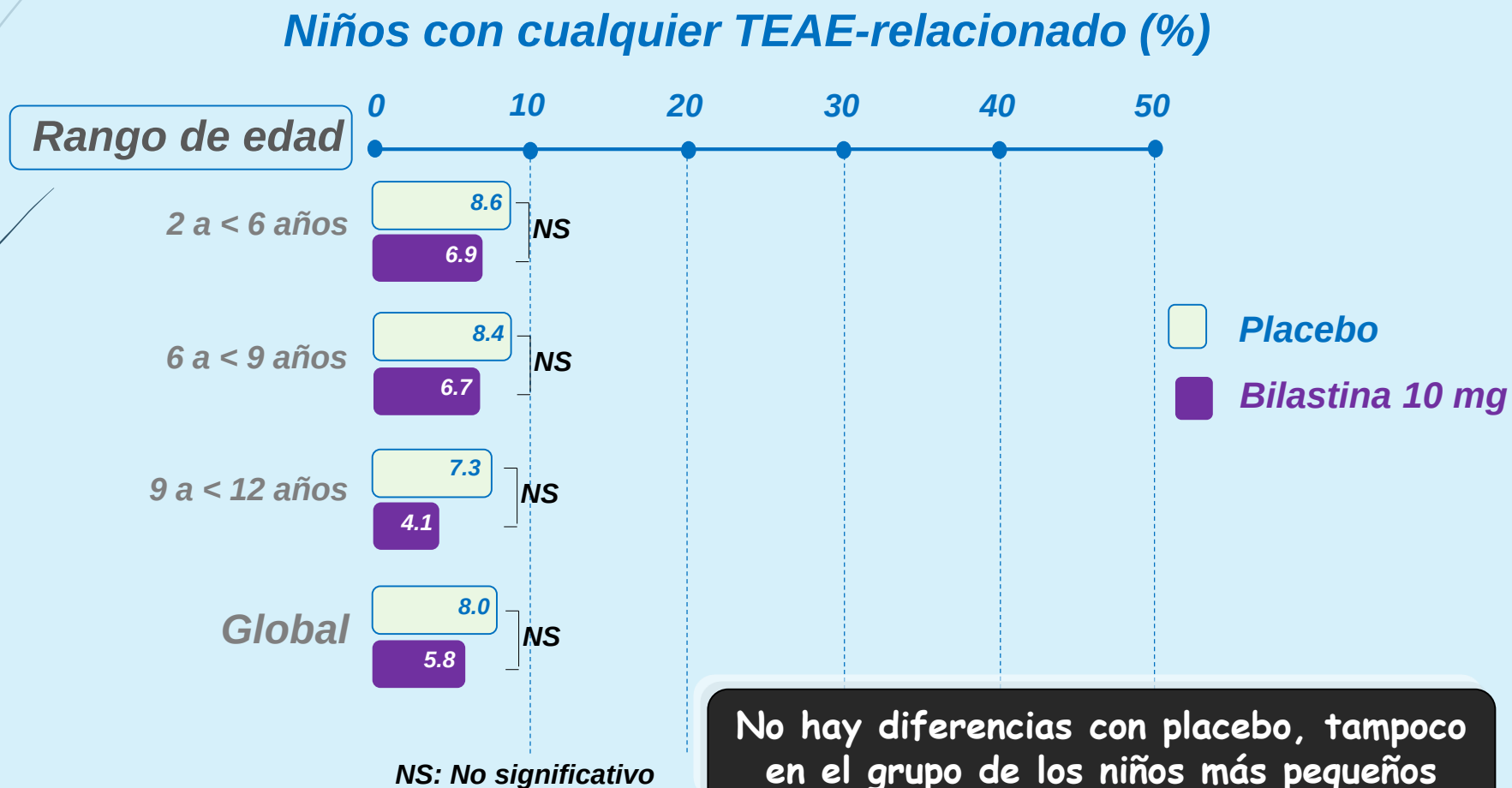


Bilastina: estudios del PIP

BILA-3312/PED: Resultados



Resultados Globales para cualquier TEAE relacionado

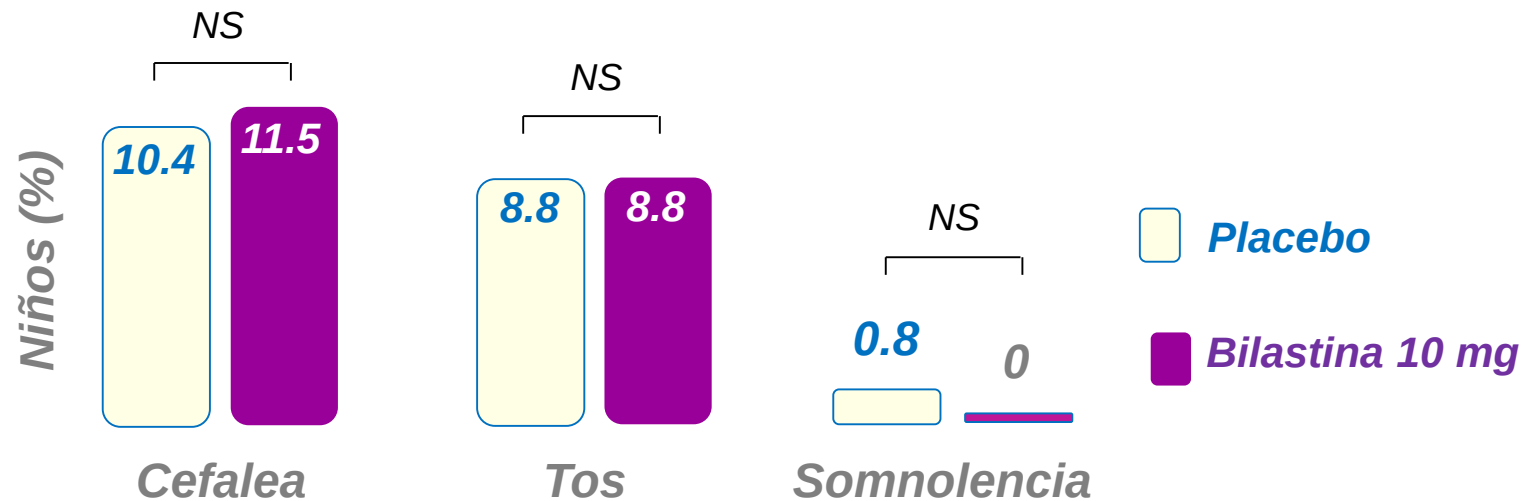


Bilastina: estudios del PIP

BILA-3312/PED: Resultados



- **El TEAE** más frecuente fue **cefalea** (sin diferencia con grupo placebo)
- **La proporción (%)** de **niños** que han referido **somnolencia** fue **inapreciable** en el grupo **Bilastina**



(%): Porcentaje de pacientes

NS: No significativo

Bilastina: estudios del PIP

BILA-3312/PED: Resultados

CONSTANTES VITALES

► Constantes vitales:

- presión arterial sistólica y diastólica
- frecuencia cardíaca
- temperatura corporal

- #### ► Cambios mínimos desde la selección en ambos grupos de tratamiento, pero no clínicamente significativos

No diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de tratamiento



Bilastina: estudios del PIP

BILA-3312/PED: Resultados

ELECTROCARDIOGRAMA (ECG)

- Se realizó un ECG estándar de 12 derivaciones en el screening y en cada visita de tratamiento (Visitas 0, 1, 2, 3)
- A lo largo del estudio en algún caso se encontraron cambios mínimos en el ECG, que en ningún caso fueron considerados clínicamente relevantes
- **Excepción:** se detectó un incremento de valor en el cálculo del intervalo QTc según la fórmula de Bazett, correspondiente a la Visita 3 en el grupo placebo (ANCOVA, $p=0.040$), que se atribuyó al azar.

No hay diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de tratamiento respecto a seguridad cardíaca



Bilastina: estudios del PIP

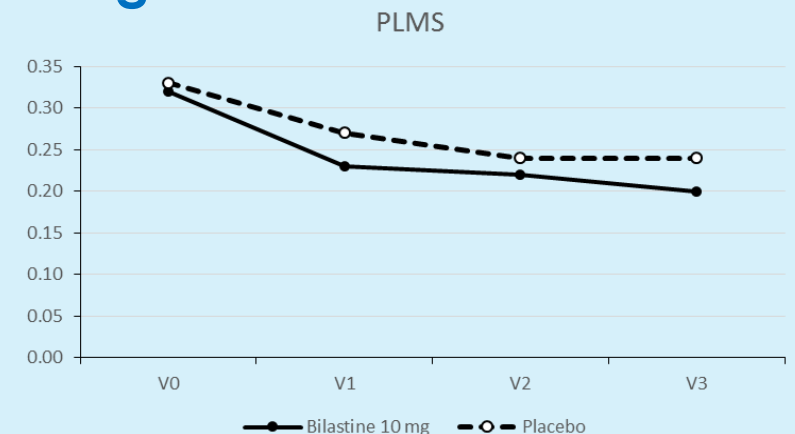
BILA-3312/PED: Resultados



CUESTIONARIO PEDIÁTRICO DEL SUEÑO (PSQ, Paediatric Sleep Questionnaire)

- Evaluación de somnolencia o sedación
- 4 dominios: presencia de alteraciones del sueño relacionadas a enfermedades respiratorias, somnolencia diurna, ronquidos e inatención.
- El cuestionario fue cumplimentado por los padres en todas las visitas del estudio (excepto en la Visita de Selección).
- **Tanto Bilastina 10 mg como placebo mostraron un ligero descenso de la somnolencia y la sedación**

No hay diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de tratamiento ni en el puntucion global, ni en ninguno de los 4 dominios

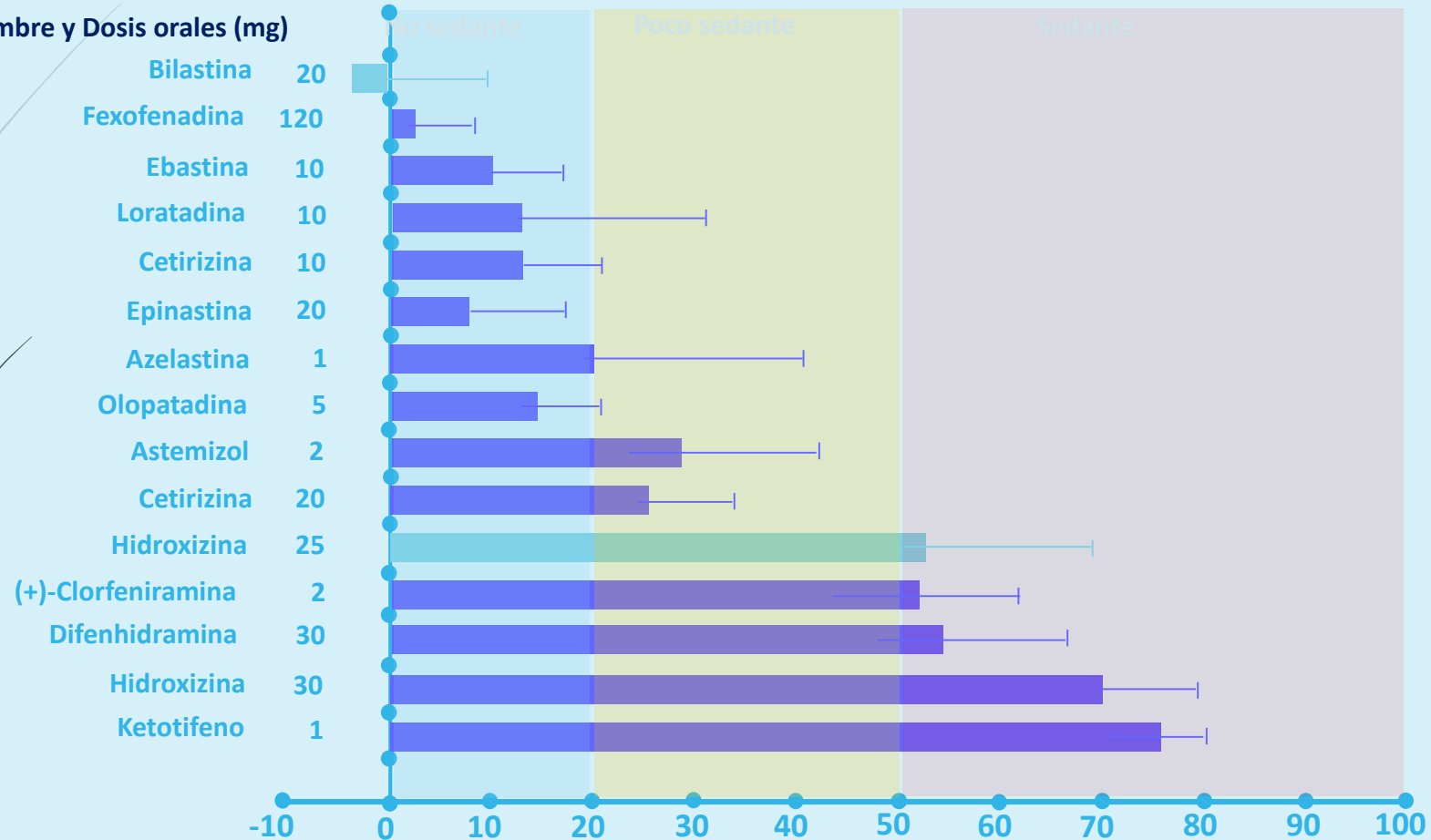


SEGURANÇA SNC

Estudo PET



Nombre y Dosis orales (mg)



Ocupación de los receptores cerebrales H1 de histamina (%)

CARACTERÍSTICAS DE BILASTEN

- BOA AFINIDADE PARA O RECEPTOR ALVO (H_1)
- ALTA SELECTIVIDADE PARA O RECEPTOR
- BOA ACTIVIDADE ANTIHISTAMÍNICA ORAL
- INICIO RÁPIDO E LONGA DURAÇÃO POR VÍA ORAL
- BOA ACTIVIDADE ANTIALÉRGICA
- BOM PERFIL DE SEGURANÇA (SNC E CARDÍACO)
- SEM INTERFERÊNCIA COM ALIMENTOS



BILASTINA APROVADA PARA USO PEDIÁTRICO

Comprimido orodispersível 10mg

Solução oral 2,5mg/ml

Já disponível em Portugal ≥ 6 anos de idade



BILAXTEN CHEGA À ESCOLA!



**OBRIGADO PELA VOSSA
ATENÇÃO**

liberiobribeiro@gmail.com