

BILASTINA:

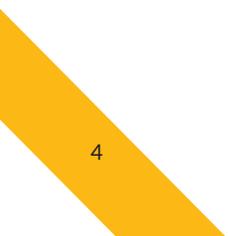
NUEVOS ESTUDIOS
DE EFICACIA Y SEGURIDAD

ÍNDICE

APÉNDICE I

Bilastina: Nuevos estudios de eficacia y seguridad

OBJETIVO	5
AI.1. ESTUDIOS DE EFICACIA	6
AI.1.1. Actividad antihistamínica H1 periférica	6
AI.1.2. Estudio BUCUM	12
AI.2. ESTUDIOS DE SEGURIDAD	26
AI.2.1. Estudio PET	26
AI.2.2. Estudio BISCAT	37
CONCLUSIONES	45



OBJETIVO

Han pasado ya más de cuatro años desde que se editara la primera monografía de BILAXTEN. Su contenido es un exhaustivo compendio de toda la evidencia científica, que certifica la eficacia y seguridad clínicas, que su principio activo - bilastina - presentaba hasta el momento de su lanzamiento, en abril de 2011. Actualmente, bilastina está disponible para los pacientes diagnosticados de rinoconjuntivitis alérgica o urticaria, en más de 90 países y sigue siendo el antihistamínico más moderno, que suscita no solo nuevos y potenciales intereses comerciales, sino que también genera inquietudes científicas: Cómo se puede comportar en nuevos modelos de ensayos clínicos? o Cómo averiguar las razones de su excelente perfil de seguridad central?

En este Apéndice I, en cuya escritura se ha seguido similar estilo y formato que en la monografía de 2011, se recopilan la metodología, los resultados más relevantes y las conclusiones más importantes, obtenidos de 5 ensayos clínicos realizados en el período 2011 a noviembre de 2015. Sin duda, todo lo que se analiza y se expone a continuación, completa el conocimiento de bilastina como antihistamínico, con especial eficacia y potencia en piel, con un perfil ideal para abordar con confianza el “escalado” (*up-dosing*, en inglés), que indican las guías europeas de tratamiento de la urticaria, y con una ausencia de efectos centrales por su incapacidad para atravesar la barrera hematoencefálica.

AI.1. ESTUDIOS DE EFICACIA

AI.1.1. Actividad antihistamínica H1 periférica

Este nuevo estudio, completaría el apartado 5.2. de la Monografía original, así titulado. Como se indica en ese apartado, “la supresión del habón (H) y eritema (E) provocados en la piel tras una inyección intradérmica de histamina, se considera un ensayo biológico clave para valorar y comparar la acción de los antihistamínicos en humanos”[1]. En un estudio previo, ya publicado y analizado en la página 44 de la monografía, se indica que “todas las dosis de bilastina ensayadas inhibieron significativamente el H y E inducidos por histamina de forma comparable o superior a cetirizina a lo largo de las 12 primeras horas. A las 24 horas, las dosis de 2,5, 5 y 10 mg de bilastina fueron algo menos eficaces que cetirizina –en el límite de la significatividad estadística– en la inhibición del H (no del E), mientras que las dosis de 20 y 50 mg de bilastina se mantuvieron igual o más eficaces que cetirizina en la inhibición tanto del H como del E”[2]. Este estudio tuvo la particularidad de que el método de inducción del H y E fue el clásico prick-test, realizado con una concentración de histamina de 100 mg/ml. Además, la inhibición obtenida con bilastina o su comparador cetirizina fue solo valorada a 1,5, 4, 8, 12 y 24 h después del tratamiento. La elevada inhibición del H y E, obtenida con bilastina ya a 1,5 h (superior al 85%), sugiere claramente que su inicio de acción - definido como el tiempo al que se obtiene la primera valoración significativamente mayor que la del grupo placebo - podría ser próximo o inferior a 1 h. Este fue uno de los objetivos importantes a demostrar en este nuevo estudio de inhibición de H y E, pero no fue el único. Asimismo, no tenía sentido repetir un ensayo utilizando el mismo comparador activo, por lo que tras un análisis exhaustivo de la bibliografía publicada, se decidió aprovechar el estudio para comparar la eficacia de bilastina con la de otros dos antihistamínicos : desloratadina y rupatadina, química y metabólicamente relacionados y claros competidores en el mercado mundial.

Estudio BIL-0115-MED. EudraCT Num: 2015-000790-13

Se trata de un estudio doble ciego y cruzado en el que, 24 voluntarios sanos, de ambos sexos y reclutados en un único centro, fueron tratados aleatoria y secuencialmente con una sola dosis de bilastina 20 mg (Bilaxten®), desloratadina 5 mg (Aerius®), rupatadina 10 mg (Rupafin®) y placebo.

Para garantizar el doble ciego, los comprimidos de cada medicamento fueron enmascarados en cápsulas opacas para uso clínico.

A cada voluntario, antes del tratamiento, se le induce un H y E (valores basales) mediante inyección intradérmica de 50 µl de una concentración de histamina de 100 µg/ml. Igualmente, transcurridas 0,5, 1, 2, 4, 6, 9, 12 y 24 h desde el tratamiento se repite la inyección de histamina y se valoran las áreas de H y E (en cm²), mediante sistema automático y homologado, Visitrak System (Smith & Nephew Corporate, Australia). A estos mismos tiempos, cada voluntario valora su percepción de prurito mediante una escala analógica visual de 0 (nada de picor) a 100 mm (máximo picor).

Como variable principal del estudio se calculó el porcentaje de inhibición de las áreas del H y E a cada tiempo, respecto al valor basal. Como variables secundarias se estimaron:

- El tiempo (h) al que se alcanza la máxima inhibición para el H y E.
- El inicio de acción de cada antihistamínico definido como el tiempo al que se obtiene la primera valoración significativamente mayor que la del grupo placebo.
- Los cambios (mm) en la escala de valoración de la sensación de prurito respecto al valor basal.
- La incidencia de efectos adversos (AE) para cada tratamiento y
- Los cambios en los parámetros de tolerancia evaluados en términos de relevancia clínica.

Desde la primera hora postratamiento (59%) y hasta las 24 h (45%), bilastina inhibió significativamente ($p < 0,001$) el H inducido por histamina. La inhibición máxima se obtuvo en el intervalo 2 – 12 h alcanzando un valor máximo de 83% a las 6 h. Desloratadina y rupatadina mostraron diferencias significativas frente a placebo a partir de 4 h (24% - 28%, respectivamente), con una inhibición máxima en el intervalo 6 – 12 h y con valores máximos próximos al 40% (a las 6 h) para ambos antihistamínicos (figura AI.1).

Desde la primera hora, la inhibición de bilastina fue también significativamente superior a la de desloratadina y rupatadina, mostrando al menos, valores dobles de eficacia hasta las 12 h.

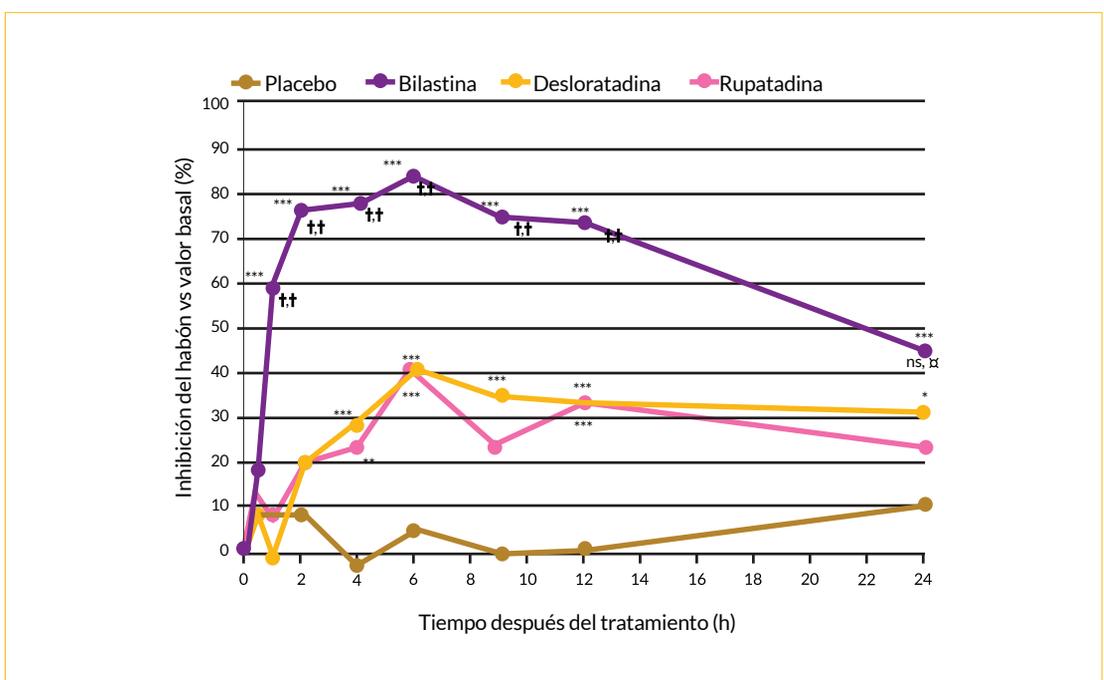


Figura AI.1. Inhibición de la superficie de habón (%) inducido por inyección intradérmica de 5 μ g de histamina. Relación efecto-tiempo obtenido para bilastina 20 mg, desloratadina 5 mg y rupatadina 10 mg. *: $p < 0,05$; **: $p < 0,01$; ***: $p < 0,001$ (Tratamiento vs placebo). α : $p < 0,01$; Ξ : $p < 0,001$; ns: no significativo (Bilastina vs Desloratadina, Rupatadina).

Los tres antihistamínicos se mostraron eficaces para inhibir significativamente el E inducido por histamina, pero **bilastina mostró un inicio de acción de 0,5 h y valores máximos del 87%**. Para desloratadina y rupatadina se obtuvo un inicio de acción de 4 h y valores máximos de inhibición del 57% y del 55%, respectivamente (figura AI.2).

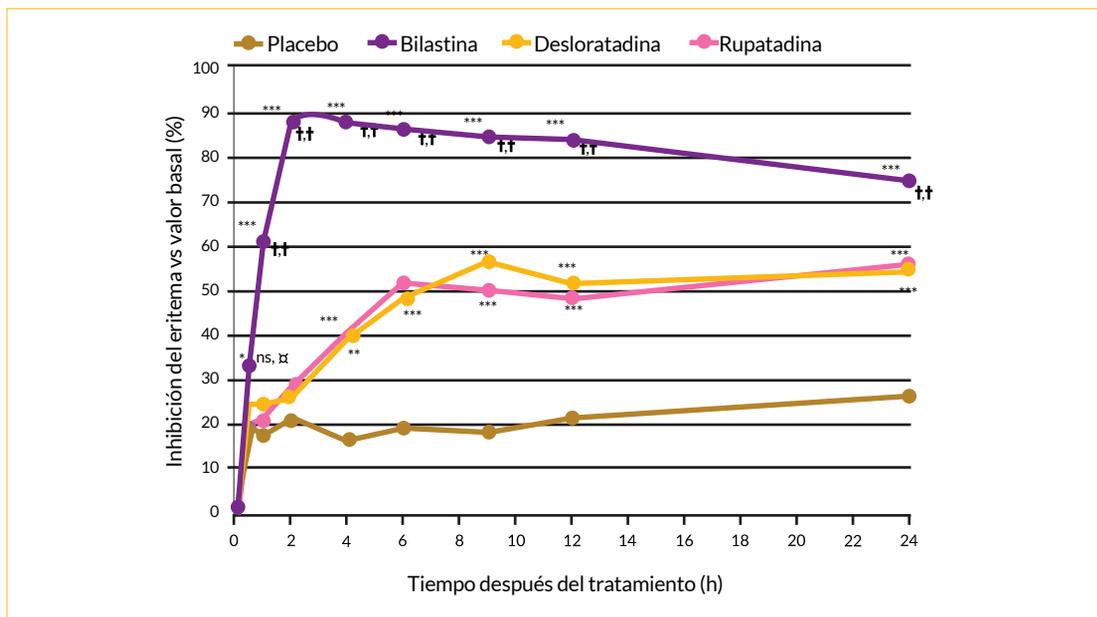


Figura AI.2. Inhibición de la superficie de eritema (%) inducido por inyección intradérmica de 5 mg de histamina. Relación efecto-tiempo obtenido para bilastina 20 mg, desloratadina 5 mg y rupatadina 10 mg. *: $p < 0,05$; **: $p < 0,01$; ***: $p < 0,001$ (Tratamiento vs placebo). $\#$: $p < 0,01$; I : $p < 0,001$; ns: no significativo (Bilastina vs Desloratadina, Rupatadina).

La evolución de la percepción del prurito, por parte de los voluntarios, siguió un perfil similar al de inhibición del H y E, con la particularidad importante de que ni desloratadina ni rupatadina mostraron diferencias significativas frente a placebo a ningún tiempo después del tratamiento, es decir, resultaron ineficaces para disminuir la sensación de picor. **Bilastina mostró un efecto antiprurítico muy significativo, con un inicio de acción de 1 h y valores máximos entre las 4 - 9h después del tratamiento** (figura AI.3).

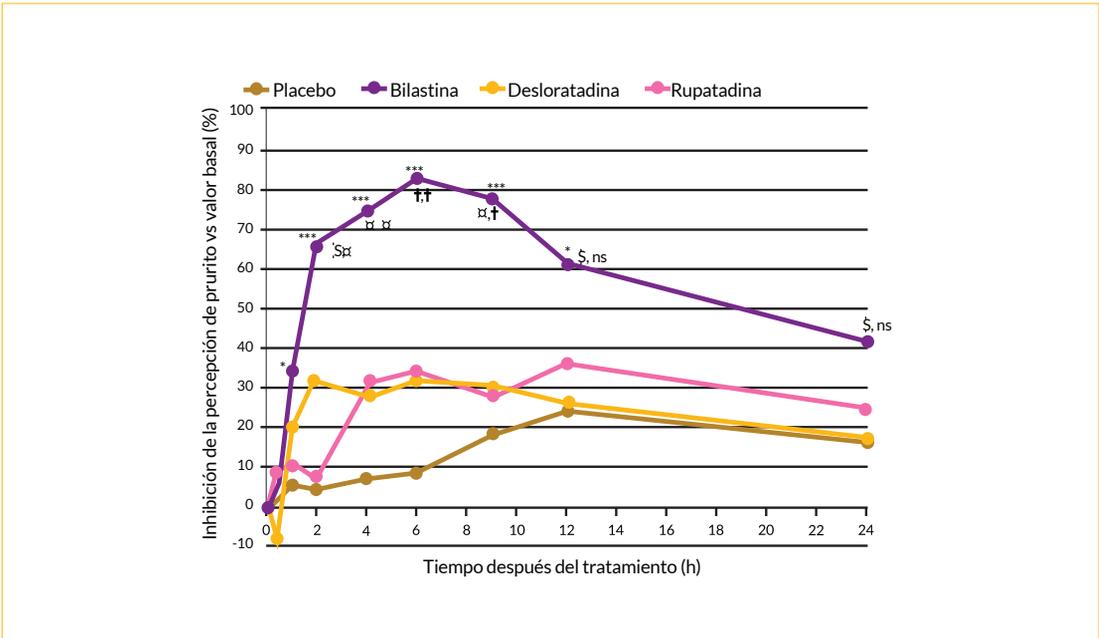


Figura AI.3. Inhibición de la percepción de prurito (%) inducido por inyección intradérmica de 5 mg de histamina. Relación efecto-tiempo obtenido para bilastina 20 mg, desloratadina 5 mg y rupatadina 10 mg. *: $p < 0,05$; **: $p < 0,01$; ***: $p < 0,001$ (Tratamiento vs placebo). \$: $p < 0,05$; ¤: $p < 0,01$; †: $p < 0,001$ (Bilastina vs Desloratadina, Rupatadina).

En resumen, bilastina fue al menos 3 h más rápida que desloratadina y rupatadina para inhibir el H y E inducidos por inyección intradérmica de histamina, alcanzó valores de inhibición significativamente superiores (más del doble) a todos los tiempos e inhibió la percepción del prurito, hecho que le diferencia claramente de desloratadina y rupatadina. Los resultados obtenidos, para estos dos antihistamínicos, sugieren que las dosis seleccionadas como terapéuticas para ambos parecen escasas para demostrar óptima eficacia en modelos experimentales en piel, hecho que podría ser muy relevante a la hora de seleccionar el antihistamínico para el tratamiento eficaz de la urticaria. Por esta razón, es posible que desde la práctica clínica, se haya visto necesario el aumentar la dosis (*up-dosing*) para conseguir óptima eficacia en los pacientes con urticaria.

Si comparamos el estudio de H y E analizado en la página 44 de la monografía, podemos observar que el perfil de inhibición obtenido con la dosis terapéutica de bilastina (20 mg) es muy similar al obtenido en este nuevo estudio. Esto significa, que los efectos de la histamina, aplicada, bien mediante *prick test* o bien mediante inyección intradérmica, son inhibidos eficaz y significativamente previa administración oral de 20 mg de bilastina.

Bilastina fue al menos 3 h más rápida que desloratadina y rupatadina para inhibir el H y E inducidos por inyección intradérmica de histamina

AI.1.2. Estudio BUCUM

El acrónimo BUCUM se corresponde con el estudio Bilastine Up-dosing Characterization of Underlying Mechanisms, que se ha traducido como: Aumento de dosis de bilastina en la urticaria por frío y caracterización de los mecanismos subyacentes. En la traducción al español se ha añadido “en la urticaria por frío” para darle sentido a la misma y para que refleje más fielmente el modelo utilizado.

Las urticarias son un grupo heterogéneo de trastornos cutáneos, en el que todos los subgrupos tienen como característica común un patrón reactivo de formación de habones y/o angioedema, acompañados de prurito intenso. Pero así como en la urticaria espontánea aguda y crónica (hasta hace bien poco denominada urticaria idiopática), los habones aparecen de forma espontánea (sin conocer la causa), en las formas físicas de urticaria, aparecen previa exposición a diferentes estímulos físicos o factores desencadenantes (conocemos la causa). (Ver tabla AI.1).

Tabla AI.1. Clasificación de la urticaria por su condición de no-inducida (espontánea) o inducida por diversos factores desencadenantes.

GRUPO	SUBGRUPO	DEFINICIÓN
Urticaria espontánea	Urticaria espontánea aguda	Ronchas espontáneas < 6 semanas
	Urticaria espontánea crónica	Ronchas espontáneas > 6 semanas
Urticaria física	Urticaria por frío	Factor desencadenante: objetos/aire/líquidos/viento frío
	Urticaria por presión	Factor desencadenante: presión vertical (las ronchas aparecen con una latencia de 3-12 horas)
	Urticaria por calor	Factor desencadenante: calor localizado
	Urticaria solar	Factor desencadenante: luz UV y/o visible
	Urticaria facticia/ urticaria dermográfica	Factor desencadenante: fuerzas mecánicas de cizallamiento (las ronchas aparecen al cabo de 1-5 min)
	Urticaria vibratoria/ angioedema	Factor desencadenante: fuerzas vibratorias; p. ej. martillo neumático

Podemos observar que la urticaria por frío (también denominada urticaria *a frigore*) está clasificada como física y se caracteriza por la aparición de habones y/o angioedema tras la exposición al frío, bien por contacto directo de la piel con sólidos, líquidos o aire frío, o bien tras la ingesta de alimentos a baja temperatura. Es pues una reacción aguda, en la que la histamina tiene un papel importante como agente desencadenante, o lo que es lo mismo, es una reacción histamina-dependiente y mediada por estimulación de receptores H1[3]. Al ser la temperatura el agente desencadenante de la reacción cutánea, no es de extrañar que a nivel clínico constituya un modelo de experimentación atractivo por su facilidad de inducción y por su reproducibilidad [4].

La urticaria por frío representa entre el 5% y el 33% de las urticarias físicas; varía según la localización geográfica y, paradójicamente, la incidencia es mayor en los climas fríos. La edad media de inicio se sitúa entre los 18 y 25 años, con un tiempo medio de evolución de unos 4 años y con una tasa de incidencia doble para la mujer. Aproximadamente, la mitad de los pacientes que la padecen presentan mejoría o remisión en un plazo de 5 años. Por lo tanto, es una patología poco frecuente pero grave, pues conlleva no solo una carga física (dolor, prurito), sino también un importante componente emocional, ya que el área de piel más comúnmente expuesta al frío es la cara, hecho que afecta directamente a la imagen y a la autoestima de los pacientes [5].

Tal como se indica al final del apartado 5.4. de la monografía, **“bilastina 20 mg demuestra una eficacia mayor que placebo y similar a levocetirizina en pacientes con urticaria crónica idiopática, con un perfil de seguridad excelente”**. Este hecho, junto con la elevada eficacia para inhibir la respuesta cutánea inducida por histamina (H, E y prurito), sugieren que bilastina podría ser eficaz en un modelo en donde se induzca la liberación de histamina cutánea por contacto al frío, en pacientes diagnosticados de urticaria *a frigore* (figura AI.4).



Figura AI.4. Método clásico de provocación de la urticaria por frío con un cubito de hielo (4°C). Aproximadamente a los 5-10 minutos se observa habón y eritema, acompañados de prurito.

Es de destacar, que las directrices más modernas de tratamiento de la urticaria, aconsejan, como segundo escalón, incrementar hasta 4 veces la dosis terapéutica del antihistamínico seleccionado como primera opción (*up-dosing*), caso de que no se consiga respuesta satisfactoria a las dosis autorizadas [6,7,8,9]. Y si bien algunos autores indican que esta recomendación solo es una opinión o sugerencia de expertos, cierto es que existen diversos estudios clínicos con antihistamínicos no sedantes – la mayoría en urticaria por frío - que proporcionan cierto grado de evidencia a la recomendación de las guías citadas. Pero cualquier posible aumento de la dosis, constituye realmente un uso fuera de las indicaciones aprobadas en ficha técnica, por lo que el antihistamínico candidato a ser usado en este segundo escalón (*up-dosing*), debe reunir la característica principal de ser un compuesto seguro. Y bilastina, como se ha demostrado por su ausencia de efectos centrales y cardíacos y por su perfil de seguridad similar a placebo, lo es. Por ello, se consideró interesante valorar la eficacia de bilastina en un modelo de urticaria *a frigore*, en pacientes en los que la respuesta de H, E y prurito, la desencadena una cantidad desconocida de histamina liberada por una temperatura de reacción específica para cada paciente.

El estudio BUCUM es un estudio cruzado, doble ciego y controlado con placebo, cuyo objetivo principal fue establecer la eficacia y seguridad de dosis crecientes de bilastina, tras administración oral y durante 7 días, a 20 pacientes (7 varones y 13 mujeres) diagnosticados previamente de urticaria por frío (visita 1). Tras la aceptación de los procedimientos del estudio y la firma del consentimiento informado, a los pacientes, en la visita 2, se les evaluó el valor basal del umbral de temperatura crítica o de reacción (en adelante, CTT, del inglés *Critical Temperature Threshold*) y los niveles basales de histamina y citocinas en el habón. Inmediatamente después, fueron distribuidos aleatoriamente en dos series de tratamiento: A o B (ver esquema del diseño en la figura AI.5) [10]. Todos los pacientes fueron tratados con placebo, bilastina 20 mg, bilastina 40 mg y bilastina 80 mg, según la secuencia específica de tratamiento para la serie A o B.

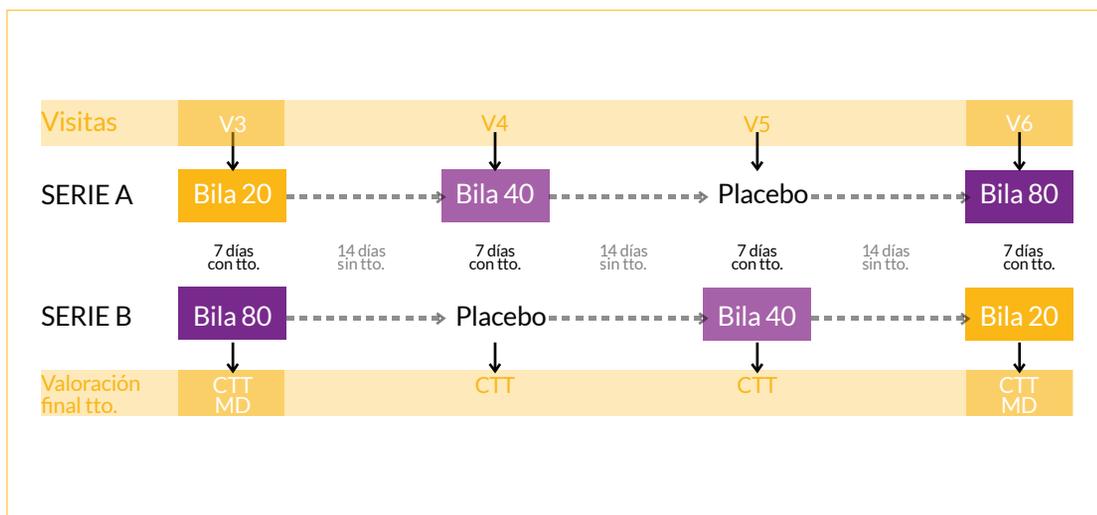


Figura AI.5. Diseño experimental del estudio BUCUM después de la distribución aleatoria de los pacientes a las series de tratamiento A o B. Después de 7 días de tratamiento se producen las respectivas visitas (V) y se valora el umbral de temperatura crítica (CTT). Solo en las visitas 3 y 6 (V3 y V6), además, se valoran los niveles de histamina y citocinas por microdiálisis cutánea (MD). Entre cada tratamiento se mantiene un período de lavado farmacológico (sin tratamiento) de 14 días.

Después de cada tratamiento (7 días), y en el marco de las visitas médicas correspondientes al final del mismo (V3, V4, V5 y V6), se valoró en cada paciente el nuevo valor de umbral de temperatura crítica (CTT), permaneciendo después en un periodo de no tratamiento o de “lavado farmacológico” durante 14 días. Debido a que la técnica de obtención de exudado del habón por microdiálisis – como explicamos más adelante - es más invasiva que la simple medición de la CTT, solo se aplica a los pacientes tras tratamiento con la dosis terapéutica (20 mg) y la más alta (80 mg), por lo que según el diseño se realiza en las visitas 2 (basal), 3 y 6.

Con la técnica clásica de provocación con el cubito de hielo, solo se puede valorar la aparición de habón y eritema de forma tiempo-dependiente, pues la temperatura es constante (4°C); no se puede valorar el umbral de temperatura a la que un paciente con urticaria *a frigore*, reacciona. Por ello, para inducir la aparición de habones temperatura-dependientes en estos pacientes, se utilizó un dispositivo electrónico algo más sofisticado; en concreto, un dispositivo Temp Test 3.0® desarrollado por los propios investigadores del Hospital Charité de Berlín (figura AI.6).



Figura AI.6. Aparato Temp Test 3.0® diseñado por los técnicos del departamento de Dermatología del Centro Charité (Universidad de Berlín). Se fija en el brazo y se estimula la piel en contacto de manera que por cada una de las 12 sondas se suministra una determinada temperatura programada y muy precisa

Este dispositivo, permite la exposición simultánea de la piel a 12 temperaturas diferentes, de entre 4°C y 26°C (con una diferencia de 2°C) de una forma estandarizada, reproducible y muy precisa ($\pm 0,1^\circ\text{C}$). De esta manera, se puede definir para cada paciente, y para cada condición, el umbral de temperatura crítica (CTT), como la máxima temperatura a la que, tras 5 minutos de estimulación, se observa reacción (habón y eritema) fácilmente medibles (figura AI.7).



Figura AI.7. Imagen real de la aplicación del Temp Test 3.0® en el brazo de un paciente con urticaria por frío. Obsérvese que de las 12 temperaturas con las que se ha estimulado la piel, solo a temperaturas iguales o inferiores a 14°C se aprecia reacción significativa. En este caso el umbral de temperatura crítica o CTT será 14°C. Fotografía reproducida con permiso del Instituto Charité de Berlín.

El umbral de temperatura crítica (CTT), por tanto, constituyó la variable principal del estudio. Como variable secundaria, se valoró y comparó para cada grupo de tratamiento, el número de pacientes con respuesta completa (ausencia de habón a la temperatura más baja : 4°C) y el número de pacientes con respuesta parcial (reducción del umbral de temperatura crítica en más de 5°C respecto a la inicial). Una vez calculada la CTT, se procedió a valorar la intensidad de prurito para cada paciente, mediante estimulación adicional durante 5 minutos a 4°C (mínima temperatura), de otra zona de piel adyacente. Para ello, se utilizó una escala

semicuantitativa de 0 a 3, con el concepto siguiente:

0 = Ausencia de prurito

1 = Prurito leve

2 = Prurito moderado

3 = Prurito intenso

Otro de los objetivos del estudio fue el cuantificar los mediadores que se liberaban tras la estimulación con frío, para lo cual, en las visitas 2, 3 y 6 los pacientes se sometieron a una valoración mediante la técnica de microdiálisis cutánea. Esta técnica, se basa en la introducción de uno o varios catéteres (bajo anestesia local), en la zona de lesión, para recoger el líquido del habón, que es bombeado a través de membranas semipermeables - llamadas membranas de diálisis - siguiendo gradientes de concentración. Las muestras de microdiálisis, en general, son de muy pequeño volumen y con sustancias en muy bajas concentraciones, por lo que es necesario disponer de técnicas analíticas muy sensibles. Esta técnica permite evaluar en tiempo real la liberación de mediadores

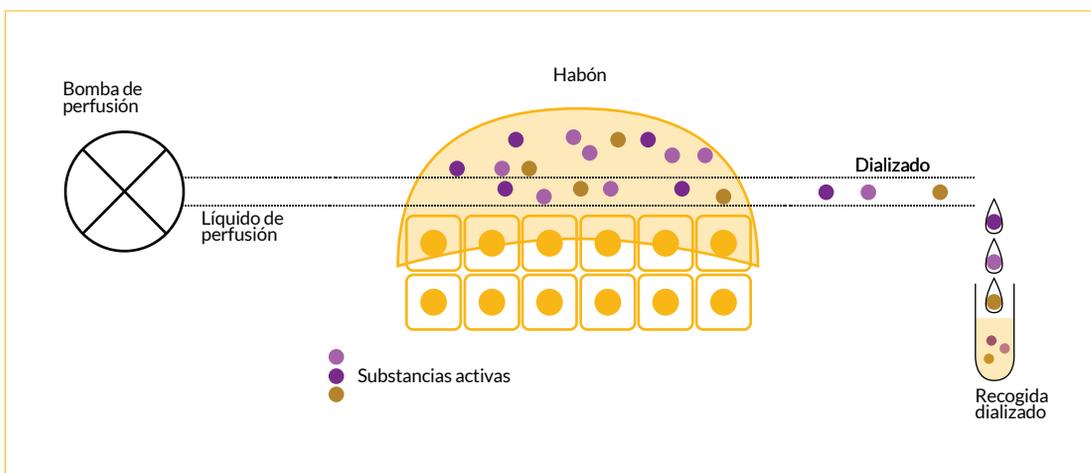


Figura AI.8. Esquema de la técnica de microdiálisis cutánea. Se introduce un catéter con una membrana semipermeable en la zona de lesión (habón). Mediante una bomba de perfusión se perfunde por el catéter líquido fisiológico que recogerá las sustancias activas que pasan por difusión pasiva a través de esa membrana. Finalmente se recoge el líquido de la microdiálisis (dializado) que posteriormente se analizará por técnicas específicas para cada sustancia activa.



Figura AI.9. Imagen real de la técnica de microdiálisis cutánea. Obsérvese los catéteres introducidos en el habón y la recogida final del dializado en tubitos para análisis. Fotografía reproducida con permiso del Instituto Charité de Berlín.

liberados durante una prueba de provocación por frío (figuras AI.8 y AI.9).

Los dializados cutáneos se recogieron en ausencia de provocación (valor basal) y tras provocación de 5 minutos a 4°C. Posteriormente, se analizaron los mediadores siguientes, que constituyeron también variables secundarias:

- Histamina, en los dializados recogidos en los períodos 0-20 min (histamina preformada) y 20-60 min (de nueva síntesis).
- Citocinas (IL-6, IL-8 y TNF α), en el período 2-3 h.

Puesto que se utilizaron dosis de hasta 4 veces la dosis terapéutica de bilastina, se consideró muy importante, desde la perspectiva de la seguridad, la anotación de cuantos efectos adversos refirieron los pacientes en cada visita, inmediatamente después del último día de tratamiento, e incluso los referidos durante los 14 días de no tratamiento o de período de lavado farmacológico.

Por lo que respecta al umbral de temperatura crítica (CTT) - variable principal del estudio -, cuando los pacientes fueron tratados con placebo, se registró una

mediana de 18°C (8,5°C – 22°C), mientras que cuando fueron tratados durante 7 días con dosis terapéuticas de bilastina (20 mg), la mediana disminuyó hasta los 6°C (<4°C – 13°C). Cuando se duplicaron o cuadruplicaron las dosis de bilastina, la mediana se calculó en valores inferiores a 4°C. El nivel de significación estadística para las tres dosis frente a placebo, se situó en valores de $p < 0,0001$ (figura AI.10). No hubo diferencias significativas entre la dosis de 20 mg y la de 40 mg. La dosis de 80 mg fue significativamente más eficaz que la de 20 mg ($p < 0,003$) y que la de 40 mg ($p < 0,04$).

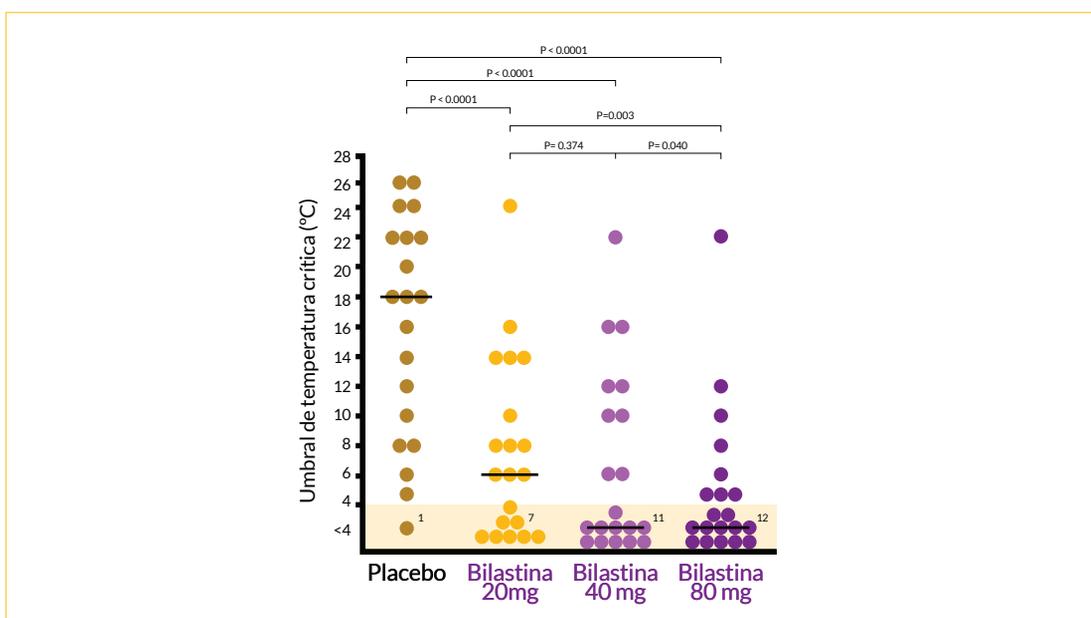


Figura AI.10. Distribución final de los valores de umbral de temperatura crítica (CTT) correspondientes a cada paciente según el tratamiento administrado. La línea horizontal corresponde al valor de la mediana y los números en la zona sombreada representan el número de pacientes con respuesta completa al tratamiento. En la parte superior se indica la significación estadística.

Esta respuesta obtenida con la dosis de bilastina 20 mg, fue ya muy elevada, pues se supone que para que la mediana sea de 6°C, tiene que haber un número elevado de pacientes con respuesta parcial (reducción del umbral de temperatura crítica en más de 5°C respecto a la inicial) o completa (ausencia de habón a la temperatura más baja: 4°C). Y efectivamente para ambas respuestas el número de pacientes se situó en 40% y en un 35%, respectivamente (tabla AI.2).

TRATAMIENTO	RESPUESTA COMPLETA	RESPUESTA PARCIAL
	n (%)	n (%)
Placebo	1 (5%)	2 (10%)
Bilastina 20mg	7 (35%)	8 (40%)
Bilastina 40mg	11 (55%)	6 (30%)
Bilastina 80mg	12 (60%)	7 (35%)

Tabla AI.2. Número (n) o porcentaje (%) de pacientes con urticaria a frigore que mostraron respuesta COMPLETA o PARCIAL después de 7 días de tratamiento con placebo o bilastina a dosis de 20, 40 u 80 mg. Todos los valores obtenidos con las dosis de bilastina son significativamente diferentes de los obtenidos con placebo ($p < 0,0001$).

Tanto la figura AI.10 como la tabla AI.2 resumen claramente la eficacia de bilastina a las dosis ensayadas. Así, los valores estadísticos de p (probabilidad), indican que con las 3 dosis se obtienen diferencias muy significativas respecto del grupo placebo, y que el aumento de dosis conlleva una mayor eficacia tanto en términos de CTT como en número de pacientes en los que la estimulación cutánea a 4°C durante 5 min no induce respuesta alguna (respuesta completa). Con la dosis de 80 mg, el 95% de pacientes consiguen respuesta parcial o completa.

Pero bilastina también fue capaz de disminuir significativamente la intensidad del prurito valorada tras estimulación cutánea durante 5 min a 4°C (figura AI.11).

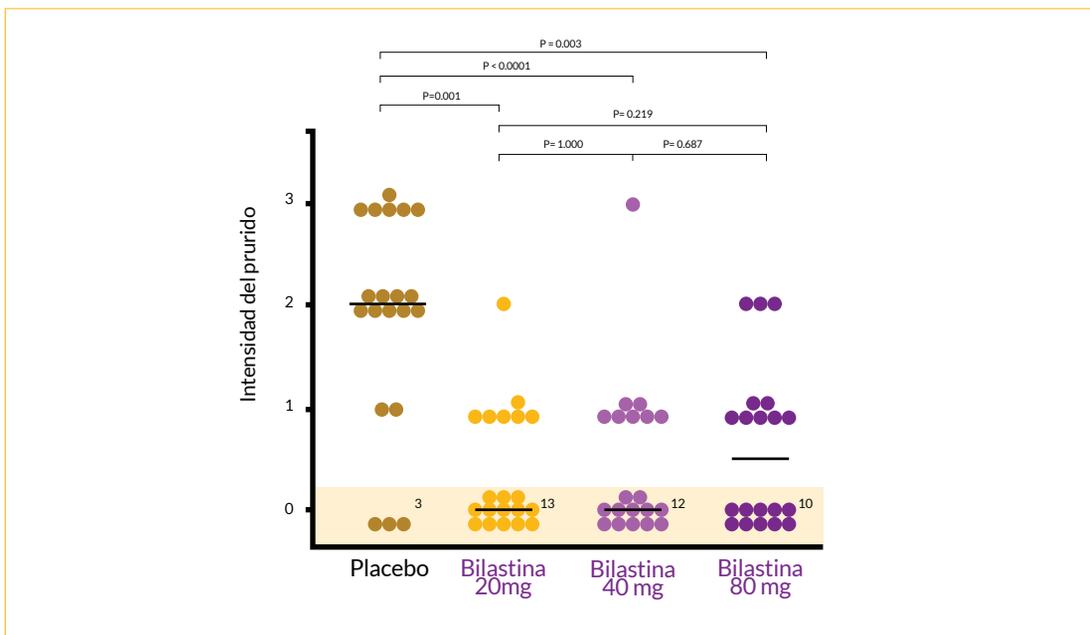


Figura AI.11. Distribución final de los valores de intensidad del prurito correspondientes a cada paciente según el tratamiento administrado. La línea horizontal corresponde al valor de la mediana y los números en la zona inferior representan el número de pacientes que no sintieron prurito. En la parte superior se indica la significación estadística.

Cuando los pacientes fueron tratados con placebo se obtuvo una mediana de 2 (intensidad moderada) con solo 3 pacientes (15%) que no sintieron prurito. El valor de la mediana se redujo hasta el valor 0 (sin prurito), cuando los mismos pacientes fueron tratados con bilastina 20 mg o 40 mg y, hasta 0,5, cuando recibieron 80 mg de bilastina. Todas las dosis redujeron significativamente la intensidad del prurito respecto al placebo, pero no se observaron diferencias significativas entre las tres dosis. Ya con la dosis terapéutica, 13 pacientes del total de 20 (65%), no sintieron prurito y solo 1 de ellos lo sintió con intensidad moderada. Bilastina, por tanto no solo redujo el umbral de temperatura crítica sino que disminuyó, espectacularmente, la sensación de prurito ya con la dosis terapéutica.

Por lo que se refiere al análisis de los mediadores, en el dializado obtenido por microdialísis cutánea de los habones, se puede observar en la figura AI.12a, que la exposición de la piel durante 5 min a 4°C, indujo una significativa liberación de histamina preformada, sobre todo durante los 20 primeros minutos, que no es

reducida significativamente cuando los pacientes son tratados con 20 u 80 mg de bilastina. Sin embargo, la cantidad de histamina de nueva síntesis analizada en el período 20-60 min después de la estimulación (figura AI.12b) sí está significativamente reducida en los pacientes tratados con ambas dosis de bilastina. La concentración de histamina se reduce hasta niveles cutáneos de no provocación.

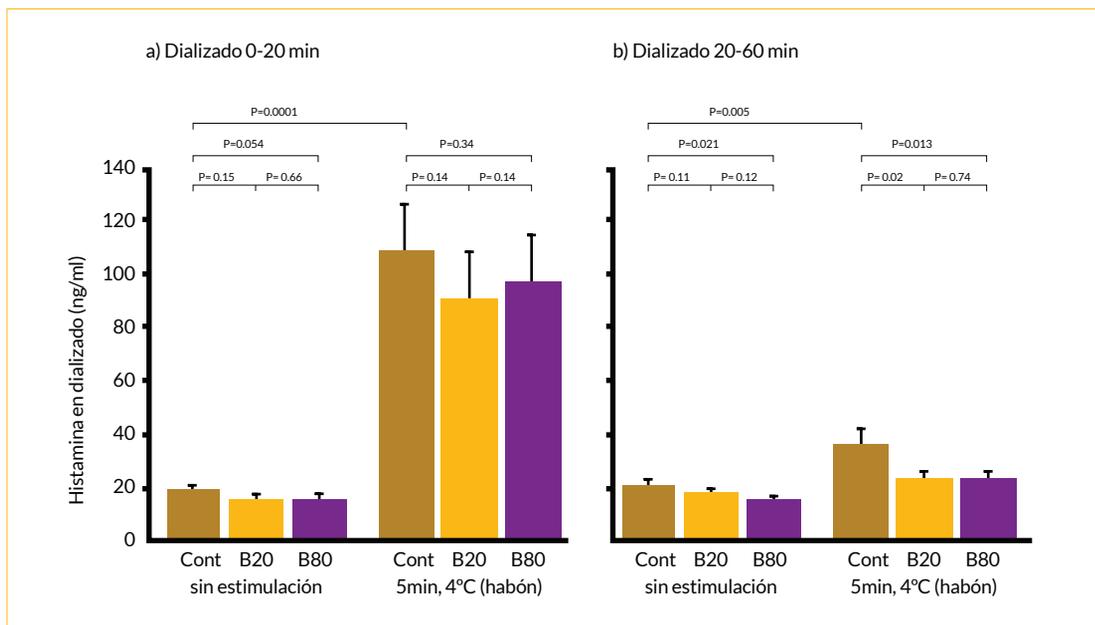


Figura AI.12. Concentración de histamina (ng/ml) en el dializado recogido en dos períodos: a) Período 0-20 min. b) Período 20-60 min. La cantidad obtenida sin estimulación representa la cantidad normal en la zona de piel (antebrazo) sometida a microdiálisis. Cuando esa piel se estimula durante 5 min a 4 °C se induce un incremento significativo ($p < 0,0001$) de histamina. Cont: Control. B 20: bilastina 20 mg. B 80: bilastina 80 mg.

La estimulación durante 5 min a 4°C también indujo un pequeño y no significativo incremento de la cantidad de IL-6, analizada en los dializados recogidos en el período de 2 a 3 h después (figura AI.13a). Por otro lado, en este mismo período, las cantidades analizadas de IL-8 sí estuvieron significativamente aumentadas ($p < 0,002$). Ambos incrementos, no se redujeron en los pacientes tratados con bilastina 20 mg. Sin embargo, se obtuvieron reducciones significativas, tanto de IL-6 ($p < 0,026$) como de IL-8 ($p < 0,004$), en los pacientes tratados con la dosis de 80 mg (figura AI.13b). Las concentraciones de TNF α no se modificaron previa estimulación durante 5 min a 4°C.

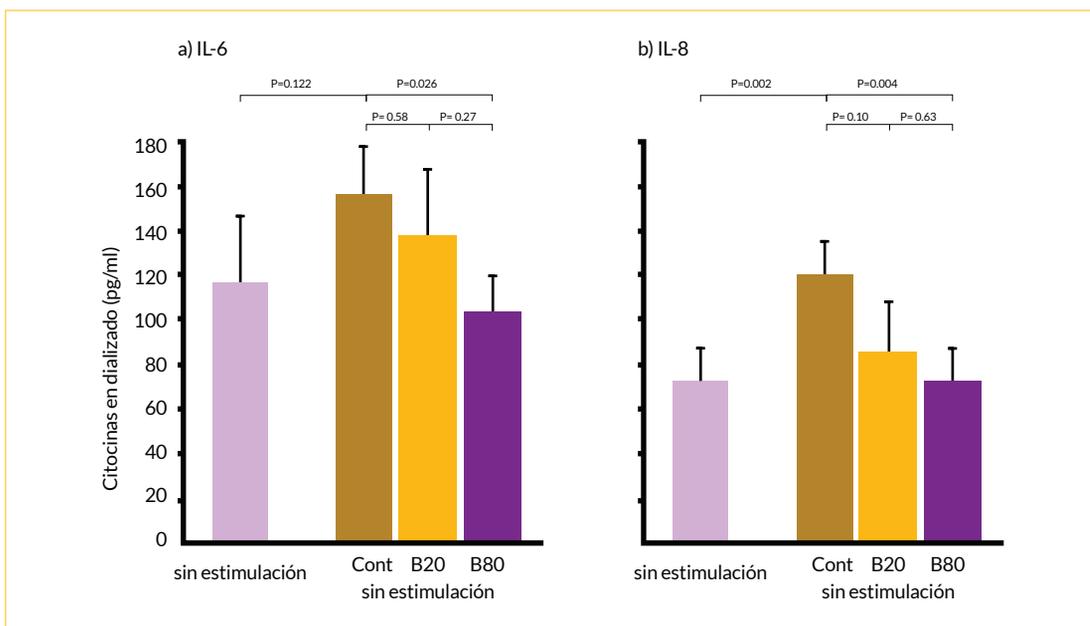


Figura AI.13. Concentración de citocinas (pg/ml) en el dializado recogido en el período 2- 3 h. a) IL-6. b) IL-8. La cantidad obtenida sin estimulación representa la cantidad normal en la zona de piel (antebrazo) sometida a microdiálisis. Cuando esa piel se estimula durante 5 min a 4 °C se induce un incremento no significativo de IL-6 y significativo ($p < 0,002$) de IL-8. Cont: Control. B 20: bilastina 20 mg. B 80: bilastina 80 mg

El hecho de que con dosis de 80 mg se haya observado una reducción significativa en las cantidades de histamina, IL-6 e IL-8, en los períodos de nueva síntesis de mediadores, sugiere un efecto antiinflamatorio, no inmediato muy importante, demostrado en un modelo de urticaria en humano. Tal hecho justificaría una mayor eficacia que la dosis estándar y la recomendación del aumento de dosis (*up-dosing*) en el tratamiento de la urticaria.

Respecto a la seguridad y tolerabilidad de bilastina indicamos que una comparación del tipo y número de acontecimientos adversos (AA) registrados en el examen de selección inicial con los notificados durante el tratamiento con bilastina 20 mg, 40 mg y 80 mg, no mostró diferencias claras relacionadas con la dosis (tabla AI.3). Incluso, a una dosis cuádruple de la dosis terapéutica estándar, bilastina en tratamiento durante 7 días, fue muy bien tolerada.

Tabla AI.3. Tipo de acontecimientos adversos (AA) referidos por los pacientes con urticaria a frigore, en el examen inicial y después de ser tratados durante 7 días con placebo o bilastina a dosis de 20, 40 y 80 mg. Ninguno de los AA fue relacionado con el tratamiento.

Tipo de acontecimiento adverso (AA)	Examen de selección inicial	Placebo	20mg	40mg	80mg
Trastornos de Reflujo	2	0	0	0	0
Cafalea	1	0	1	2	0
Fatiga	0	0	0	1	0
Dolor de estómago	0	0	2	2	1
Infecciones de vías respiratorias altas	1	0	1	0	0
Erupción	1	0	0	1	0
Mareo	2	0	0	1	0
Entreñimiento	2	0	1	0	0
Ciática	2	0	0	0	0
Bronquitis/Laringitis	0	0	0	0	3
Agitación	1	0	0	0	0
Disnea	0	1	0	0	0
TOTAL	12	1	5	7	4

AI.2. ESTUDIOS DE SEGURIDAD

AI.2.1. Estudio PET (BILA-3111/PET)

El acrónimo PET no se corresponde con el nombre de un estudio en concreto sino que se relaciona con el nombre en inglés de la técnica que se ha utilizado en este estudio clínico de bilastina: Positron Emission Tomography. La traducción al español sería tomografía por emisión de positrones, pero se ha preferido mantener el acrónimo derivado del inglés porque así se conoce en todo el mundo. Este estudio se corresponde con el de código interno **BILA-3111/PET**.

La reducción o eliminación de la mayoría de los acontecimientos adversos (AA), inducidos por los antihistamínicos de primera generación, ha sido siempre un objetivo primordial en el desarrollo de nuevos antihistamínicos. Por ello, la elevada selectividad receptorial, y la dificultad para atravesar la barrera hematoencefálica, han sido las propiedades más importantes que debían reunir los compuestos candidatos a ser considerados antihistamínicos de segunda generación o no sedantes. En este sentido, sabemos que bilastina presenta elevada selectividad por el receptor H1 de histamina y que a la dosis terapéutica, en ensayos clínicos específicos realizados en voluntarios sanos, no modifica el rendimiento psicomotor, no aumenta los efectos depresores del alcohol y del lorazepam y además, a dosis doble de la terapéutica, permite una conducción de vehículos segura, sin riesgo de que aparezcan AA relacionados con el sistema nervioso central (SNC) (ver apartado 6.3. de la monografía, páginas 62 a 67). Esta ausencia de efectos centrales en humanos, que corrobora los resultados previos

Bilastina presenta elevada selectividad por el receptor H1 de histamina y que a la dosis terapéutica, no modifica el rendimiento psicomotor, no aumenta los efectos depresores del alcohol y del lorazepam y además, a dosis doble de la terapéutica, permite una conducción de vehículos segura.

obtenidos en ensayos preclínicos realizados en animales de experimentación, sugiere que bilastina muestra dificultades para atravesar la barrera hematoencefálica, o dicho de otra manera, tiene limitado su paso a estructuras cerebrales. A esta conclusión ya se había llegado, tras la realización del estudio autorradiográfico de distribución tisular con molécula marcada ([¹⁴C]-bilastina), en el que no se apreciaban niveles radiactivos en el cerebro de las ratas (ver apartado 4.3. de la monografía, página 32).

Sabemos que la histamina se almacena principalmente en los mastocitos del tejido conjuntivo y en los basófilos de la sangre, pero también se encuentra en el cerebro, donde está irregularmente distribuida en diversos grupos de neuronas - en particular en el hipotálamo posterior -, desde donde proyectan terminaciones a la corteza cerebral y a otros territorios (figura AI.14).

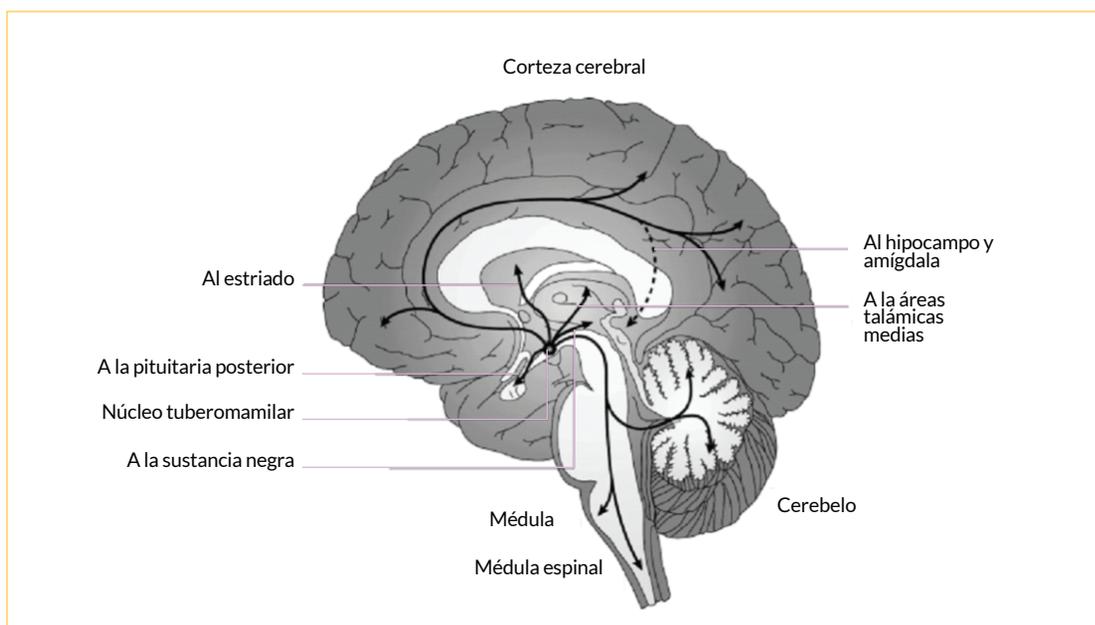


Figura AI.14. Proyecciones histaminérgicas (flechas de color negro) originadas en el núcleo hipotalámico posterior o tuberomamilar.

Son, por tanto, en estas regiones de proyección, en donde se liberará histamina, y, en consecuencia, donde habrá mayor probabilidad de encontrar receptores para que ejerza su acción. Una de las regiones de proyección más importante es la corteza

cerebral, una amplia superficie que recubre el cerebro y que anatómicamente se puede dividir en varias zonas; entre ellas: frontal, parietal, temporal, occipital y otra algo más profunda: corteza insular o ínsula. Son en estas regiones de la corteza cerebral, en donde, se ha detectado suficiente cantidad de receptores H1 de histamina. La manera o metodología en que los científicos pueden valorar esa cantidad de receptores en esas regiones de la corteza cerebral, constituye la base farmacológica del estudio "PET".

La tomografía por emisión de positrones es una técnica, in vivo, muy utilizada para diagnóstico e investigación que se basa en detectar y analizar la distribución tridimensional, en las zonas de interés, de un compuesto marcado radiactivamente y administrado por inyección intravenosa. Aplicada al objetivo del estudio con bilastina, significa que deberemos utilizar un compuesto que permita analizar en las diferentes regiones de la corteza cerebral (zonas de proyección), la cantidad existente de receptores H1 de histamina. Inevitablemente, el compuesto seleccionado para ello, deberá reunir al menos dos condiciones importantes: una, que atraviese fácilmente la barrera hematoencefálica y dos, que se fije con elevada afinidad a los receptores cuya distribución queramos valorar (H1 en este caso). Estas dos condiciones las reúne el antihistamínico de primera generación llamado doxepina. Para que este antihistamínico ofrezca al investigador señales analizables de su distribución, debe marcarse con un isótopo radiactivo de manera que el compuesto final no induzca toxicidad alguna y permanezca muy poco tiempo en el organismo. Estas características las reúne el compuesto [^{11}C]-doxepina, que inyectado intravenosamente, se une a los receptores H1 y emite señales (positrones) en las regiones en las que haya alta densidad de los mismos. Estas señales son inmediatamente detectadas por el tomógrafo, procesadas, registradas y convertidas en imágenes mediante un software especializado (figura AI.15).

El investigador por tanto, tiene una colección de imágenes coloreadas que indican la distribución regional de [^{11}C]-doxepina, pero que al final, las tiene que analizar y cuantificar, es decir, las tiene que transformar en datos numéricos que informen

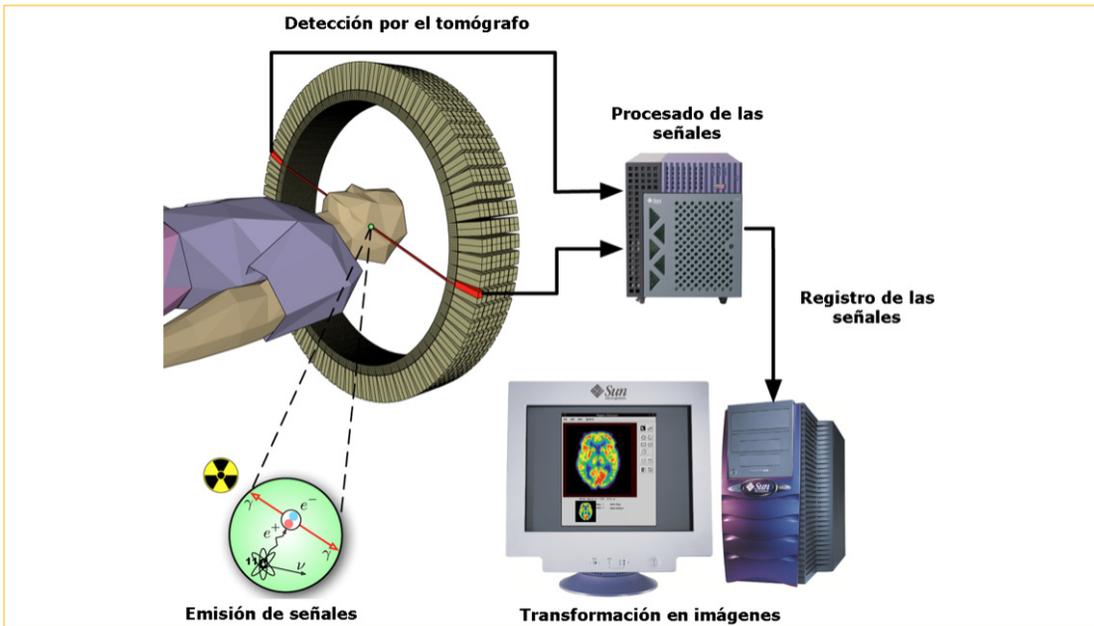


Figura AI.15. Proceso de emisión, detección y registro de señales por un tomógrafo y su posterior transformación en imágenes analizables.

de algo; en este caso, de la cantidad de receptores H1 que hay en las regiones de corteza cerebral valoradas. ¿Cómo lo hace? Solo mediante un programa informático de análisis de imágenes, para lo cual, necesita primero una imagen de una región de referencia a la que adjudicar el valor cero (0) de cantidad de receptores H1. Esta región, en el caso de los estudios PET para antihistamínicos, es el cerebelo, pues se sabe que en esta zona anatómica la densidad de receptores H1 es bajísima. Una vez fijado el valor cero de receptores H1, se puede calcular la cantidad existente en el resto de regiones donde se haya unido $[^{11}\text{C}]$ -doxepina. Esto es lo que se denomina "BP" –del inglés *Binding Potential*– que traducido al español sería lo más parecido a "densidad receptorial", entendiéndolo como la cantidad máxima de receptores H1 presentes y visualizados en una determinada región cerebral. Y este "BP" es el principal parámetro directo que puede obtenerse de un estudio PET con $[^{11}\text{C}]$ -doxepina. Las diferencias de los valores de "BP" obtenidos previo tratamiento oral con placebo ("BP" máximo) o con un antihistamínico serán una excelente aproximación para conocer la cantidad de receptores H1 que ocupe el antihistamínico objeto de tratamiento.

El estudio PET de bilastina (**BILA-3111/PET**) es un estudio cruzado y doble ciego cuyo objetivo fue establecer el grado de ocupación (“RO”, del inglés *Receptor Occupancy*) de los receptores cerebrales H1 de histamina, tras administración oral de bilastina, hidroxizina y placebo, en dosis únicas, a 12 voluntarios sanos. Tras la aceptación de los procedimientos del estudio y la firma del consentimiento informado, los sujetos se distribuyeron al azar y recibieron secuencialmente -con una semana de período de lavado- bilastina (1 comprimido de BILAXTEN® 20 mg), hidroxizina (1 comprimido de ATARAX® 25 mg) y placebo. Todos los comprimidos estaban introducidos en cápsulas idénticas para garantizar el doble ciego [11]

Transcurridos 60 minutos desde la administración oral del tratamiento, se inyectó a cada sujeto el radioligando [¹¹C]-doxepina, de forma que no se superara la cantidad de 8 mCi por sujeto. Inmediatamente después los sujetos fueron sometidos durante 90 minutos a la técnica PET tal y como se ha descrito en párrafos anteriores. Ver diseño experimental en la figura AI.16.

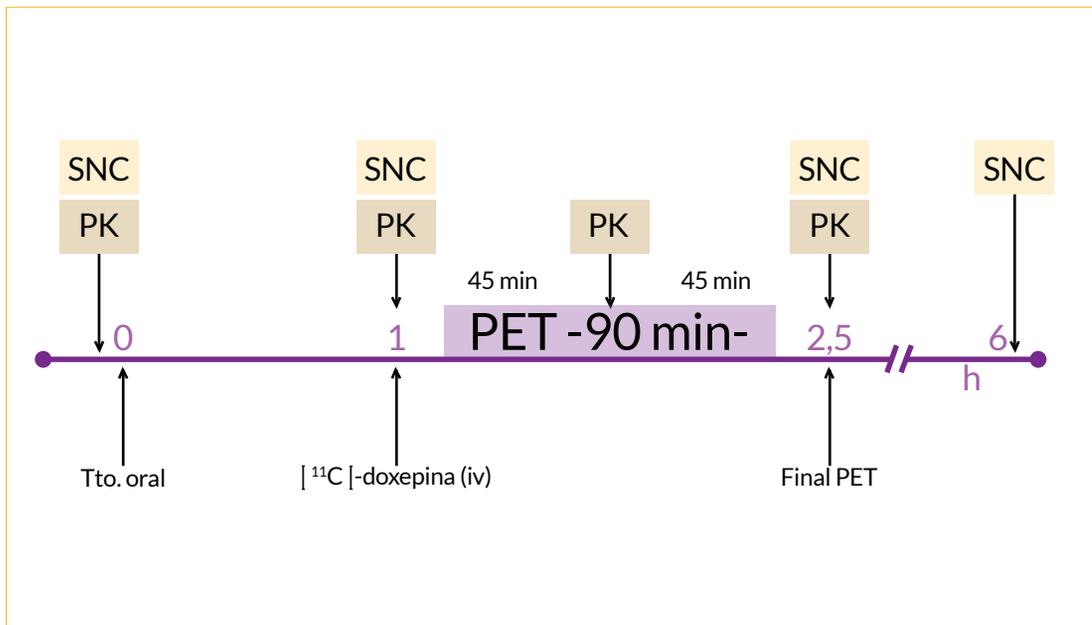


Figura AI.16. Esquema del diseño del estudio BILA-3111/PET. Se indican los tiempos en los que se valoran los cuestionarios y test del sistema nervioso central (SNC), los niveles plasmáticos de bilastina (PK) y la duración del PET.

El número de receptores ocupados por bilastina e hidroxizina, expresado en porcentaje (“RO”, %), constituyó la variable principal del ensayo y al ser dos antihistamínicos pertenecientes a distintas generaciones, deberíamos encontrar diferencias estadísticamente significativas entre los porcentajes de ocupación. Hidroxizina, por tanto sirve como control positivo que valida el ensayo y como antihistamínico patrón de los de 1a generación que, al ser sedante, debería ocupar un porcentaje de receptores suficientes y compatibles con tal clasificación. Se valoró la ocupación en 5 regiones de la corteza cerebral: frontal, occipital, parietal, temporal e ínsula. El valor medio de todas ellas constituye la ocupación que se denomina “Total” y es una buena estimación de la “ocupación cerebral” de ambos antihistamínicos. Pero a los sujetos, además de introducirlos en el tomógrafo para registrar las señales emitidas por [¹¹C]-doxepina, también se les sometió, a los tiempos señalados en la figura A1.16, a unas pruebas – subjetivas y objetivas - relacionadas con el sistema nervioso central (SNC). Así, justo antes del tratamiento (0 h, valor basal), antes de la inyección de [¹¹C]- doxepina (1 h), al final del registro PET (2,5 h) y 6 h después del tratamiento, todos los sujetos valoraron subjetivamente, mediante escala analógica visual (de 0 a 100 mm), su grado de sedación y adormecimiento y objetivamente, mediante una prueba específica, el rendimiento psicomotor. Con estas pruebas se pretendió comprobar si el grado de afectación del SNC observado con bilastina e hidroxizina, si lo hubiere, podría relacionarse con el dato de ocupación receptorial. No obstante, para valorar el grado de afectación de un antihistamínico sobre el SNC, se exigen otro tipo de protocolos más específicos. Las pruebas del SNC, realizadas en este ensayo son más bien un intento de rentabilizar al máximo tanto a los sujetos como los datos que se pudieran obtener.

Las pruebas del SNC, junto con la determinación de los niveles plasmáticos de bilastina (PK) a los tiempos señalados en la figura A1.16, constituyeron las variables secundarias del ensayo. La valoración de los niveles de bilastina pretendieron solo confirmar que el registro PET se realizó en condiciones de máxima exposición a bilastina, es decir en niveles próximos a su concentración plasmática máxima (C_{max}). En ningún caso fue objetivo de este estudio el calcular

parámetros farmacocinéticos relevantes. También, y como complemento final, se anotaron cuantos efectos adversos refirieron los voluntarios hasta 12 horas después del tratamiento.

Ya se ha comentado anteriormente que el parámetro “RO” es un parámetro que se calcula a partir de los valores primarios de “BP” (cantidad máxima de receptores H1 presentes y visualizados) calculados en una determinada región cerebral y comparados cuando al sujeto se le administra placebo o tratamiento antihistamínico. La relación exacta entre “BP” y “RO” se expresa con la siguiente fórmula:

$$RO (\%) = 100 \times [(BP_{\text{placebo}} - BP_{\text{tratamiento}}) / BP_{\text{placebo}}]$$

Los valores de “BP” obtenidos en este estudio se presentan en la tabla AI.4.

Tabla AI.4. Valores de “BP” (cantidad máxima de receptores H1 marcados con [¹¹C]- doxepina) obtenidos en cada región de corteza cerebral analizada según se hayan tratado los sujetos con placebo, bilastina 20 mg o hidroxizina 25 mg. Los datos están expresados en media ± desviación estándar (n=12 sujetos). Los datos de la fila TOTAL se corresponden con el valor medio de las 5 cortezas.

CORTEZA CEREBRAL	PLACEBO	BILASTINA 20mg	HIDROXIZINA 25mg
FRONTAL	0,278 ± 0,091	0,276 ± 0,075	0,122 ± 0,067
OCCIPITAL	0,177 ± 0,070	0,192 ± 0,078	0,088 ± 0,063
PARIETAL	0,273 ± 0,091	0,286 ± 0,088	0,141 ± 0,063
TEMPORAL	0,214 ± 0,085	0,208 ± 0,068	0,094 ± 0,069
INSULA	0,338 ± 0,091	0,339 ± 0,070	0,205 ± 0,086
TOTAL	0,256 ± 0,081	0,260 ± 0,072	0,130 ± 0,067
vs. Placebo	-	NS	p<0,01
vs. Hidroxizina	p<0,01	p<0,01	-

Si nos fijamos en la fila “TOTAL”, observamos, por un lado que los valores de “BP” obtenidos tras tratamiento con bilastina 20 mg no son significativamente diferentes de los obtenidos tras la administración de placebo. Esto significa que [¹¹C]-doxepina ha marcado el mismo número de receptores H1 cerebrales en ambos grupos de tratamiento. Por otro lado, los valores de “BP” obtenidos tras tratamiento con hidroxizina 25 mg, son significativamente diferentes, de los obtenidos tras la administración de placebo o bilastina 20 mg. Esto significa que [¹¹C]-doxepina ha marcado un número significativamente menor de receptores H1 cerebrales en los sujetos tratados con hidroxizina 25 mg.

Los valores de la tabla anterior pueden representarse para facilitar su visión en la siguiente figura AI.17.

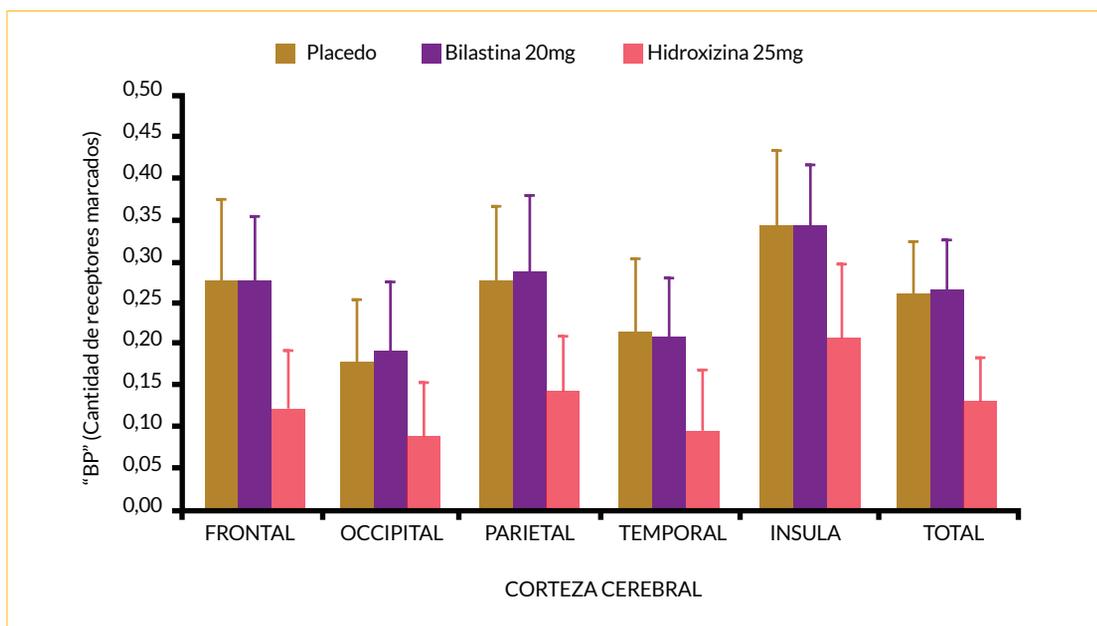


Figura AI.17. Representación gráfica de los valores de “BP” (cantidad máxima de receptores H1 marcados con [¹¹C]-doxepina) obtenidos en cada región de corteza cerebral analizada según se hayan tratado los sujetos con placebo, bilastina 20 mg o hidroxizina 25 mg. Los datos están expresados en media ± desviación estándar (n=12 sujetos). Los datos de la fila TOTAL se corresponden con el valor medio de las 5 regiones de corteza.

Una imagen más real a lo que queremos indicar se puede apreciar en la figura AI.18.

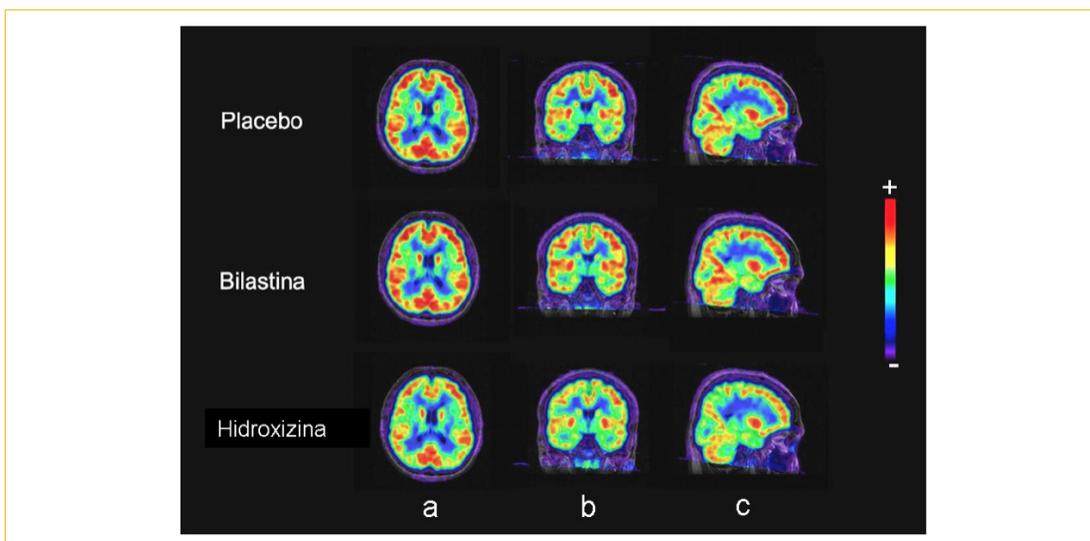


Figura AI.18. Imágenes representativas del estudio BILA-3111/PET. La serie a) corresponde con un plano horizontal. La serie b) con un plano coronal y la serie c) con un plano sagital. Las zonas de mayor cantidad de receptores H1 marcados con [¹¹C]-doxepina se corresponden con el color rojo (+).

Comparando los valores de “BP” del placebo y los antihistamínicos administrados y, según la fórmula indicada anteriormente, se puede calcular el nivel de ocupación receptorial para bilastina e hidroxizina. Aplicándola, se obtuvieron los valores reflejados en la tabla AI.5.

Tabla AI.5. Valores de ocupación receptorial (“R0”) (cantidad de receptores H1 ocupados) obtenidos en cada región de corteza cerebral analizada según se hayan tratado los sujetos con bilastina 20 mg o hidroxizina 25 mg. Los datos, en porcentajes, están expresados en media ± desviación estándar (n=12 sujetos). Los datos de la fila TOTAL se corresponden con el valor medio de las 5 regiones de corteza.

CORTEZA CEREBRAL	BILASTINA 20mg		HIDROXIZINA 25mg	
FRONTAL	-2,41	± 20,97	58,91	± 13,37
OCCIPITAL	-8,07	± 19,60	56,96	± 21,95
PARIETAL	-7,17	± 20,74	49,93	± 12,29
TEMPORAL	0,38	± 12,61	62,83	± 20,60
INSULA	-2,32	± 11,83	41,12	± 11,10
TOTAL	-3,92	± 14,39	53,95	± 14,13

Los valores de la tabla anterior pueden representarse para facilitar su visión en la siguiente figura AI.19.

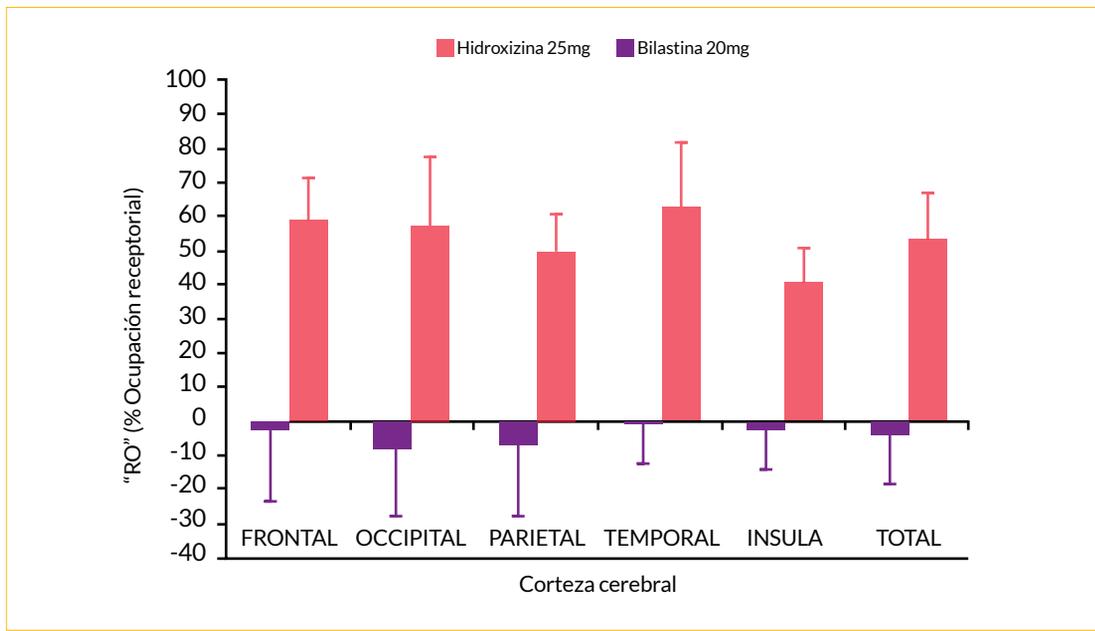


Figura AI.19. Representación gráfica de los valores de “RO” (cantidad de receptores H1 ocupados) obtenidos en cada región de corteza cerebral analizada según se hayan tratado los sujetos con bilastina 20 mg o hidroxizina 25 mg. Los datos están expresados en media \pm desviación estándar (n=12 sujetos). Los datos de la fila TOTAL se corresponden con el valor medio de las 5 regiones de corteza.

Los datos de la tabla AI.5, que se representan en la figura AI.19, indican claramente que cuando se administra hidroxizina a 25 mg, se ocupan una media de un 54% de receptores H1 cerebrales. Pero ¿qué significa que tras la administración de bilastina 20 mg, se ocupen el -4% de receptores H1 cerebrales? Significa que bilastina se ha comportado como un placebo, es decir que no llegan cantidades suficientes de bilastina al cerebro como para ocupar receptores H1, o lo que lo mismo, su ocupación (“RO” %) es del 0%. Pero en ciencia, cualquier valor calculado por una fórmula matemática tiene un intervalo (\pm) que representa más fielmente lo que sucede en la muestra utilizada en el ensayo y por ello, alrededor del valor cero también existen valores negativos.

En cuanto a las pruebas subjetivas y objetivas del SNC, valoradas a los tiempos que aparecen en el esquema del diseño del estudio (figura AI.16), indicamos que hidroxizina a 25 mg, no afectó significativamente a ninguna de ellas, por lo que no se pudo comprobar sus efectos centrales a pesar del alto nivel de ocupación receptorial. No obstante, ya se había adelantado en párrafos anteriores, que el diseño de este estudio no era el más adecuado para comprobar la relación: grado de ocupación receptorial y efectos centrales.

Finalmente, señalamos que los niveles plasmáticos de bilastina, determinados en los tiempos coincidentes con el registro de las imágenes PET (figura AI.16), se correspondieron con los de máxima exposición posible de bilastina, cumpliéndose el objetivo por el que se decidió incluir dichas determinaciones, como variable secundaria, en el protocolo del estudio.

En resumen, hidroxizina, administrada oralmente a 25 mg, atraviesa la barrera hematoencefálica y ocupa una media del 54% de los receptores H1 cerebrales, mientras que bilastina, administrada oralmente a 20 mg, no atraviesa la barrera hematoencefálica y por tanto no ocupa ningún receptor H1 cerebral. Su ocupación receptorial es próxima al valor 0%. Con este estudio, se confirma irrefutablemente, que a nivel del SNC, bilastina 20 mg se comporta como placebo demostrando que es un antihistamínico que no llega al cerebro.

Bilastina administrada oralmente a 20 mg, no atraviesa la barrera hematoencefálica y por tanto no ocupa ningún receptor H1 cerebral. Su ocupación receptorial es próxima al valor 0%.

Numerosos estudios indican que la mayor parte de los antihistamínicos de segunda generación son sustratos de la glicoproteína-P (P-gp), un transportador de membrana colocado estratégicamente en células intestinales, en hepatocitos, en células renales y en la barrera hematoencefálica, con un papel muy importante en la absorción, en la distribución y en la eliminación de los antihistamínicos [12,13]. Las interacciones farmacológicas que presenta bilastina con eritromicina, ketoconazol y diltiazem, descritas en el apartado 4.7 de la monografía (páginas 35 a 38), son consideradas P-gp dependientes, pues los tres compuestos son inhibidores de la P-gp. Este hecho confirma que bilastina también es un sustrato de la P-gp, resultado que ya había sido obtenido en experiencias previas in vitro [14]. La ausencia de efectos centrales es una clara diferencia entre los antihistamínicos de primera y segunda generación y, puesto que la presencia celular de la P-gp, promueve la eliminación de los fármacos en general, su expresión en la barrera hematoencefálica (parte apical de las células endoteliales) favorece la eliminación de sustancias dañinas o potencialmente peligrosas - endógenas o exógenas - para el cerebro [15,16]. Actualmente, está comprobado y aceptado que los antihistamínicos de segunda generación (bilastina incluida), tienen restringido su paso al cerebro precisamente porque al unirse a la P-gp se pone en marcha el mecanismo de eliminación citado [17,18,19,20].

AI.2.2. Estudio BISCAT (BILA-3514/SCA)

Además de la eficacia, existen otras propiedades muy importantes que deben considerarse a la hora de seleccionar racionalmente un antihistamínico para tratar la rinoconjuntivitis alérgica o urticaria. Más aún, si el paciente tiene una profesión en la que necesariamente tiene que conducir un vehículo - coche, camión, tren, avión - o manejar maquinaria variada que lleva un mayor riesgo de accidentes si están mermadas las propiedades psicomotoras, cognitivas o de alerta. Bilastina, como ha quedado claro en esta monografía, se absorbe rápidamente, se une y bloquea selectivamente a los receptores H1 de histamina, no se metaboliza y no interacciona con el sistema CYP450 y además es un sustrato de la P-gp, circunstancia que limita su entrada al sistema nervioso central. Así, se ha

confirmado con el estudio PET expuesto en páginas anteriores, que concluyó que la ocupación de receptores H1 centrales tras la administración de bilastina 20 mg es próxima a cero, lo que le confiere una característica de antihistamínico que no penetra en el cerebro y verdaderamente no-sedante (figura AI.20.)

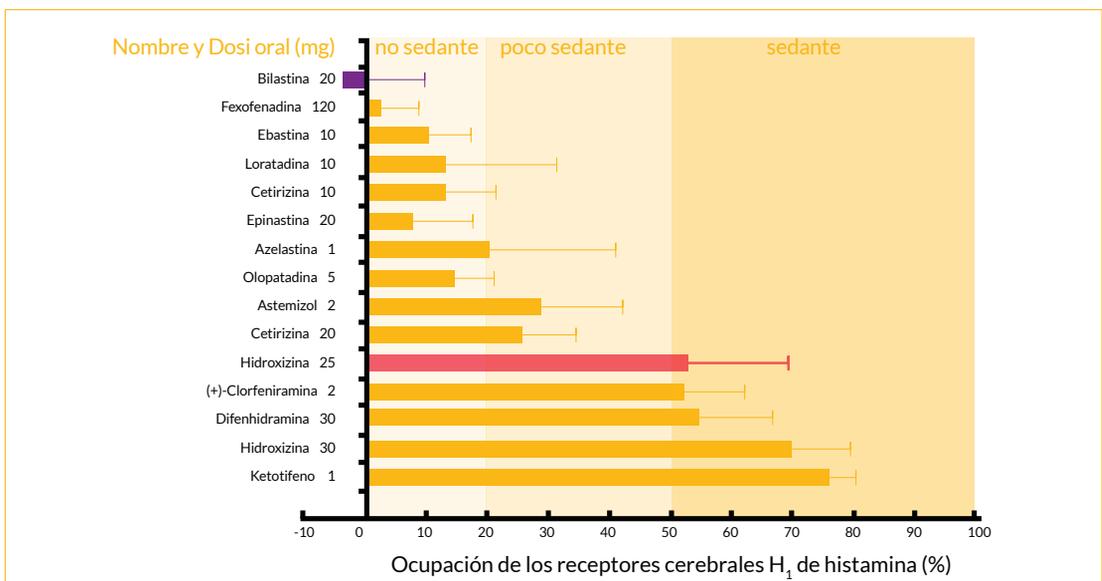


Figura AI.20. Representación gráfica de los valores de “RO” (cantidad de receptores cerebrales H1 ocupados) para una serie de antihistamínicos de primera y segunda generación administrados por vía oral. Obsérvese que bilastina tiene la menor ocupación registrada (-3,92%).

En el apartado 6.3. de la monografía (páginas 62 a 67), ya queda reflejada la magnífica seguridad central de bilastina, pues a dosis terapéuticas no potencia los efectos depresores del alcohol ni de lorazepam y a dosis doble (40 mg), no afecta al rendimiento psicomotor ni a la capacidad de conducción. Todas estas características confieren a bilastina un balance beneficio-riesgo óptimo para que pueda ser considerado como un antihistamínico de elección para conductores contribuyendo a la prevención de accidentes de tráfico [21].

Pero bilastina podría ser también recomendado para su utilización en pilotos de aviones y personal de vuelo que necesitan ser tratados de su rinoconjuntivitis alérgica o urticaria, máxime cuando necesitan mantener un estado de alerta y vigilancia máximas en condiciones monótonas al mismo tiempo que deben realizar tareas psicomotoras complejas [22].

Los pilotos diagnosticados de enfermedades alérgicas del tracto respiratorio superior, no controladas, no son autorizados a volar ya que los cambios de presión ambiental pueden agravar sus síntomas. Por otro lado, algunos antihistamínicos utilizados para su tratamiento, pueden afectar a sus habilidades psicomotoras y cognitivas, y por tanto a la seguridad del vuelo. Actualmente, los antihistamínicos permitidos para el personal de vuelo y pilotos son fexofenadina, loratadina y desloratadina. Los tres han demostrado que no deterioran las capacidades de sujetos sometidos a varios tests de alerta y vigilancia en condiciones simuladas de presión de cabina [23,24,25].

Bilastina como ha quedado claro en esta monografía se absorbe rápidamente, se une y bloquea selectivamente a los receptores H1 de histamina, no se metaboliza y no interacciona con el sistema CYP450 y además es un sustrato de la P- gp, circunstancia que limita su entrada al sistema nervioso central.

El acrónimo BISCAT se corresponde con el estudio *Bilastine In Simulated Cabine Altitude Tests*, o lo que es lo mismo, un estudio clínico en el que se han valorado los efectos de una dosis única de Bilastina 20 mg sobre las habilidades requeridas para pilotar valoradas en voluntarios sanos en condiciones de presión de cabina simulada (figura AI.21).



Figura AI.21. Fotografías reales de la cabina en donde se simulan las condiciones hipobáricas y en donde se observan los voluntarios durante la realización de los tests de vigilancia, alerta y multitarea. Imágenes cedidas por el Instituto TNO (Soesterberg, Holanda).

Es un estudio clínico cruzado y doble ciego, en el que voluntarios sanos de edad de 18 a 45 años, son seleccionados previo entrenamiento con los test hasta que el monitor comprueba que los entienden y los ejecutan correctamente [26]. Después, los voluntarios deben familiarizarse con las condiciones de la cámara hipobárica (presión ambiental 72,5 kPa, equivalente a volar a una altitud de unos 8.000 pies) y tener ECG y saturación de oxígeno en sangre, dentro de los límites de normalidad establecidos. Los 24 sujetos seleccionados, recibieron aleatoriamente una sola dosis oral de 20 mg de bilastina, 50 mg de hidroxizina (control positivo) o de placebo, siendo el período de lavado farmacológico de 7 días.

Los niveles de alerta y el rendimiento, se evaluaron antes (basal) de recibir la dosis de antihistamínico o placebo, así como en diferentes momentos tras su administración, en concreto a 1, 2, 3, 5 y 6 h después. Se sometieron a pruebas objetivas (vigilancia, alineamiento, tareas complejas) y a pruebas subjetivas, todas ellas diseñadas para evaluar las tareas específicas de las tripulaciones aéreas y llevadas a cabo en las condiciones hipobáricas, como las descritas anteriormente. Así, cada voluntario fue sometido a los siguientes test: Vigilance and Tracking (VigiTrack). Test de vigilancia y alineamiento. Mediante el control con un mando, y durante una duración total de 10 min, los voluntarios tratan de mantener alineados o coincidentes dos círculos: uno rojo, fijo en el centro de la pantalla del ordenador y otro, azul, que se mueve libremente. Al mismo tiempo, deben pulsar un botón en el mando cada vez que un cuadrado negro situado en el centro del círculo rojo, se convierte, a intervalos de tiempo aleatorios, en un hexágono también negro (figura AI.22). Se valoran la media cuadrática de los errores de alineación (RMS, del inglés Root Mean Square), los porcentajes de omisiones de pulsado y el número de reacciones falsas.

Se valoran la media cuadrática de los errores de alineación, número de reacciones falsas, número de omisiones, etc.

The *Stanford Sleepiness Scale*. La escala de somnolencia de Stanford valora subjetivamente el grado de somnolencia de cualquier individuo (tabla AI.6). En el estudio, se valoró inmediatamente antes de la realización del VigTrack.

Tabla AI.6. Escala de somnolencia de Stanford. Traducida de la referencia [27].

Puntuación	Estado del sujeto
1	Se encuentra activo, con vitalidad, alerta y totalmente despierto
2	Funciona a un alto nivel pero no al máximo
3	Se encuentra relajado. Despierto pero no totalmente alerta. Capaz de responder
4	Un poco confundido. No al máximo nivel. Decaído
5	Confundido. Comenzando a perder interés en permanecer despierto. Lentitud
6	Somnoliento. Prefiere estirarse. Lucha en contra del sueño. Aturdido
7	Casi dormido. El inicio del sueño es inminente. Pierde interés por permanecer despierto

En los test de vigilancia y alineamiento (VigiTrack), bilastina 20 mg se comportó de forma similar al placebo en todos los parámetros valorados: media cuadrática de los errores de alineación, porcentajes de omisiones de pulsado y número de reacciones falsas. Por el contrario, hidroxizina 50 mg, mostró diferencias significativas frente a placebo, en todos ellos y desde las 2 h después del tratamiento (figura AI.24).

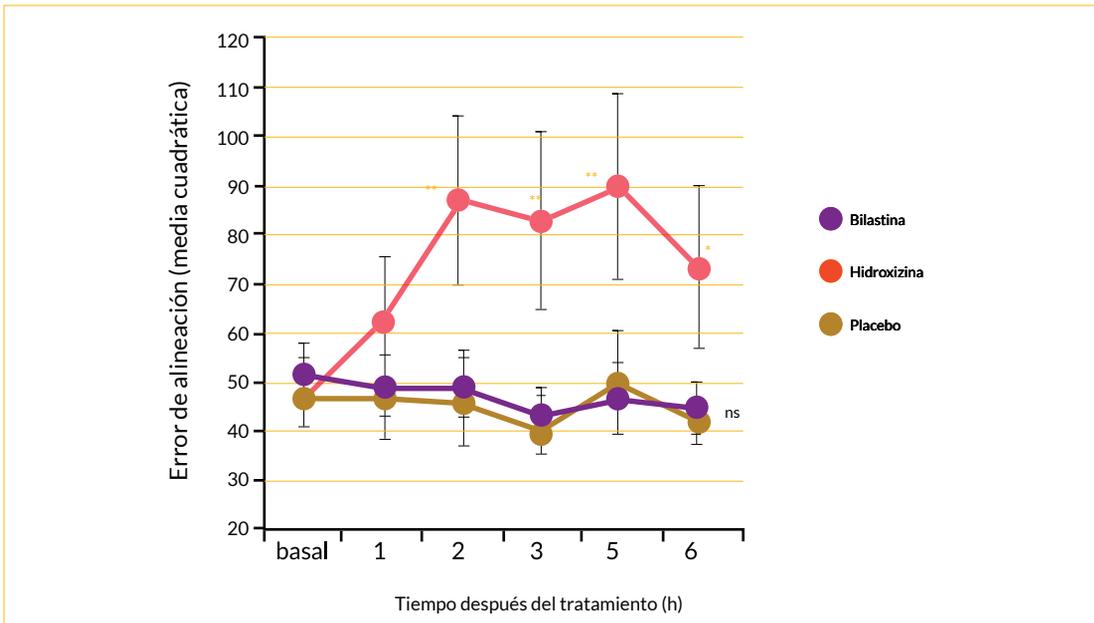


Figura AI.24. VigiTrack. Errores de alineación expresados como media cuadrática obtenidos con bilastina 20 mg, hidroxizina 50 mg y placebo hasta 6 h después del tratamiento. ns: no significativo; *: $p < 0,05$; **: $p < 0,001$.

Similar perfil de comportamiento fue observado en el *Multi Attribute Task Battery*, aunque a las 6 h hidroxizina no mostró diferencias significativas frente a placebo (figura AI.25).

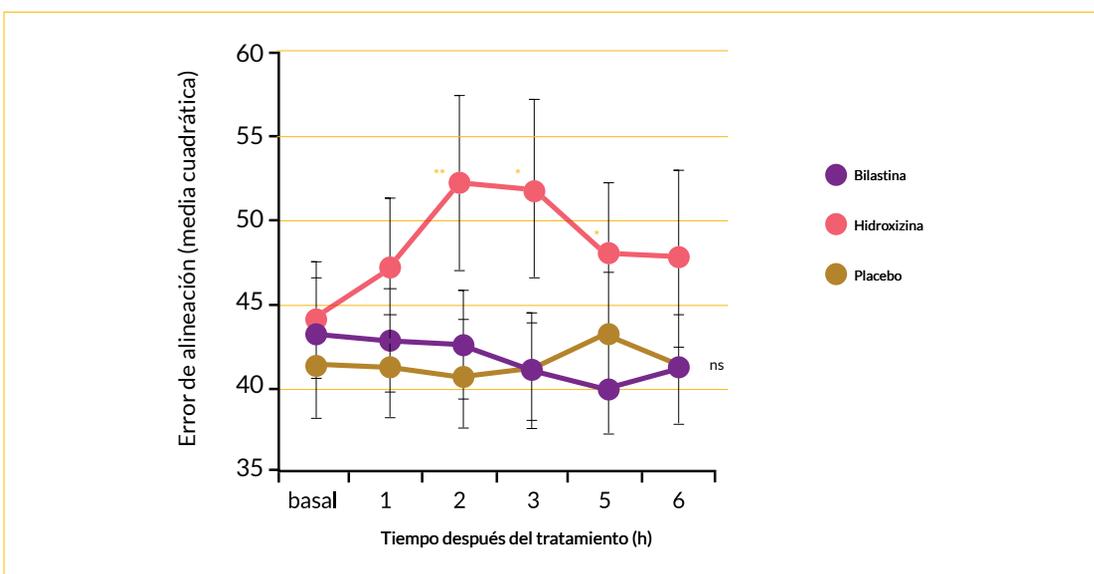


Figura AI.25. Multi Attribute Task Battery (MAT). Errores de alineación expresados como media cuadrática obtenidos con bilastina 20 mg, hidroxizina 50 mg y placebo hasta 6 h después del tratamiento. ns: no significativo; *: $p < 0,05$; **: $p < 0,01$.

Durante las 6 h de tratamiento, el perfil de somnolencia valorada por la escala de Stanford y correspondiente a bilastina, no fue significativamente diferente al del placebo. Sin embargo, el tratamiento con hidroxizina indujo un incremento de somnolencia significativo durante las 6 h de tratamiento, alcanzado un máximo valor superior a 5 a las 2 h (figura AI.26).

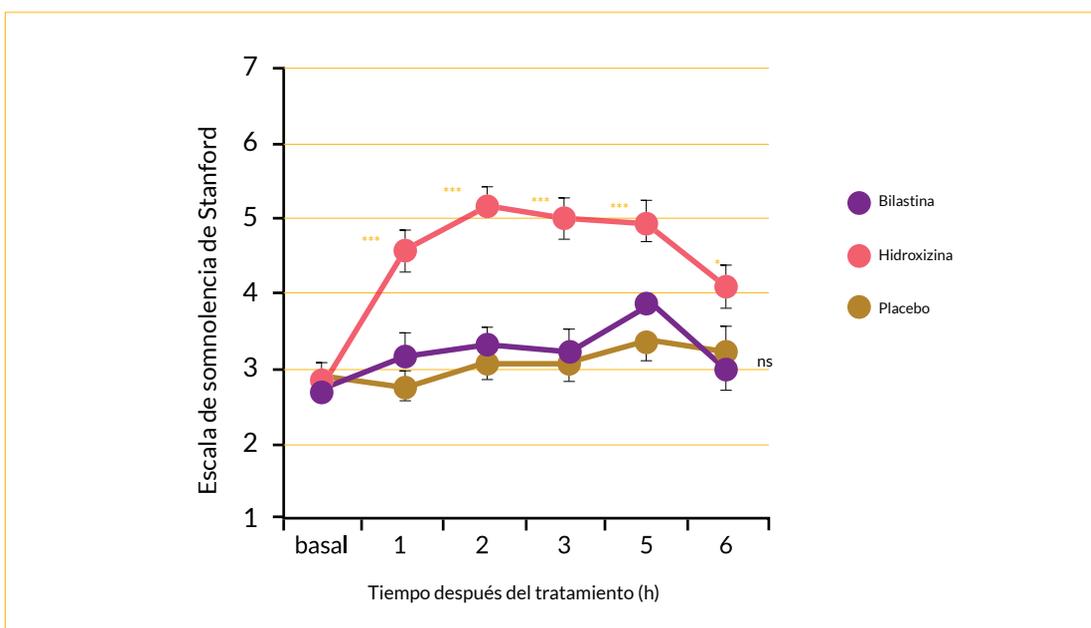


Figura AI.26. Escala de somnolencia de Stanford. Valores medios obtenidos con bilastina 20 mg, hidroxizina 50 mg y placebo hasta 6 h después del tratamiento. ns: no significativo; *: $p < 0,05$; ***: $p < 0,001$;

CONCLUSIONES

Bilastina 20 mg presenta una mayor capacidad que desloratadina y rupatadina para inhibir la respuesta (habón, eritema y prurito) inducida por inyección intradérmica de histamina. Además, presenta un inicio de acción más rápido y duración de 24 h.

Bilastina 20 mg disminuye los umbrales de temperatura crítica en pacientes con urticaria por frío, siendo más eficaz cuando se aumenta hasta 4 veces (*up-dosing*) la dosis terapéutica. Igualmente, a 20 mg reduce la intensidad del prurito asociado a la urticaria, y la concentración de histamina (de nueva síntesis) recogida 20-60 min después de la estimulación por frío. Cuando se aumenta hasta 4 veces la dosis terapéutica, se observa reducción no solo de la cantidad de histamina en el mismo período, sino también de la concentración e IL-6 e IL-8 en el período 2-3h, sugiriendo propiedades antiinflamatorias adicionales que justificarían la recomendación de las guías europeas de tratamiento. Además el aumento de la dosis de bilastina hasta 4 veces, es compatible con un excelente perfil de seguridad, sin aumento de los efectos adversos referidos por los pacientes tras 7 días de tratamiento.

Bilastina 20 mg no atraviesa la barrera hematoencefálica y por tanto no ocupa ningún receptor H1 cerebral. Con este estudio se confirma irrefutablemente que a nivel del sistema nervioso central, bilastina 20 mg se comporta como placebo.

Bilastina 20 mg no modifica las pruebas de atención, vigilancia y concentración valoradas mediante test específicos en cabina hipobárica, relacionados con las tareas y habilidades que habitualmente deben realizar los pilotos aéreos. Al mismo tiempo y durante las 6 h después del tratamiento, no induce somnolencia, sugiriendo que puede ser considerado como un antihistamínico seguro para tratar la rinoconjuntivitis alérgica y la urticaria en este tipo de profesionales.

REFERENCIAS

1. Du Buske LM. Clinical comparison of histamine H1-receptor antagonist drugs. *J Allergy Clin Immunol.* 1996;98(6 Pt 3):S307-S318
2. Church MK. Comparative inhibition by bilastine and cetirizine of histamine-induced wheal and flare responses in humans. *Inflamm Res.* 2011;60(12):1107-1112
3. Magerl M, Pisarevskaja D, Staubach P, Martus P, Church MK, Maurer M. Critical temperature threshold measurement for cold urticaria: a randomized controlled trial of H1 -antihistamine dose escalation. *Br J Dermatol.* 2012;166(5):1095-9
4. Mlynek A, Magerl M, Siebenhaar F, Weller K, Vieira Dos Santos R, Zuberbier T, Zalewska-Janowska A, Maurer M. Results and relevance of critical temperature threshold testing in patients with acquired cold urticaria. *Br J Dermatol.* 2010;162(1):198-200
5. Krause K, Zuberbier T, Maurer M. Modern approaches to the diagnosis and treatment of cold contact urticaria. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2010;10(4):243-249
6. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, Bindslev-Jensen C, Brzoza Z, Canonica GW, Church MK, Ensina LF, Gimenez-Arnau A, Godse K, Gonçalo M, Grattan C, Hébert J, Hide M, Kaplan A, Kapp A, Abdul Latiff AH, Mathelier-Fusade P, Metz M, Saini SS, Sánchez-Borges M, Schmid-Grendelmeier P, Simons FE, Staubach P, Sussman G, Toubi E, Vena GA, Wedi B, Zhu XJ, Nast A, Maurer M. Methods report on the development of the 2013 revision and update of the EAACI/GA2 LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria. *Allergy.* 2014;69(7):e1-29
7. Maspero J, Cabrera H, Arduoso L, De Gennaro M, Fernández Bussy R, Galimany J, Galimberti D, Label M, La Forgia M, Medina I, Neffen H, Troielli P. [Argentine guidelines for urticaria and angioedema]. *Medicina (B Aires).* 2014;74 Suppl 1:1-53
8. Larenas-Linnemann D, Medina-Ávalos MA, Ortega-Martell JA, Beirana-Palencia AM, Rojo-Gutiérrez MI, Morales-Sánchez MA, Solorio-Gómez H, Alonzo-Romero Pareyón ML, Vargas-Correa JB, Baez-Loyola C, Blancas-Espinosa R, Esquer-Flores J, Gómez-Vera J, Guzmán-Perea MG, Macías-Weinmann A, Maldonado-García CA, Martínez-Villarreal JD, Matta-Campos JJ, Medina-Segura E, Del Río-Navarro B, Salgado-Gama JI, Stone-Aguilar H, Sienna-Monge JJ, González-Díaz SN, Mendoza-López E, Amaya-Guerra M, Lemini-López A, Blanco-Montero A, Chavarría-Jiménez MT, Guerrero-Michaus MG,

Martínez-Pérez A, Ramírez-Segura RI, Montes-Narváez G, Olvera- Salinas J, Rosas-Sumano AB. [Mexican guidelines on the diagnosis and treatment of urticaria]. *Rev Alerg Mex.* 2014;61 Suppl 2:S118-193.

9 . Powell RJ, Leech SC, Till S, Huber PA, Nasser SM, Clark AT. BSACI guideline for the management of chronic urticaria and angioedema. *Clin Exp Allergy.* 2015 Mar;45(3):547-565.

10 . Krause K, Spohr A, Zuberbier T, Church MK, Maurer M. Up-dosing with bilastine results in improved effectiveness in cold contact urticaria. *Allergy.* 2013;68(7):921-928

11. Farré M, Pérez-Mañá C, Papaseit E, Menoyo E, Perez M, Martin S, Bullich S, Rojas S, Herance JR, Trampal C, Labeaga L, Valiente R. Bilastine vs. hydroxyzine: occupation of brain histamine H1 -receptors evaluated by positron emission tomography in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol.* 2014;78(5):970-980

12. Sakugawa T, Miura M, Hokama N, Suzuki T, Tateishi T, Uno T. Enantioselective disposition of fexofenadine with the P-glycoprotein inhibitor verapamil. *Br J Clin Pharmacol.* 2009;67(5):535-540

13 . Kim KA, Park JY. Effect of metronidazole on the pharmacokinetics of fexofenadine, a P-glycoprotein substrate, in healthy male volunteers. *Eur J Clin Pharmacol.* 2010;66(7):721-725

14. Lucero ML, Gonzalo A, Ganza A, Leal N, Soengas I, Iloja E, Gedey S, Jahic M, Bednarczyk D. Interactions of bilastine, a new oral H1 antihistamine, with human transporter systems. *Drug Chem Toxicol.* 2012;35 Suppl 1:8- 17

15 . Obradovic T, Dobson GG, Shingaki T, Kungu T, Hidalgo IJ. Assessment of the first and second generation antihistamines brain penetration and role of P-glycoprotein. *Pharm Res.* 2007;24(2):318-327

16 . Choong E, Dobrinás M, Carrupt PA, Eap CB. The permeability P-glycoprotein: a focus on enantioselectivity and brain distribution. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2010;6(8):953-965

17 . Mimura N, Nagata Y, Kuwabara T, Kubo N, Fuse E. P-glycoprotein limits the brain penetration of olopatadine hydrochloride, H1-receptor antagonist. *Drug Metab Pharmacokinet.* 2008;23(2):106-114

18. Chen C, Hanson E, Watson JW, Lee JS. P-glycoprotein limits the brain penetration of nonsedating but not sedating H1-antagonists. *Drug Metab Dispos.* 2003;31(3):312-328
- 19 . Conen S, Theunissen EL, Vermeeren A, van Ruitenbeek P, Stiers P, Mehta MA, Toennes SW, Ramaekers JG. The role of P-glycoprotein in CNS antihistamine effects. *Psychopharmacology (Berl).* 2013;229(1):9-19
- 20 . Hu Y, Sieck DE, Hsu WH. Why are second-generation H1-antihistamines minimally sedating? *Eur J Pharmacol.* 2015 Oct 15;765:100-106
- 21 . Jáuregui I, Ramaekers JG, Yanai K, Farré M, Redondo E, Valiente R, Labeaga L. Bilastine: a new antihistamine with an optimal benefit-to-risk ratio for safety during driving. *Expert Opin Drug Saf.* 2016;15(1):89-98
- 22 . Wright N, McGown A. Vigilance on the civil flight deck: incidence of sleepiness and sleep during long-haul flights and associated changes in physiological parameters. *Ergonomics* 2001; 44:82-106.
- 23 . Vacchiano C, Moore J, Rice GM, Crawley G. Fexofenadine effects on cognitive performance in aviators at ground level and simulated altitude. *Aviat Space Environ Med.* 2008;79(8):754-760
- 24 . Valk PJ, Simons M, Struyvenberg PA, Kruit H, Van Berge Henegouwen MT. Effects of a single dose of loratadine on flying ability under conditions of simulated cabin pressure. *Am. J. Rhinology* 1997; 11:27-33.
- 25 . Valk PJL, vanRoon DB, Simons RM, Rikken G. Desloratadine shows no effect on performance during 6h at 8000 ft simulated cabin altitude. *Aviat Space Environ Med.* 2004; 75(5):433-438
26. Valk PJ, Simons R, Jetten AM, Valiente R, Labeaga L. Cognitive Performance Effects of Bilastine 20 mg During 6 Hours at 8000 ft Cabin Altitude. *Aerosp Med Hum Perform.* 2016;87(7):622-627
27. Hoddes E, Zarcone V, Smythe H, Phillips R, Dement WC. Quantification of sleepiness: a new approach. *Psychophysiology.* 1973;10(4):431-436

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO: Bilaxten 20 mg comprimidos. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA:** Cada comprimido contiene 20 mg de bilastina. Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1 **3. FORMA FARMACÉUTICA:** Comprimido. Comprimidos blancos ovales biconvexos y ranurados (longitud 10 mm, anchura 5 mm). La ranura sirve únicamente para fraccionar y facilitar la deglución pero no para dividir en dosis iguales. **4. DATOS CLÍNICOS. 4.1 indicaciones terapéuticas.** Tratamiento sintomático de la rinoconjuntivitis alérgica (estacional y perenne) y de la urticaria. Bilaxten 20 mg comprimidos está indicado en adultos y adolescentes (edad igual o superior a 12 años). **4.2 Posología y forma de administración. 4.2.1 Posología Adultos y adolescentes (edad igual o superior a 12 años)** 20 mg de bilastina (1 comprimido) una vez al día para el alivio de los síntomas de la rinoconjuntivitis alérgica (RAE y RAP) y de la urticaria. El comprimido debe administrarse una hora antes o dos horas después de la ingesta de alimentos o de zumos de frutas (ver sección 4.5). **Poblaciones especiales.** Pacientes de edad avanzada. No se requiere ajuste de dosis en pacientes de edad avanzada (ver ficha técnica completa). La experiencia en pacientes mayores de 65 años es limitada. **Pacientes con insuficiencia renal.** No se requiere ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal (ver ficha técnica completa). **Pacientes con insuficiencia hepática** No hay experiencia clínica en pacientes con insuficiencia hepática. Teniendo en cuenta que bilastina no es metabolizada y que el aclaramiento renal es su principal vía de eliminación, no se espera que la insuficiencia hepática aumente la exposición sistémica por encima del margen de seguridad. Por ello, no se requiere ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática (ver ficha técnica completa). **Población pediátrica.** El uso de bilastina en niños de entre 0 y 2 años de edad para las indicaciones de rinoconjuntivitis alérgica y urticaria no es relevante. No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de bilastina en niños menores de 12 años de edad. **Duración del tratamiento:** Para rinitis alérgica el tratamiento debe limitarse al período 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 períodos de exposición a los alérgenos. Para urticaria la duración del tratamiento depende del tipo, duración y evolución de los síntomas. **4.2.2 Forma de administración.** Vía oral. El comprimido puede tragarse con agua. Se recomienda administrar la dosis diaria en una única toma. **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. 4.1.1. Población pediátrica.** La eficacia y seguridad de bilastina en niños menores de 12 años de edad no han sido establecidas. En pacientes con insuficiencia renal moderada o severa la administración concomitante de bilastina con inhibidores de la P-glicoproteína, tales como p.e.j., ketoconazol, eritromicina, ciclosporina, ritonavir o diltiazem, puede aumentar los niveles plasmáticos de bilastina y por tanto aumentar el riesgo de reacciones adversas 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. **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción. Interacción con alimentos:** Los alimentos reducen significativamente la biodisponibilidad oral de bilastina en un 30%. **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 ficha técnica completa). Los medicamentos que sean sustratos o inhibidores del OATP1A2, tales como ritonavir o rifampicina, podrían igualmente reducir las concentraciones plasmáticas de bilastina. **Interacción con ketoconazol o eritromicina:** La administración concomitante de bilastina y ketoconazol o eritromicina 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 ficha técnica completa). 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 y diltiazem 60 mg aumentó la C_{max} de bilastina en un 50%. Este efecto se puede explicar por la interacción con transportadores intestinales de excreción (ver ficha técnica completa) 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 fue similar al observado tras la administración de alcohol y placebo. **Interacción con lorazepam:** La administración concomitante de bilastina 20 mg y lorazepam 3 mg durante 8 días no potenció los efectos depresores del SNC causados por lorazepam. **4.5.1 Población pediátrica.** Los ensayos de interacciones se han realizado sólo en adultos. Se espera que el grado de interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción sea similar en la población pediátrica de 12 a 17 años de edad. **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia. 4.6.1 Embarazo.** No hay datos o éstos son limitados relativos al uso de bilastina en mujeres embarazadas. 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 ficha técnica completa). Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de Bilaxten 20 mg comprimidos durante el embarazo. **4.6.2 Lactancia.** Se desconoce si bilastina se excreta en la leche materna. La excreción de bilastina en la leche no ha sido estudiada en animales. Se debe decidir si es preferible interrumpir/abstenerse del tratamiento con Bilaxten 20 mg comprimidos tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre. **4.6.3 Fertilidad.** No hay datos clínicos o éstos son limitados. En un estudio en ratas no se detectó ningún efecto negativo sobre la fertilidad (ver ficha técnica completa). **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.** Un estudio realizado para evaluar los efectos de bilastina sobre la capacidad de conducción demostró que el tratamiento con 20 mg no afectó al rendimiento durante la conducción. No obstante, se debe informar a los pacientes de que muy raramente algunas personas experimentan somnolencia, lo que puede afectar a su capacidad para conducir o utilizar máquinas. **4.8 Reacciones adversas. Resumen del perfil de seguridad.** La incidencia de acontecimientos adversos en pacientes afectados de rinoconjuntivitis alérgica o urticaria crónica idiopática tratados con bilastina 20 mg 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 tratados con diferentes dosis de bilastina, de los cuales, 1.697 recibieron 20 mg de bilastina. Adicionalmente, en estos ensayos 1.362 pacientes recibieron placebo. Las reacciones adversas notificadas 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.** 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 (≥1/10) Frecuentes (≥1/100 a <1/10) Poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100) Raras (≥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. Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles): se han observado palpitaciones y taquicardia durante el período de post-comercialización. **Descripción de las reacciones adversas relevantes.** Las reacciones adversas más notificadas fueron dos frecuentes (somnolencia y cefalea) y dos poco frecuentes (mareo y fatiga). Las frecuencias en bilastina frente a placebo fueron 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. En casi todas las reacciones adversas mencionadas en la tabla anterior, se observó una incidencia similar en pacientes tratados con 20 mg de bilastina y en pacientes tratados con placebo. La información recogida durante la post-comercialización ha confirmado el perfil de seguridad observado durante el desarrollo clínico. **Población pediátrica.** Durante el desarrollo clínico, la frecuencia, el tipo e intensidad de las reacciones adversas en adolescentes (de 12 a 17 años) 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. **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: www.notificaram.es **4.9 Sobre dosis.** La información relacionada con sobredosis aguda de bilastina se recoge de la experiencia de los ensayos clínicos realizados durante el desarrollo y durante la 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 voluntarios 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 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. **6. DATOS FARMACÉUTICOS. 6.1 Lista de excipientes.** Celulosa microcristalina. Carboximetilalmidón sódico tipo A (derivado de patata) Sílice coloidal anhidra. Estearato magnésico. **6.2 Incompatibilidades.** No procede. **6.3 Período de validez.** 5 años. **6.4 Precauciones especiales de conservación.** Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación. **6.5 Naturaleza y contenido del envase.** El medicamento está envasado en un blíster, que consta de dos partes: 1. Laminado, compuesto por poliamida orientada (cara exterior del laminado), aluminio y PVC (cara interior del laminado) 2. Película de aluminio. Después del moldeado y llenado con comprimidos, la película de aluminio es termosellada al laminado con una laca de sellado por calor (copolímero de PVC-PVAc) y resinas de butilmetacrilato) Cada blíster contiene 10 comprimidos. Los blísters están envasados en estuches de cartón. Tamaños de envase: 10, 20, 30, 40 ó 50 comprimidos. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases. **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.** FAES FARMA, S.A. Máximo Aguirre, 14. 48940 - Leioa. **8. Número(s) de autorización de comercialización** 73.027 **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN.** Fecha de la primera autorización: 23 de noviembre de 2010. Fecha de la última renovación: 07 de octubre de 2015. **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO.** Octubre 2015. **11. PRESENTACIÓN Y P.V.P. I.V.A.:** Bilaxten 20 mg, 20 comprimidos, P.V.P. I.V.A. 12,80€ **12. CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN:** Con receta médica. Reembolsable por el Sistema Nacional de Salud.

Clasificación por órganos del sistema		Bilastina 20 mg N=1697	Bilastina cualquier dosis N=2525
Frecuencia	Reacción adversa		
Infecciones e infestaciones			
Poco frecuentes	Herpes labial	2 (0,12%)	2 (0,08%)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			
Poco frecuentes	Aumento de apetito	10 (0,59%)	11 (0,44%)
Trastornos psiquiátricos			
Poco frecuentes	Ansiedad	6 (0,35%)	8 (0,32%)
	Insomnio	2 (0,12%)	4 (0,16%)
Trastornos del sistema nervioso			
Frecuentes	Somnolencia	52 (3,06%)	82 (3,25%)
	Cefalea	68(4,01%)	90 (3,56%)
Poco frecuentes	Mareo	14 (0,83%)	23 (0,91%)
Trastornos del oído y del laberinto			
Poco frecuentes	Tinnitus	2 (0,12%)	2 (0,08%)
	Vértigo	3 (0,18%)	3 (0,12%)
Trastornos cardíacos			
Poco frecuentes	Bloqueo de rama derecha	4 (0,24%)	5 (0,20%)
	Arritmia sinusal	5 (0,30%)	5 (0,20%)
	Electrocardiograma QT prolongado	9 (0,53%)	10 (0,40%)
	Otras anomalías del ECG	7 (0,41%)	11 (0,44%)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			
Poco frecuentes	Disnea	2 (0,12%)	2 (0,08%)
	Molestias nasales	2 (0,12%)	2 (0,08%)
	Sequedad nasal	3 (0,18%)	6 (0,24%)
Trastornos gastrointestinales			
Poco frecuentes	Dolor abdominal superior	11 (0,65%)	14 (0,55%)
	Dolor abdominal	5 (0,30%)	5 (0,20%)
	Náusea	7 (0,41%)	10 (0,40%)
	Molestias gástricas	3 (0,18%)	4 (0,16%)
	Diarrea	4 (0,24%)	6 (0,24%)
	Sequedad bucal	2 (0,12%)	6 (0,24%)
	Dispepsia	2 (0,12%)	4 (0,16%)
	Gastritis	4 (0,24%)	4 (0,16%)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			
Poco frecuentes	Prurito	2 (0,12%)	4 (0,16%)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			
Poco frecuentes	Fatiga	14 (0,83%)	19 (0,75%)
	Sed	3 (0,18%)	4 (0,16%)
	Mejoría de una condición preexistente	2 (0,12%)	2 (0,08%)
	Pirexia	2 (0,12%)	3 (0,12%)
	Astenia	3 (0,18%)	4 (0,16%)
Exploraciones complementarias			
Poco frecuentes	Aumento de Gamma-glutamyltransferasa	7 (0,41%)	8 (0,32%)
	Aumento de Alanin aminotransferasa	5 (0,30%)	5 (0,20%)
	Aumento de Aspartato aminotransferasa	3 (0,18%)	3 (0,12%)
	Aumento de creatinina plasmática	2 (0,12%)	2 (0,08%)
	Aumento de triglicéridos plasmáticos	2 (0,12%)	2 (0,08%)
	Aumento de peso	8 (0,47%)	12 (0,48%)

BIBLIOGRAFÍA: 1. Datos internos de la Compañía 2. Bilaxten 20 mg, comprimidos. Bilastina 20 mg. Titular Faes Farma S.A, Ficha Técnica autorizada. Revisión del texto octubre 2015.



BILAXTEN, EN EL MUNDO

- Más de **30 millones** de tratamientos en todo el mundo.
- **5 años** de experiencia.
- Comercializado en más de **100 países**.



BILAXTEN
bilastina

Innovación antihistamínica