

BIXLYN

Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.
Comprimidos
20 mg

I – IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

BIXLYN

bilastina

MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA

APRESENTAÇÕES

Comprimidos de 20 mg: embalagens com 10, 15 ou 30 comprimidos.

USO ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 12 ANOS

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido de Bixlyn contém:

bilastina.....20 mg

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

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÃO

Este medicamento está indicado para o tratamento sintomático de rinoconjuntivite alérgica (intermitente ou persistente) e urticária.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Em estudos clínicos realizados em pacientes adultos e adolescentes com rinoconjuntivite alérgica (sazonal e perene), a bilastina 20 mg administrada uma vez ao dia por 14-28 dias foi eficaz no alívio de sintomas como espirros, secreção nasal, prurido nasal, congestão nasal, prurido ocular, lacrimejamento e vermelhidão ocular^{1,2,3}. A bilastina controlou eficazmente os sintomas por 24 horas⁴. Em um estudo duplo-cego, randomizado, multicêntrico, de grupos paralelos, controlado com placebo, em pacientes adultos (12-70 anos) com rinite alérgica intermitente (RAI), o tratamento de duas semanas com bilastina 20 mg reduziu significativamente o escore total de sintomas em relação a placebo (98,4 com bilastina vs 118,4 com placebo; P<0,001). Foi ainda mais eficaz que placebo na melhora dos escores de sintomas nasais (ESN), dos escores de sintomas não-nasais (ESNN) e dos escores de desconforto associado à rinite (P<0,05), bem como no questionário global de qualidade de vida em rinoconjuntivite (P<0,005)¹. Em outro estudo com metodologia similar, a média do escore total de sintomas (escore x dia) foi reduzida de forma estatisticamente significativa nos pacientes tratados com bilastina em comparação com o tratamento com placebo (76,5, 100,6; P<0,001) e em todos os desfechos secundários². O potencial de melhora dos sintomas da rinite alérgica com bilastina foi avaliado em câmara de prova de Viena (Vienna Challenge Chamber – VCC) em dois dias consecutivos de provocação alérgica. A bilastina teve um rápido início de ação, dentro de uma hora, sem diferença estatística em relação aos demais anti-histamínicos. A duração da ação da bilastina, avaliada pela soma dos escores em tempos determinados, foi de pelo menos 26 horas (P<0,001 em relação a placebo)⁴.

Em dois estudos clínicos realizados em pacientes com urticária idiopática crônica, bilastina 20 mg administrada uma vez ao dia por 28 dias foi eficaz no alívio da intensidade do prurido, do número e do tamanho de eritemas, bem como do desconforto dos pacientes em razão da urticária. Pacientes melhoraram as condições de sono e qualidade de vida⁵. A média de redução do escore total de sintomas refletivo e instantâneo a partir do segundo dia em relação ao basal foi significativamente melhor que aquela com placebo (P<0,001). Os pacientes melhoraram suas condições de desconforto geral e de sono e a qualidade de vida (P<0,001 em todos os parâmetros)⁵.

Não se observou prolongamento clinicamente relevante do intervalo QTc ou qualquer outro efeito cardiovascular nos estudos clínicos realizados com a bilastina, mesmo com doses de 200 mg ao dia (10 vezes a dose clínica) por 7 dias em 9 indivíduos pesquisados ou quando coadministrada com inibidores da glicoproteína P, tais com cetoconazol (24 indivíduos) e eritromicina (24 indivíduos)⁶. Além disso foi efetuado um estudo completo sobre o QT em 30 voluntários, sem relato de alterações relevantes⁷.

Em estudos clínicos controlados com a dose recomendada de 20 mg uma vez ao dia, o perfil de segurança no Sistema Nervoso Central (SNC) de bilastina foi similar ao placebo e a incidência de sonolência não foi estatisticamente diferente daquela com placebo. A bilastina em doses de até 40 mg uma vez ao dia não afetou o desempenho psicomotor nos estudos clínicos e não afetou o desempenho ao dirigir em teste padrão de direção^{8,9}. Os pacientes idosos (≥ 65 anos de idade) incluídos nos estudos de fase II e III não apresentaram diferença na eficácia ou na segurança em relação aos pacientes mais jovens¹⁰. Um estudo após autorização em 146 pacientes idosos não demonstrou diferenças no perfil de segurança com relação à população de adultos¹¹.

Adolescentes (12 anos a 17 anos) foram incluídos no desenvolvimento clínico; 128 adolescentes receberam bilastina durante os estudos clínicos (81 em estudos duplo-cego) em rinoconjuntivite alérgica. Adicionalmente, 116 adolescentes foram randomizados para comparadores ativos ou placebo. Nenhuma diferença na eficácia e segurança foi observada entre adultos e adolescentes¹².

De um modo global, o perfil de segurança da bilastina 20 mg foi comparável ao do placebo e significativamente melhor que o da cetirizina¹³.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1 Bachert C, Kuna P, Sanquer F, Ivan P, Dimitrov V, Gorina MM, van de Heyning P, Loureiro A. Comparison of the efficacy and safety of bilastina 20 mg vs desloratadine 5 mg in seasonal allergic rhinitis patients. *Allergy*, 2009; 64(1): 158-65

2 Kuna P, Bachert C, Nowacki Z, van Cauwenberge P, Agache I, Fouquert L, Roger A, Sologuren A, Valiente R; Bilastine International Working Group. Efficacy and safety of bilastina 20 mg compared with cetirizine 10 mg and placebo for the symptomatic treatment of seasonal allergic rhinitis: a randomized, double-blind, parallel- group study. *Clin Exp Allergy*.2009;39(9): 1338-47

3 Sastre J, Mullol J, Valero A, Valiente R; on behalf of Bilastine Study Group. Efficacy and safety of bilastina 20 mg compared with cetirizine 10 mg and placebo in the treatment of perennial allergic rhinitis. *Curr Med Res Opin*. 2012; 28(1): 121-130

4 Horak F, et al. The effects of bilastina compared with cetirizine, fexofenadine, and placebo on allergen-induced nasal and ocular

symptoms in patients exposed to aeroallergen in the Vienna Challenge Chamber. *Inflamm Res.* 2010; 59(5):591-8.

5 Zuberbier T, Oanta A, Bogacka E, Medina I, Wesel F, Uhl P, Antepara I, Jauregui I, Valiente R; The bilastine International Working Group*. Comparison of the efficacy and safety of bilastina 20 mg vs levocetirizine 5 mg for the treatment of chronic idiopathic urticaria: a multi-centre, double-blind, randomized, placebo controlled study. *Allergy*, 2010; 65(4): 516-528.

6 Crean C, Sologuren A, Valiente R, McLaverty D. The drug-drug interaction of ketoconazole on bilastina pharmacokinetics, 8th Congress of the European Association of Clinical Pharmacology and Therapeutics. Amsterdam (The Netherlands) Aug.29-Sep.1, 2007. Abstract P253. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2007;101 (Suppl 1): 148-9[Abstract]

7 Tyl B, Kabbaj M, Azzam S, Sologuren A, Valiente R, Reinbolt E, Roupe K, Blanco N, Wheeler W. Lack of Significant Effect of Bilastine Administered at Therapeutic and Supratherapeutic Doses and Concomitantly with ketoconazole on ventricular Repolarization: Results of a Thorough QT Study (TQTS) with QTConcentration Analysis. *J Clin Pharmacol.* 2012; 52(6):893-903

8 Garcia-Gea C, Martinez-Colomer J, Antonijoan RM, Valiente R, Barbanoj MJ. Comparison of peripheral and central effects of single and repeated oral dose administrations of bilastina, a new H1 antihistamine: a dose-range study in healthy volunteers with hydroxyzine and placebo as control treatments. *J Clin Psychopharmacol*, 2008;28(6): 675-85

9 Conen S, Theunissen EL, Van Oers AC, Valiente R, Ramaekers JG. Acute and subchronic effects of bilastina (20 and 40 mg) and hydroxyzine (50 mg) on actual driving performance in healthy volunteers. *J. Psychopharmacol.* 2011; 25(11): 1517-23

10 Sologuren A, Vinas R, Cordon E, Elisabeth S, Fores MM, Senan MR. [Postmarketing study to assess the safety profile of bilastine 20 mg in elderly patients with rhinoconjunctivitis and/or urticaria] Simposio Internacional Sociedad española de alergología e inmunología clínica (SEAIC), Sevilla (Spain), October 22-24, 2015. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2015; 25 (Suppl.1);65[Abstract]

11 Clinical Study FAE-BIL-2012-02 in Module 5.3..5 Reports of Efficacy and Safety Studies: Post-authorization study to assess the safety profile of bilastina 20 mg in patients \geq 65 years old; 2014

12 Module 2.5 Clinical Overview 2.5.5 Overview of Safety

13 Church MK. Safety and efficacy of bilastina: a new H(1)-antihistamine for the treatment of allergic rhinoconjunctivitis and urticaria. *Expert Opin Drug Saf.* 2011; 10(5): 779-93.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

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

A bilastina é um antagonista da histamina, não sedativo, de longa ação, com afinidade altamente seletiva e potente para os receptores H1 periféricos e sem afinidade para os receptores muscarínicos. Não exerce efeitos sedativos e cardiotoxicos e não apresenta metabolismo hepático. Estudos in vitro e in vivo comprovaram sua atividade anti-histamínica e antialérgica dos tipos I, II e III, além de propriedades anti-inflamatórias. A bilastina inibiu as reações cutâneas de edema e eritema por 24 horas após doses únicas.

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

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

O início de sua ação ocorre dentro de uma hora após a administração da primeira dose, embora em um modelo farmacodinâmico se tenha observado que já aos 30 minutos ocorre inibição significativa da pápula e do eritema. A duração da ação é de pelo menos 26 horas sem que haja relato de acúmulo.

Propriedades farmacocinéticas

-Absorção: os resultados dos estudos farmacocinéticos mostram que, após administração oral, a bilastina é absorvida rapidamente, de forma linear e proporcional à dose, atingindo concentrações plasmáticas máximas cerca de 1,3 horas.

Nenhum acúmulo foi observado. O valor médio da biodisponibilidade oral de bilastina foi de 61%. Os valores de Cmax e AUC são também semelhantes após doses únicas e múltiplas, sendo respectivamente de cerca de 220ng/mL e 1105 ng.h/m com doses de 20 mg. No estudo de equilíbrio de massa após administração oral única de bilastina radiomarcada na dose de 20 mg, o principal componente detectado em amostras de plasma em 1,5 e 4 horas pós-dose foi identificado como bilastina, correspondendo respectivamente a 0,061 e 0,042 μ g equiv./g. Os resultados dos estudos de permeabilidade (modelo Caco-2 e de permeabilidade aparente) demonstraram que a bilastina é um fármaco altamente permeável e um substrato da glicoproteína-P.

-Biodisponibilidade: a biodisponibilidade oral da bilastina foi determinada em animais, mas a fração absorvida (Fa) bem como a biodisponibilidade são desconhecidas no homem porque até o momento o fármaco não foi administrado por via intravenosa. Como não há nenhum metabolismo envolvido, considera-se a biodisponibilidade teórica como \geq 40% (CLR/Cl_{oral}).

-Distribuição: a farmacocinética da bilastina segue um modelo de dois compartimentos com absorção e eliminação de primeira ordem. O grau de ligação da bilastina às proteínas plasmáticas é de 84-90%. O volume de distribuição central aparente (Vc/F) foi de 59,2L e o volume de distribuição periférico aparente (Vp/F) foi de 30,2L.

A contribuição da modulação de várias proteínas de transporte (Pgp e OATP tanto in vitro como in vivo) na farmacocinética da bilastina e sua relevância clínica nos perfis de eficácia e segurança dos fármacos foram estabelecidas mostrando que a modulação dos outros transportadores poderia ser desprezada.

Estudos in vitro e in vivo demonstraram que bilastina é um substrato de glicoproteína-P e OATP. Bilastina não parece ser um substrato do transportador BCRP ou transportadores renais OCT2, OAT1 e OAT3. Com base nos estudos in vitro, não se espera que bilastina iniba os seguintes transportadores na circulação sistêmica: glicoproteína-P, MRP2, BCRP, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, OATP2B1, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2 e

NTCP, uma vez que apenas uma inibição leve foi detectada para glicoproteína -P, OATP2B1 e OCT1, com um IC50 estimado \geq 300 μ M, muito maior que a Cmax plasmática clínica calculada, assim, estas interações não serão clinicamente relevantes. No entanto, com base nestes resultados, a inibição por bilastina dos transportadores presentes na mucosa intestinal, por exemplo, glicoproteína-P não pode ser excluída.

-Metabolismo: a bilastina não é significativamente metabolizada em humanos. Após administração oral única de 20 mg de bilastina radiomarcada, o principal metabólito detectado foi bilastina inalterada na urina (28,31% da dose) e nas fezes (66,53% da dose). Os resultados do estudo com modelo Caco-2 indicaram ausência de metabolismo intestinal. Um estudo de interação provou que a bilastina não é nem indutora nem inibidora da isoenzima CYP450 e que tem apenas uma via de eliminação metabólica menor.

-Eliminação: a bilastina tem meia-vida de eliminação média estimada de 14,5 h, clearance renal (CLR) de 8L/h e clearance oral total (CL_{oral}) de 18L/h. O clearance corporal aparente total não foi afetado pelo aumento da dose. Após uma dose de 20 mg de bilastina radiomarcada, quase 95% da dose administrada foi recuperada na urina (28,3%) e fezes (66,5%) como bilastina inalterada, confirmando que bilastina não é significativamente metabolizada em humanos. A excreção da bilastina ocorreu principalmente pelas fezes (média de 67,0% da dose administrada), com média de 64,8% da dose administrada eliminada em 72 horas pós-dose. A excreção pela urina representou em média 33,1% da dose administrada. A dose foi praticamente recuperada totalmente até o final

do período de coleta (168 h), com recuperação média total de 100,1%.

-Idade e gênero: não foi demonstrado nenhum efeito em relação à idade e ao gênero na cinética da bilastina. **Idosos:** dados farmacocinéticos limitados estão disponíveis para pacientes acima de 65 anos. Nenhuma diferença estatística foi observada com relação à farmacocinética de bilastina em idosos maiores que 65 anos em comparação com a população adulta entre 18 e 35 anos.

População pediátrica: não há dados farmacocinéticos disponíveis em adolescentes (12 anos a 17 anos) uma vez que a extrapolação dos dados em adultos foi considerada como adequada para este produto.

-Interação: Bilastina não induz atividade enzimática da família das isoenzimas do CYP450 (CYP2B6, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C19, CYP3A4, CYP1A2, CYP2C9 e CYP2E1).

A administração de alimentos e de suco de frutas interfere na eficácia da bilastina. Por isso, o produto deve ser administrado uma hora antes ou duas horas depois da ingestão de alimentos.

-Insuficiência renal e hepática: os estudos mostraram não ser necessário ajuste posológico em pacientes com insuficiência renal ou hepática.

Insuficiência renal: em um estudo em indivíduos com comprometimento renal a AUC_{0-∞} média (DP) aumentou de 737,4 (+/- 260,8)ngxh/mL em indivíduos sem comprometimento (TFG: > 80 mL/min/1,73m²) para: 967,4 (+/-140,2) ngxh/mL em indivíduos com comprometimento leve (TFG: 50-80ml/min/1,73 m²), 1384,2 (+/- 263,23)ngxh/mL em indivíduos com comprometimento moderado (TFG: 30 - < 50mL/min/1,73 m²) e 1708,5 (+/-699,0) ngxh/mL em indivíduos com comprometimento grave (TFG: < 30 mL/min/1,73 m²). A meia-vida média (DP) da bilastina foi 9,3 h (+/-2,8) em indivíduos sem comprometimento, 15,1 h (+/- 7,7) em indivíduos comprometimento leve, 10,5 h (+/- 2,3) em indivíduos comprometimento moderado e 18,4 h (+/- 11,4) em indivíduos comprometimento grave. A excreção urinária de bilastina foi essencialmente completa após 48-72 h em todos os indivíduos. Estas alterações farmacocinéticas não são esperadas como tendo uma influência clinicamente relevante na segurança de bilastina, uma vez que os níveis plasmáticos de bilastina em pacientes com comprometimento renal ainda estão dentro da faixa de segurança de bilastina.

Insuficiência hepática: não há dados farmacocinéticos em indivíduos com comprometimento hepático. Bilastina não é metabolizada em humanos. Como os resultados do estudo em comprometimento renal indicam eliminação renal como sendo um contribuinte principal na eliminação, espera-se que a excreção biliar esteja apenas marginalmente envolvida na eliminação de bilastina. Não se espera que alterações na função hepática tenham uma influência clinicamente relevante na farmacocinética de bilastina.

Dados de segurança pré-clínica: os dados dos estudos pré-clínicos não revelaram riscos especiais para o ser humano segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade, e potencial carcinogênico. Nos estudos de toxicidade aguda com roedores não se observaram efeitos tóxicos com doses de até 2.000 mg/kg em ratos e 5.000 mg/kg em camundongos. Os valores da dose letal média (DL50) para a administração oral foram de 45-75 mg/kg. Com base nos estudos de mutagenicidade/genotoxicidade (teste de Ames, de aberração cromossômica, do micronúcleo) e de carcinogenicidade pôde-se concluir que a bilastina não tem potencial mutagênico ou genotóxicos.

Em estudos de toxicidade reprodutiva, efeitos de bilastina no feto (perda pré e pós-implantação em ratos e ossificação incompleta dos ossos cranianos, coluna, esternébra e membros em coelhos) foram observados apenas com doses maternas tóxicas. Os níveis de exposição nos NOAELs são suficientemente mais altos (>30 vezes) do que a exposição em humanos com dose terapêutica recomendada. Em um estudo de lactação, bilastina foi identificada no leite de ratas administradas com dose única oral (20 mg/kg). Concentrações de bilastina no leite foram cerca da metade daquelas no plasma materno.

A relevância destes resultados em humanos é desconhecida. Em um estudo de fertilidade em ratos, bilastina administrada por via oral até 1000 mg/kg/dia não induziu qualquer efeito nos órgãos reprodutivos femininos e masculinos. Índices de acasalamento, fertilidade e gravidez não foram afetados. Como observado em um estudo de distribuição em ratos com determinação das concentrações do medicamento por autorradiografia, bilastina não se acumula no SNC.

4. CONTRAINDICAÇÕES

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

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

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Gravidez e lactação

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

Bixlyn não deve ser administrado a gestantes e lactantes, a menos que seja absolutamente necessário, uma vez que a experiência clínica sobre seu uso em mulheres nestas condições é limitada.

Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano. O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião-dentista.

Estudos de reprodução em animais não indicaram efeitos tóxicos na reprodução, no parto e no desenvolvimento pós-natal. Não existem informações sobre a excreção da bilastina no leite humano. Os dados farmacocinéticos disponíveis em animais demonstraram excreção de bilastina no leite. O seu uso durante o período de amamentação deve considerar a relação benefício/risco para a mãe e para a criança. Um estudo em animais (ratos) não indicou qualquer efeito negativo na fertilidade.

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

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

Pacientes com insuficiência renal: não há necessidade de ajuste posológico para pacientes com insuficiência renal (problemas nos rins); a dose diária não deve ultrapassar a posologia indicada. Em pacientes com insuficiência renal moderada a severa, a coadministração de bilastina com inibidores da glicoproteína P tais como cetoconazol, eritromicina, ciclosporina, ritonavir ou diltiazem, pode aumentar os níveis plasmáticos da bilastina e, portanto, aumentar o risco de reações adversas relacionadas à bilastina. Portanto, a coadministração de bilastina com inibidores da glicoproteína P deve ser evitada em pacientes com insuficiência renal moderada a severa.

Pacientes com insuficiência hepática: não há necessidade de ajuste posológico para pacientes com disfunção hepática (problemas no fígado); a dose diária não deve ultrapassar a posologia indicada. Como bilastina não é metabolizada e o clearance renal é sua principal via de eliminação, não se espera que o comprometimento hepático aumente a exposição sistêmica acima da margem de segurança.

Interferência em testes de laboratório: de um modo geral, os anti-histamínicos interferem com os testes cutâneos de alergia. Recomenda-se suspender a administração do produto por um período adequado antes dos testes.

Efeitos na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas: em estudo para avaliar os efeitos de bilastina sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas demonstrou que o tratamento com 20 mg não afetou o desempenho. Entretanto, os pacientes devem ser informados que muito raramente algumas pessoas apresentaram sonolência, que pode afetar a habilidade de dirigir veículos ou

operar máquinas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Ingestão com alimentos: a alimentação reduz significativamente a biodisponibilidade oral da bilastina em 30%. **Interação com suco de toranja (“grapefruit”):** a ingestão concomitante de bilastina 20 mg e suco de toranja reduziu a biodisponibilidade da bilastina em 30%. Este efeito também pode ser válido com outros sucos de frutas. Este efeito também pode ser válido com outros sucos de frutas. O mecanismo para esta interação é uma inibição de OATP1A2, um transportador de captação para o qual bilastina é um substrato. Produtos medicamentosos que são substratos ou inibidores de OATP1A2, como ritonavir ou rifampicina, podem da mesma forma ter o potencial para diminuir as concentrações plasmáticas de bilastina.

Interação com cetoconazol ou eritromicina: a ingestão concomitante de bilastina e cetoconazol ou eritromicina aumentou a AUC da bilastina em duas vezes e a sua C_{max} de duas a três vezes. Estas alterações podem ser explicadas pela interação com os transportadores intestinais, pois a bilastina é substrato para a glicoproteína P e não é metabolizada. As alterações não parecem afetar o perfil de segurança da bilastina e do cetoconazol ou da eritromicina, respectivamente.

Outros medicamentos que são substratos ou inibidores de glicoproteína P, tal como a ciclosporina, podem da mesma forma apresentar um potencial de aumentar as concentrações plasmáticas da bilastina.

Interação com diltiazem: a ingestão concomitante de bilastina 20 mg e diltiazem 60 mg aumentou a C_{max} da bilastina em 50%. Este efeito pode ser explicado pela interação com os transportadores intestinais e não parece afetar o perfil de segurança da bilastina.

Interação com lorazepam: a ingestão concomitante de bilastina 20 mg e lorazepam 3 mg por oito dias não potencializou os efeitos depressores do lorazepam sobre o sistema Nervoso Central.

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

Estudos de interação foram realizados em adultos apenas. Espera-se que a extensão da interação com outros medicamentos e outras formas de interação seja similar na população pediátrica de 12 a 17 anos de idade.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Armazenar em temperatura ambiente (de 15 °C a 30 °C).

Desde que respeitados os cuidados de armazenamento, o medicamento apresenta uma validade de 24 meses a contar da data de sua fabricação.

Características físicas e organolépticas: comprimidos oblongos, lisos em ambas as faces, de cor branca.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original. Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Bixlyn destina-se a administração exclusiva por via oral.

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

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

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

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

Populações especiais

-Pacientes idosos: não é necessário ajuste de dose em pacientes idosos (Ver “Propriedades Farmacocinéticas”).

-Pacientes com insuficiência renal: Não é necessário ajuste de dose em pacientes com insuficiência renal (ver “Propriedades Farmacocinéticas”).

-Pacientes com insuficiência hepática: não há experiência clínica em pacientes com insuficiência hepática. Como a bilastina não é metabolizada e a depuração renal é a principal via de eliminação, não se espera que a insuficiência hepática aumente a exposição sistêmica acima da margem de segurança. Portanto, não é necessário ajuste de dose em pacientes com insuficiência hepática (ver “Propriedades Farmacocinéticas”).

-Pacientes pediátricos: não há uso relevante de bilastina em crianças de 0 a 2 anos para as indicações de rinoconjuntivite alérgica e urticária. A eficácia e a segurança do uso do produto em crianças abaixo de 12 anos de idade ainda não foram estabelecidas.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

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

Os estudos clínicos de fase II e III realizados durante o desenvolvimento clínico incluíram 2525 pacientes tratados com diferentes doses de bilastina, dos quais 1697 receberam 20 mg de bilastina.

Nestes estudos, 1362 pacientes receberam placebo. Os eventos adversos mais frequentemente relatados por pacientes tratados com 20 mg de bilastina para a indicação de rinoconjuntivite alérgica ou urticária idiopática crônica foram cefaleia, sonolência, tontura e fadiga. Estes eventos adversos ocorreram com frequência comparável nos pacientes tratados com placebo.

Resumo tabulado das reações adversas

Os eventos adversos pelo menos possivelmente relacionadas à bilastina e relatados em mais de 0,1% dos pacientes tratados com 20 mg de bilastina (N=1697) durante o desenvolvimento clínico foram:

[reações muito comuns: >1/10; - reações comuns: >1/100 e <1/10; - reações incomuns: >1/1.100 e <1/100; - reações raras: >1/10.000 e <1/1.000; - reações muito raras: <1/10.000; - desconhecidas: não pode ser estimada com os dados disponíveis].

Reações raras, muito raras e com frequência desconhecida não foram incluídas na tabela.

Classe de Sistema de Órgãos Frequência da Reação Adversa		bilastina 20 mg N=1697	Todas as doses de bilastina N=2525
Infecções e infestações			
Incomum	Herpes oral	2 (0,12%)	2 (0,08%)
Distúrbios do metabolismo e nutrição			
Incomum	Aumento do apetite	10 (0,59%)	11 (0,44%)
Transtornos psiquiátricos			
Incomum	Ansiedade	6 (0,35%)	8 (0,32%)
	Insônia	2 (0,12%)	4 (0,16%)
Distúrbios do sistema nervoso			
Comum	Sonolência	52 (3,06%)	82 (3,25%)
	Cefaleia	68 (4,01%)	90 (3,56%)
	Tontura	14 (0,83%)	23 (0,91%)
Distúrbios do ouvido e labirinto			
Incomum	Tinido	2 (0,12%)	2 (0,08%)
	vertigem	3 (0,18%)	3 (0,12%)
Distúrbios cardíacos			
incomum	Bloqueio de ramo direito	4 (0,24%)	5 (0,20%)
	Arritmia sinusal	5 (0,30%)	5 (0,20%)
	QT prolongado	9 (0,53%)	10 (0,40%)
	Outras anormalidades do ECG	7 (0,41%)	11 (0,44%)
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinos			
Incomum	Dispneia	2 (0,12%)	2 (0,08%)
	Desconforto nasal	2 (0,12%)	2 (0,08%)
	Ressecamento nasal	3 (0,18%)	6 (0,24%)
Distúrbios gastrintestinais			
Incomum	Epigastralgia	11 (0,65%)	14 (0,55%)
	Dor/desconforto abdominal	5 (0,30%)	5 (0,20%)
	Náusea	7 (0,41%)	10 (0,40%)
	Desconforto estomacal	3 (0,18%)	4 (0,16%)
	Diarreia	4 (0,24%)	6 (0,24%)
	Boca seca	2 (0,12%)	6 (0,24%)
	Dispepsia	2 (0,12%)	4 (0,16%)
	gastrite	4 (0,24%)	4 (0,16%)
	Distúrbios da pele e tecido subcutâneo		
Incomum	Prurido	2 (0,12%)	4 (0,16%)
Distúrbios gerais e condições no local da administração			
Incomum	Fadiga	14 (0,83%)	19 (0,75%)
	Sede	3 (0,18%)	4 (0,16%)
	Condição pré-existente melhorada	2 (0,12%)	2 (0,08%)
	Pirexia	2 (0,12%)	3 (0,12%)
	Astenia	3 (0,18%)	4 (0,16%)
Laboratoriais			
Incomum	Elevação de gama glutamil transferase (γ-GT)	7 (0,41%)	8 (0,32%)
	Elevação de alanina aminotransferase	5 (0,30%)	5 (0,20%)
	Elevação de aspartato aminotransferase	3 (0,18%)	3 (0,12%)
	Elevação de creatinina	2 (0,12%)	2 (0,08%)
	Elevação de triglicérides	2 (0,12%)	2 (0,08%)
	Aumento de peso	8 (0,47%)	12 (0,48%)

Reações com frequência desconhecida (não podem ser determinadas a partir dos dados disponíveis): palpitações, taquicardia e reações de hipersensibilidade (como anafilaxia, angioedema, dispneia, erupção cutânea (rash), edema localizado/inchaço local e eritema) e vômitos foram observadas durante o período pós- comercialização.

Descrição de reações adversas selecionadas

As reações adversas mais frequentemente reportadas foram duas comuns (sonolência e cefaleia) e duas incomuns (tontura e fadiga). Suas frequências com bilastina vs. placebo foram 3,06% vs. 2,86% para sonolência; 4,01% vs. 3,38% para cefaleia; 0,83% vs. 0,59% para tontura e 0,83% vs. 1,32% para fadiga.

Quase todas as reações adversas incluídas na tabela acima foram observadas em pacientes tratados com bilastina 20 mg ou com placebo com uma incidência similar.

As informações coletadas durante a vigilância após comercialização confirmaram o perfil de segurança observado durante o desenvolvimento clínico.

População pediátrica

Durante o desenvolvimento clínico, a frequência, tipo e intensidade das reações adversas em adolescentes (12 anos a 17 anos) foram as mesmas observadas em adultos. As informações coletadas nesta população (adolescentes) durante a vigilância após comercialização confirmaram os achados dos estudos clínicos.

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

As informações referentes a superdose aguda são limitadas à experiência dos estudos clínicos conduzidos durante o desenvolvimento e vigilância após comercialização da bilastina. Em estudos clínicos, após a administração da bilastina em doses 10 a 11 vezes a dose terapêutica [220 mg (dose única) ou 200 mg/dia por 7 dias] a voluntários sadios, a frequência de eventos adversos emergentes do tratamento foi duas vezes mais alta que com placebo. As reações adversas mais frequentemente relatadas foram tontura, cefaleia e náusea. Não se relataram eventos adversos graves nem prolongamento significativo do intervalo QTc. As informações coletadas na vigilância após comercialização são consistentes com aquelas reportadas em estudos clínicos.

A avaliação crítica do efeito de doses múltiplas de bilastina (100 mg x 4 dias) sobre a repolarização ventricular por meio de um “estudo completo cruzado QT/QTc” em 30 voluntários sadios não exibiu prolongamento significativo de QTc.

No caso de ingestão de doses muito acima das preconizadas, com manifestações clínicas de intoxicação, devem-se adotar as medidas habituais de suporte e controle dos sintomas e de manutenção das funções vitais. Não existe antídoto específico conhecido para a bilastina.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

III - DIZERES LEGAIS

Registro: 1.0573.0094

Registrado por:

Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.

Av. Brigadeiro Faria Lima, 201 - 20º andar São Paulo - SP

CNPJ 60.659.463/0029-92

Indústria Brasileira

Produzido por:

Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.

Rodovia Presidente Dutra, km 222,2

Guarulhos - SP

Ou

Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.

Rodovia PE 09, 5601

Cabo de Santo Agostinho - PE

VENDA SOB PRESCRIÇÃO



Histórico de Alterações da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações da bula		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens da bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
06/01/2026	-	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	N/A	N/A	N/A		<p>VP</p> <p>I – IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO</p> <p>9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO?</p> <p>III – DIZERES LEGAIS</p> <p>VPS</p> <p>I – IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO</p> <p>2. RESULTADOS DE EFICÁCIA</p> <p>3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS</p> <p>III – DIZERES LEGAIS</p>	VP/VPS	Comprimidos 20 mg
18/08/2025	1111247/25-1	10457 – SIMILAR - Inclusão inicial de texto de bula – publicação no bulário – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	Inclusão Inicial de Texto de Bula	VP/VPS	Comprimidos 20 mg