



# Un árbol genealógico: antihistamínicos orales

En el ámbito de la farmacología, el término «generación» suele emplearse para clasificar cronológicamente los diversos fármacos de un mismo grupo. Esta forma de clasificación sugiere una inexorable evolución que trata de ligar modernidad con mayor eficacia y seguridad, lo que no es necesariamente cierto en todos los casos.

**José Peiró Rocher**

Farmacéutico comunitario

Un claro ejemplo son las cefalosporinas de primera generación, que siguen siendo muy útiles en terapéutica (siempre que se utilicen correctamente), y no tienen que ser desplazadas por otras cefalosporinas de segunda o tercera generación (de precio más elevado). De igual forma sucede con los protagonistas de nuestro artículo, los antihistamínicos, ya que los que tienen un componente anticolinérgico (los de primera generación) poseen indicaciones autorizadas que no presenta ninguno de los de segunda generación. Además, la somnolencia es un efecto secundario de los antihistamínicos, que puede ser adverso o terapéutico (como ocurre, por ejemplo, en el caso de hidroxizina).

En este artículo repasamos la evolución de los antihistamínicos  $H_1$ , sin duda el grupo de fármacos más empleados en las patologías alérgicas, cuyo uso inicial se remonta a la primera mitad del siglo XX.

## Décadas 1940-1960: los clásicos

En 1944, Daniel Bovet obtuvo **maleato de pirilamina**, que fue el primer antihistamínico usado en humanos. Posteriormente, en 1947, los doctores Gay y Carliner, en un hospital de Baltimore (Estados Unidos), utilizaron **dimenhidrinato** (mezcla equimolar de difenhidramina y 8-cloroteofilina) para tratar a un paciente con urticaria. Curiosamente, dicho antihistamínico también mitigó los mareos que ese paciente padecía al viajar en coche o tranvía.

## «Entre las décadas de 1940 y 1960 se comercializaron los primeros antihistamínicos: difenhidramina, hidroxizina, clorfenamina, prometazina (originalmente empleado como antihelmíntico) y triprolidina»

Así pues, entre las décadas de 1940 y 1960 se comercializaron los primeros antihistamínicos: **difenhidramina**, **hidroxizina**, **clorfenamina**, **prometazina** (originalmente empleado como antihelmíntico) y **triprolidina**. Comparten la capacidad de inducir somnolencia y, además del bloqueo histamínico, poseen otras acciones: anticolinérgica, alfa-antiadrenérgica, antiserotoninérgica y antidopaminérgica. Esta escasa selectividad sobre los receptores H<sub>1</sub>, si bien es responsable de un amplio abanico de reacciones adversas (somnolencia, estreñimiento, sequedad de boca, visión borrosa, etc.), también permite la utilidad de los anti-H<sub>1</sub> clásicos en diversos procesos no alérgicos (tabla 1).

En particular, el componente anticolinérgico de los antihistamínicos de primera generación es determinante para sus efectos sobre el árbol respiratorio, tanto superior como inferior (recordemos los broncodilatadores anticolinérgicos: ipratropio, tiotropio, etc.). Por este motivo, los antihistamínicos no anticolinérgicos tienen escasa utilidad en el tratamiento de los síntomas respiratorios ligados a cuadros virales (resfriado, gripe, etc.), pero mucho mayor cuando el origen de dichos síntomas es alérgico (debido a la liberación de grandes cantidades de histamina por los mastocitos), como sucede en la rinitis estacional y en otros cuadros relacionados con el incremento de los niveles atmosféricos de pólenes.

### Los interesantes años sesenta: serendipia

No deja de resultar curioso el hecho de que un efecto adverso habitual, como es la somnolencia, observado con diversos fármacos empleados originalmente para el tratamiento de las manifestaciones alérgicas, se haya reconducido hacia una indicación diferente: el insomnio. Asimismo, en la identificación de dicha reacción adversa está el origen del desarrollo de antihistamínicos incapaces de atravesar la barrera hematoencefálica.

Como en el caso de sildenafil o bupropión, otro ejemplo de serendipia en farmacología es el de **ciproheptadina**. Durante su estudio como antimigrañoso, se descubrió azarosamente que tenía un efecto estimulante del apetito, lo cual estaba relacionado con la acción antagonista de los receptores 5-HT<sub>2</sub> de la serotonina. Estrechamente asociado con ciproheptadina, y también de este periodo, se encuentra **ketotifeno**, el único fármaco del grupo utilizado en prevención del asma bronquial, combinado con otros antiasmáticos.

### Tabla 1. Indicaciones de los antihistamínicos de primera generación

Indicaciones	Principio activo
Cinetosis	Prometazina, dimenhidrinato, meclozina
Vértigo	Dimenhidrinato
Antieméticos	Prometazina, doxilamina
Hipnóticos	Difenhidramina, doxilamina
Antitusígeno	Cloperastina
Anorexia	Ciproheptadina, pizotifeno
Migraña	Pizotifeno

### 1975-2022: cuando innovar es el reto

Entre 1975 y 1980, y en adelante, es cuando se desarrollan los llamados antihistamínicos de segunda generación, utilizándose como prototipo **terfenadina** y **astemizol**, y que posteriormente se retiraron por su toxicidad cardiovascular. Se caracterizan por una mayor «limpieza bioquímica», debido a la escasa afinidad que presentan por los receptores colinérgicos (tabla 2), adrenérgicos y serotoninérgicos. La otra característica «troncal» de este grupo farmacológico es su dificultad para difundir a través de la barrera hematoencefálica, lo que reduce el riesgo de inducir somnolencia.

Entre 1989 y 1990 se comercializan **cetirizina**, **ebastina** y **loratadina**, que hoy en día siguen ocupando un lugar de primera línea en procesos como la rinitis alérgica y la urticaria, debido, entre otros motivos, a que tienen un comienzo de acción rápido que les confiere utilidad en casos agudos.

Cabe mencionar los tramos diarios de mayor polinización (5:00-10:00 h y 19:00-22:00 h), que suele dar lugar a síntomas más intensos a primera hora de la mañana, por lo que puede ser adecuado recomendar la toma de un preparado de acción prolongada al acostarse. Además, la administración de antihistamínicos por la noche minimiza los problemas derivados de la somnolencia, efecto adverso común (incluso con los de segunda generación) de este tipo de fármacos.

«La alergia puede considerarse una de las principales pandemias no infecciosas del siglo XXI»

En 1998 aparecieron **mizolastina** (actualmente en desuso por el riesgo de prolongación del intervalo QT) y **fexofenadina**.

A partir de este momento, los nuevos fármacos en incorporarse al arsenal terapéutico del grupo abarcan dos «conceptos» diferentes entre sí:

- Metabolitos activos y enantiómeros. **Levocetirizina** es el enantiómero R de cetirizina. Posee estudios de alta eficacia para reducir el característico habón de la urticaria. Por su parte, **desloratadina** es el metabolito activo de loratadina, con menor riesgo que esta de producir interacciones y con una eficacia contrastada (a diferencia del resto de antihistamínicos) en el alivio de la congestión nasal.
- Moléculas «realmente» nuevas. En 2003 se introduce **rupatadina**, el antihistamínico con que se iniciaron los primeros ensayos clínicos en menores de 6 años. Por último, es en 2011 cuando se comercializa **bilastina**, un excelente antihistamínico que hace lo que tiene que hacer —reducir los síntomas asociados a la rinitis alérgica y a la urticaria— y con un riesgo muy bajo de que haga lo que no tiene que hacer —arritmias y otros efectos adversos potencialmente graves—, y con el que de momento se cierra un ciclo de siete décadas desde la aparición de esta amplísima familia de medicamentos.

**Conclusiones**

La alergia puede considerarse una de las principales pandemias no infecciosas del siglo XXI. Por otra parte, esta enfermedad comparte sintomatología (rinitis, estornudos) con otras patologías o infecciones víricas bastante habituales en época invernal (gripe, resfriado, faringitis). Estos diferentes factores provocan que la dispensación de antihistamínicos sea un acto más que habitual en nuestras oficinas de farmacia. Aun perteneciendo a la misma familia de medicamentos, si bien comparten aplicaciones o inconvenientes en forma de reacciones adversas, poseen diferencias (sobre todo entre los de primera y segunda generaciones) y particularidades que los farmacéuticos debemos conocer para realizar una dispensación acorde con lo que caracteriza a nuestra profesión: somos especialistas del medicamento. ●

**Bibliografía**

Berger WE, Schenkel EJ, Mansfield LE; Desloratadine Study Group. Ann Allergy Asthma Immunol. 2002; 89(5): 489-491.  
 Cuéllar Rodríguez S. Insomnio. Panorama Actual Med. 2014; 38(371): 133-146.  
 Fernández Moriano C. La alergia y su farmacoterapia. Panorama Actual Med. 2021; 45(445): 711-738.

**Tabla 2. Medicamentos clasificados por su carga anticolinérgica según la escala Anticholinergic Cognitive Burden**

**1 punto (riesgo bajo)**

• Alprazolam	• Diazepam	• Morfina
• Aripiprazol	• Digoxina	• Nifedipino
• Atenolol	• Fentanilo	• Paliperidona
• Bupropión	• Fluvoxamina	• Prednisona
• Captopril	• Furosemida	• Ranitidina
• <b>Cetirizina</b>	• Haloperidol	• Risperidona
• Clortalidona	• Hidralazina	• Teofilina
• Clorzepato	• Isosorbida	• Trazodona
• Codeína	• Loperamida	• Venlafaxina
• Colchicina	• <b>Loratadina</b>	• Warfarina
• <b>Desloratadina</b>	• Metoprolol	

**2 puntos (riesgo medio)**

• Carbamazepina	• <b>Ciproheptadina</b>	• Oxcarbazepina
• Ciclobenzapina	• Meperidina	

**3 puntos (riesgo alto)**

• Amitriptilina	• <b>Doxilamina</b>	• Paroxetina
• Atropina	• Escopolamina	• <b>Prometazina</b>
• <b>Clorfeniramina</b>	• Fesoterodina	• Quetiapina
• Clorpromazina	• Hidroximizina	• Solifenacina
• Clomipramina	• Imipramina	• Tolterodina
• Clozapina	• <b>Mepiramina</b>	• Imipramina
• <b>Difenhidramina</b>	• Nortriptilina	• Trospro
• <b>Dimenhidrinato</b>	• Olanzapina	
• Doxepina	• Oxibutinina	

En negra se destacan los fármacos antihistamínicos.

Gruenberg K, Guglielmo BJ. Cefalosporinas. En: Diagnóstico clínico y tratamiento. AccessMedicina/McGraw Hill Medical, 2021 [consultado el 9 diciembre de 2021]. Disponible en: <https://accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?bookid=3002&sectionid=253509016#1179075916>  
 Pazos A. Mediadores celulares I. Histamina y 5-hidroxitriptamina. Farmacología de la migraña. En: Flórez J, ed. Farmacología humana, 3.ª ed. Eunsa-Pamplona: Masson, S.A.; 2001. p. 305-325.  
 Senent Sánchez Carlos J. Farmacología y terapéutica de los procesos alérgicos. Trastornos respiratorios, genitourinarios, dermatológicos, oftalmológicos y otológicos. Madrid: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos; 2021.  
 Zubeldía JM, Baeza ML, Jáuregui I, Senent CJ. Libro de las enfermedades alérgicas de la fundación BBVA. 2012, 1.ª ed. Bilbao: Fundación BBVA. ISBN: 978-84-92937-15-8. Disponible en: <https://www.fbbva.es/alergia/aspectos-generales/historia-de-la-alergia-pacientes-alergicos-ilustres-y-famosos/>

# BILAXTEN

bilastina

20 mg



*Siempre es tiempo de Bilaxten*

**AHORA A PRECIO DE REFERENCIA**

PVP IVA  
**6,99 €**

- Más de **90 millones de tratamientos en todo el mundo**<sup>1</sup>
- Comercializado en más de **100 países** en todo el mundo<sup>1</sup>



F.T BILAXTEN 20mg

[www.bilastina.es](http://www.bilastina.es)

I + D + i  
Nacional

#LaMarcaTeCuida

 FAES FARMA

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO.** Bixlaxen 20 mg comprimidos. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.** Cada comprimido contiene 20 mg de bixlaxina. Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1 y 3. **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. Bixlaxen 20 mg comprimidos está indicado en adultos y adolescentes (edad igual o superior a 12 años). **4.2 Posología y forma de administración.** Posología. Adultos y adolescentes (edad igual o superior a 12 años). 20 mg de bixlaxina (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). **Duración del tratamiento:** Para rinoconjuntivitis alérgica el tratamiento debe limitarse al periodo de exposición a los alérgenos. Para rinitis alérgica estacional el tratamiento puede interrumpirse cuando se hayan resuelto los síntomas y reiniciarse en caso de que estos reaparezcan. En rinitis alérgica perenne se puede proponer al paciente el tratamiento continuado durante los periodos de exposición a los alérgenos. Para urticaria la duración del tratamiento depende del tipo, duración y evolución de los síntomas. **Poblaciones especiales. Pacientes de edad avanzada.** No se requiere ajuste de dosis en pacientes de edad avanzada (ver secciones 5.1 y 5.2 en ficha técnica extendida). **Insuficiencia renal.** Los estudios realizados en grupos de adultos con un riesgo especial (pacientes con insuficiencia renal) indican que no se requiere ajustar la dosis de bixlaxina en adultos (ver sección 5.2 en ficha técnica extendida). **Insuficiencia hepática.** No hay experiencia clínica en pacientes adultos con insuficiencia hepática. Sin embargo, dado que bixlaxina no se metaboliza y se elimina inalterada en orina y heces, no se espera que la insuficiencia hepática aumente la exposición sistémica por encima del margen de seguridad en pacientes adultos. Por ello, no se requiere ajustar la dosis en pacientes adultos con insuficiencia hepática (ver sección 5.2 en ficha técnica extendida). **Población pediátrica.** - Niños de 6 a 11 años de edad con un peso corporal mínimo de 20 kg: Bixlaxina 10 mg comprimidos bucodispersables y bixlaxina 2,5 mg/mL solución oral son apropiados para administrar a esta población. - Niños menores de 6 años de edad o un peso inferior a 20 kg: Los datos actualmente disponibles se incluyen en las secciones 4.4, 4.8, 5.1 y 5.2, sin embargo, no se puede hacer una recomendación posológica. Por lo tanto, no se debe usar bixlaxina en este grupo de edad. No se ha establecido la seguridad y eficacia de bixlaxina en niños con insuficiencia renal o hepática. 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. Población pediátrica.** La eficacia y seguridad de bixlaxina en niños menores de 2 años de edad no han sido establecidas y hay poca experiencia clínica en niños de 2 a 5 años, por lo que bixlaxina no se debería utilizar en estos grupos de edad. En pacientes con insuficiencia renal moderada o severa la administración concomitante de bixlaxina con inhibidores de la P-glicoproteína, tales como p.ej., ketocozazol, eritromicina, ciclosporina, ritonavir o diltiazem, puede aumentar los niveles plasmáticos de bixlaxina y por tanto aumentar el riesgo de efectos adversos de bixlaxina. Por ello, la administración concomitante de bixlaxina 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.** Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos y se resumen a continuación. Interacción con alimentos: Los alimentos reducen significativamente la biodisponibilidad oral de bixlaxina en un 30%. Interacción con zumo de pomelo: La administración concomitante de bixlaxina 20 mg y zumo de pomelo disminuyó la biodisponibilidad de bixlaxina 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 bixlaxina es sustrato (ver sección 5.2 en ficha técnica extendida). Los medicamentos que sean sustratos o inhibidores del OATP1A2, tales como ritonavir o rifampicina, podrían igualmente reducir las concentraciones plasmáticas de bixlaxina. Interacción con ketocozazol o eritromicina: La administración concomitante de bixlaxina 20 mg una vez al día y ketocozazol 400 mg una vez al día o eritromicina 500 mg tres veces al día aumentó el AUC de bixlaxina en 2 veces y la Cmax en 2-3 veces. Estos cambios se pueden explicar debido a la interacción con transportadores intestinales de excreción, ya que bixlaxina es sustrato de la P-gp y no es metabolizada (ver sección 5.2 en ficha técnica extendida). Estos cambios no parecen afectar al perfil de seguridad de bixlaxina y ketocozazol o eritromicina, respectivamente. Otros medicamentos que sean sustratos o inhibidores de la P-gp, tal como ciclosporina, podrían igualmente aumentar las concentraciones plasmáticas de bixlaxina. Interacción con diltiazem: la administración concomitante de bixlaxina 20 mg una vez al día y diltiazem 60 mg una vez al día aumentó la Cmax de bixlaxina en un 50%. Este efecto se puede explicar por la interacción con transportadores intestinales de excreción (ver sección 5.2 en ficha técnica extendida) y no parece afectar al perfil de seguridad de bixlaxina. Interacción con alcohol: El rendimiento psicomotor tras la administración concomitante de alcohol y 20 mg de bixlaxina una vez al día fue similar al observado tras la administración de alcohol y placebo. Interacción con lorazepam: La administración concomitante de bixlaxina 20 mg una vez al día y lorazepam 3 mg una vez al día durante 8 días no potenció los efectos depresores del SNC causados por lorazepam. Población pediátrica. Los ensayos de interacciones se han realizado sólo en adultos. Dado que no hay experiencia clínica sobre la interacción de bixlaxina con otros medicamentos, alimentos o zumos de frutas en niños, actualmente se deben considerar los resultados obtenidos en los estudios de interacciones con adultos cuando se prescriba bixlaxina pediátrica. No existen datos clínicos en niños para asegurar que los cambios en la AUC o Cmax debidos a interacciones afectan al perfil de seguridad de bixlaxina. **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia. Embarazo.** No hay datos o éstos son limitados relativos al uso de bixlaxina 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 sección 5.3 en ficha técnica extendida). Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de Bixlaxen 20 mg comprimidos durante el embarazo. Lactancia. La excreción de bixlaxina en la leche no ha sido estudiada en humanos. Los datos farmacocinéticos disponibles en animales muestran que bixlaxina se excreta en la leche (ver sección 5.3 en ficha técnica extendida). Se debe decidir si continuar/discontinuar la lactancia o interrumpir/abstenerse del tratamiento con Bixlaxen 20 mg comprimidos tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre. Fertilidad. No hay datos clínicos o éstos son limitados. En un estudio en ratas no se detectó ningún efecto negativo sobre la fertilidad (ver sección 5.3 en ficha técnica extendida). **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.** Un estudio realizado en adultos para evaluar los efectos de bixlaxina sobre la capacidad para conducir demostró que el tratamiento con 20 mg no afectó al rendimiento durante la conducción. No obstante, dado que puede variar la respuesta individual al medicamento, se recomienda a los pacientes no conducir o utilizar máquinas hasta que hayan establecido su propia respuesta a bixlaxina. **4.8 Reacciones adversas.** Resumen del perfil de seguridad en pacientes adultos y adolescentes. La incidencia de acontecimientos adversos en pacientes adultos y adolescentes afectados de rinoconjuntivitis alérgica o urticaria crónica idiopática tratados con bixlaxina 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 adultos y adolescentes tratados con diferentes dosis de bixlaxina, de los cuales, 1.697 recibieron 20 mg de bixlaxina. Adicionalmente, en estos ensayos 1.362 pacientes recibieron placebo. Las reacciones adversas notificadas más frecuentemente por los pacientes tratados con bixlaxina 20 mg para la indicación de rinoconjuntivitis alérgica o urticaria crónica idiopática fueron cefalea, somnolencia, mareo y fatiga. Estos acontecimientos adversos ocurrieron con una frecuencia similar en los pacientes que recibieron placebo. Resumen tabulado de reacciones adversas en pacientes adultos y adolescentes. La siguiente tabla muestra las reacciones adversas al menos posiblemente relacionadas con bixlaxina y notificadas en más del 0,1% de los pacientes tratados con bixlaxina 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, taquicardia y reacciones de hipersensibilidad (como anafilaxia, angioedema, disnea, erupción cutánea, edema localizado/hinchazón local y eritema) y vómitos durante el periodo de post-comercialización. Descripción de las reacciones adversas relevantes en pacientes adultos y adolescentes. Se observaron somnolencia, cefalea, mareo y fatiga tanto en pacientes tratados con 20 mg de bixlaxina o con placebo. La frecuencia notificada fue 3,06% vs. 2,86% para somnolencia; 4,01% vs. 3,39% para cefalea; 0,83% vs. 0,59 para mareo; y 0,83% vs. 1,32 para fatiga. La información recogida durante la post-comercialización ha confirmado el perfil de seguridad observado durante el desarrollo clínico. Resumen del perfil de seguridad en 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. En un ensayo clínico controlado de 12 semanas, el porcentaje de niños (2-11 años) que notificaron acontecimientos adversos (AA) después del tratamiento con bixlaxina 10 mg para rinoconjuntivitis alérgica o urticaria idiopática crónica fue comparable con los pacientes que recibieron placebo (68,5% versus 67,5%). Los AA relacionados notificados más frecuentemente por 291 niños (2-11 años) que recibieron bixlaxina (en la forma farmacéutica de comprimidos bucodispersables) durante los ensayos clínicos (#260 niños expuestos en el estudio clínico de seguridad, 31 niños expuestos en el estudio farmacocinético) fueron dolor de cabeza, conjuntivitis alérgica, rinitis y dolor abdominal. Estos acontecimientos adversos relacionados ocurrieron con una frecuencia comparable en 249 pacientes que recibieron placebo. Resumen tabulado de reacciones adversas en la población pediátrica. La siguiente tabla muestra los acontecimientos adversos al menos posiblemente relacionados con bixlaxina y notificadas en más del 0,1% de los niños (2-11 años) tratados con bixlaxina durante el desarrollo clínico. Las frecuencias se han clasificado de la siguiente forma: Muy frecuentes (≥1/100) 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. Descripción de las reacciones adversas relevantes en la población pediátrica. Se observaron cefalea, dolor abdominal, conjuntivitis alérgica y rinitis tanto en niños tratados con 10 mg de bixlaxina como con placebo. La frecuencia notificada fue 2,1% vs. 1,2% para cefalea; 1,0% vs. 1,2% para dolor abdominal; 1,4% vs. 2,0% para conjuntivitis alérgica; y 1,0% vs. 1,2% para rinitis. 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](http://www.notificaram.es). **4.9 Sobre dosis.** La información relacionada con sobre dosis aguda de bixlaxina 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 bixlaxina a dosis de 10 a 11 veces de la dosis terapéutica (220 mg como dosis única o 200 mg/día durante 7 días) a 26 voluntarios adultos sanos, la frecuencia de acontecimientos adversos tras el tratamiento fue dos veces superior a la observada tras la administración de placebo. Las reacciones adversas más frecuentemente notificadas fueron mareo, cefalea y náusea. No se notificaron acontecimientos adversos graves ni prolongaciones significativas del intervalo QTc. La información recogida durante la post-comercialización coincide con la información obtenida en los ensayos clínicos. La evaluación crítica del efecto de dosis múltiples de bixlaxina (100 mg durante 4 días) sobre la repolarización ventricular en un estudio cruzado de "through QTc" realizado con 30 voluntarios adultos sanos no mostró ninguna prolongación significativa del intervalo QTc. No hay datos de sobre dosis en niños. En caso de producirse una sobre dosis se recomienda tratamiento sintomático y de soporte. No se conoce ningún antídoto específico para bixlaxina. **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS.** (Consultar ficha técnica extendida). **6. DATOS FARMACÉUTICOS. 6.1 Lista de excipientes.** Celulosa microcristalina. Carboximetilalmidón sódico tipo A (derivado de patata). Silice 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 blister, 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 blister contiene 10 comprimidos. Los blisters están envasados en estuches de cartón. Tamaños de envase: 10, 20, 30, 40 y 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, 46940 - Lloa. 8. NUMERO(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.** 08/2019. **11. PRESENTACIÓN Y P.V.P. I.V.A.:** Bixlaxen 20 mg, 20 comprimidos. P.V.P. I.V.A. 6,99€. Bixlaxen 2,5 mg/ml solución oral, P.V.P. I.V.A. 9,6€. Bixlaxen 10 mg, 20 comprimidos. P.V.P. I.V.A. 6,40€. **12. CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN:** Con receta médica. Reembolsable por el Sistema Nacional de Salud. Para más información consulte la ficha técnica completa en [www.aemps.gob.es](http://www.aemps.gob.es). **BIBLIOGRAFÍA:** 1. Datos internos de la compañía. Titular Faes Farma S.A. Ficha Técnica autorizada. Revisión del texto agosto 2019.

Clasificación por órganos del sistema		Bixlaxina 20 mg	Bixlaxina cualquier	Placebo 20 mg
<b>Frecuencia</b>	<b>Reacción adversa</b>			
<b>Infecciones e infestaciones</b>				
<i>Poco frecuentes</i>	<i>Herpes labial</i>	2 (0,12%)	2 (0,8%)	0 (0,0%)
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>				
<i>Poco frecuentes</i>	<i>Aumento de apetito</i>	10 (0,59%)	11 (0,44%)	7 (0,51%)
<b>Trastornos psiquiátricos</b>				
<i>Poco frecuentes</i>	<i>Ansiedad</i>	6 (0,35%)	8 (0,32%)	0 (0,0%)
	<i>Insomnio</i>	2 (0,12%)	4 (0,16%)	
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>				
<i>Frecuentes</i>	<i>Somnolencia</i>	52 (3,06%)	82 (3,25%)	39 (2,86%)
	<i>Cefalea</i>	68 (4,01%)	90 (3,56%)	46 (3,38%)
<i>Poco Frecuentes</i>	<i>Mareo</i>	14 (0,83%)	23 (0,91%)	08 (0,59%)
<b>Trastornos del oído y del laberinto</b>				
<i>Poco frecuentes</i>	<i>Tinnitus</i>	2 (0,12%)	2 (0,08%)	0 (0,00%)
	<i>Vértigo</i>	3 (0,18%)	3 (0,12%)	0 (0,00%)
<b>Trastornos cardiacos</b>				
<i>Poco frecuentes</i>	<i>Bloqueo de rama derecha</i>	4 (0,24%)	5 (0,20%)	3 (0,22%)
	<i>Arritmia sinusual</i>	5 (0,30%)	5 (0,20%)	1 (0,07%)
	<i>Intervalo QT del electrocardiograma prolongado</i>	9 (0,53%)	10 (0,40%)	5 (0,37%)
	<i>Otras anomalías del ECG</i>	7 (0,41%)	11 (0,44%)	2 (0,15%)
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>				
<i>Poco frecuentes</i>	<i>Disnea</i>	2 (0,12%)	2 (0,08%)	0 (0,00%)
	<i>Molestias Nasales</i>	2 (0,12%)	2 (0,08%)	0 (0,00%)
	<i>Sequedad Nasal</i>	3 (0,18%)	6 (0,24%)	4 (0,29%)
<b>Trastornos gastrointestinales</b>				
<i>Poco frecuentes</i>	<i>Dolor abdominal superior</i>	11 (0,65%)	14 (0,55%)	6 (0,44%)
	<i>Dolor abdominal</i>	5 (0,30%)	5 (0,20%)	4 (0,29%)
	<i>Náusea</i>	7 (0,41%)	10 (0,20%)	14 (1,03%)
	<i>Molestias gástricas</i>	3 (0,18%)	4 (0,16%)	0 (0,0%)
	<i>Diarrea</i>	4 (0,24%)	6 (0,24%)	3 (0,22%)
	<i>Sequedad Bucal</i>	2 (0,12%)	6 (0,24%)	5 (0,37%)
	<i>Dispepsia</i>	2 (0,12%)	4 (0,16%)	4 (0,29%)
	<i>Gastritis</i>	4 (0,24%)	4 (0,16%)	4 (0,0%)
<b>Trastornos de piel y tejido subcutáneo</b>				
<i>Poco frecuentes</i>	<i>Plurito</i>	2 (0,12%)	4 (0,16%)	2 (0,15%)
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>				
<i>Poco frecuentes</i>	<i>Fatiga</i>	14 (0,83%)	19 (0,75%)	18 (1,32%)
	<i>Sed</i>	3 (0,18%)	4 (0,16%)	1 (0,07%)
	<i>Mejoría de una condición preexistente</i>	2 (0,12%)	2 (0,08%)	1 (0,07%)
	<i>Pirexia</i>	2 (0,12%)	3 (0,12%)	1 (0,07%)
	<i>Astenia</i>	3 (0,18%)	4 (0,16%)	5 (0,37%)
<b>Exploraciones complementarias</b>				
<i>Poco frecuentes</i>	<i>Aumento de Gamma-glutamyltransferasa</i>	7 (0,41%)	8 (0,41%)	2 (0,15%)
	<i>Aumento de Alanin-aminotransferasa</i>	5 (0,30%)	5 (0,20%)	3 (0,22%)
	<i>Aumento de Alanin-aminotransferasa</i>	3 (0,18%)	3 (0,12%)	3 (0,22%)
	<i>Aumento de creatinina plasmática</i>	2 (0,12%)	2 (0,08%)	0 (0,0%)
	<i>Aumento de creatinina plasmáticas</i>	2 (0,12%)	2 (0,08%)	3 (0,22%)
	<i>Aumento de peso</i>	8 (0,47%)	12 (0,08%)	2 (0,15%)

Clasificación por órganos del sistema		Bixlaxina 10 mg (n=291)#	Placebo 20 mg (n=249)
<b>Frecuencia</b>	<b>Reacción adversa</b>		
<b>Infecciones e infestaciones</b>			
<i>Frecuente</i>	<i>Rinitis</i>	3 (1,0%)	3 (1,2%)
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>			
<i>Frecuente</i>	<i>Cefalea</i>	6 (2,1%)	3 (0,51%)
	<i>Mareo</i>	1 (0,3%)	0 (0,0%)
	<i>Pérdida de conciencia</i>	1 (0,3%)	0 (0,0%)
<b>Trastornos oculares</b>			
<i>Frecuentes</i>	<i>Conjuntivitis alérgica</i>	4 (1,4%)	5 (2,0%)
	<i>Iritación ocular</i>	1 (0,3%)	0 (0,0%)
<b>Trastornos gastrointestinales</b>			
<i>Frecuente</i>	<i>Dolor abdominal / Dolor abdominal superior</i>	3 (1,0%)	3 (1,2%)
	<i>Vértigo</i>	3 (0,18%)	0 (0,0%)
	<i>Diarrea</i>	2 (0,7%)	0 (0,0%)
	<i>Náuseas</i>	1 (0,3%)	0 (0,0%)
	<i>Hinchazón de los labios</i>	1 (0,3%)	0 (0,0%)
<b>Trastornos de piel y del tejido subcutáneo</b>			
<i>Poco frecuente</i>	<i>Eczema</i>	1 (0,3%)	0 (0,0%)
	<i>Urticaria</i>	2 (0,7%)	2 (0,8%)
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>			
<i>Poco frecuente</i>	<i>Fatiga</i>	2 (0,7%)	0 (0,0%)