

ALEXOFEDRIN
(cloridrato de fexofenadina)

EMS S/A

comprimidos revestidos

120 e 180 mg

I. IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

ALLEXOFEDRIN

(cloridrato de fexofenadina)

“MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA”

APRESENTAÇÕES

Embalagem com 10 ou 30 comprimidos revestidos de 120 mg ou de 180 mg.

USO ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 12 ANOS

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido de 120 mg contém:

cloridrato de fexofenadina 120 mg

excipiente* q.s.p. 1 com rev

*celulose microcristalina, amido pré-gelatinizado, estearato de magnésio, hipromelose + hiprolose + macrogol, dióxido de titânio, óxido de ferro vermelho, óxido de ferro amarelo, laurilsulfato de sódio, lactose monoidratada e crospovidona.

Cada comprimido revestido de 180 mg contém:

cloridrato de fexofenadina..... 180 mg

excipiente* q.s.p. 1 com rev

*celulose microcristalina, amido pré-gelatinizado, estearato de magnésio, hipromelose + hiprolose + macrogol, dióxido de titânio, óxido de ferro vermelho, óxido de ferro amarelo, laurilsulfato de sódio, lactose monoidratada e crospovidona.

II. INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Este medicamento é um anti-histamínico destinado ao tratamento das manifestações alérgicas, tais como sintomas de rinite alérgica (incluindo espirros, obstrução nasal, prurido, coriza, conjuntivite alérgica e febre do feno) e urticária.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

O cloridrato de fexofenadina inibiu a formação de pápula e o eritema provocados por injeção de histamina. Após dose única e doses de duas vezes ao dia de cloridrato de fexofenadina demonstrou-se que a droga apresenta rápido efeito anti-histamínico, iniciando-se dentro de 1 hora e alcançando seu efeito máximo dentro de 2 a 3 horas, prolongando-se no mínimo por 12 horas. Foi alcançada mais de 80% de inibição máxima nas áreas de formação de pápula e eritema. Não foi observada tolerância desses efeitos após 28 dias. Estudos clínicos conduzidos em rinite alérgica demonstraram que uma dose de 120 mg e 180 mg são suficientes para 24 horas de eficácia, utilizando-se a avaliação de pontuação total de sintomas como o objetivo primário. Em crianças com 6 a 11 anos de idade, os efeitos supressivos do cloridrato de fexofenadina sobre a pápula e eritema induzidos pela histamina, foram comparáveis àqueles em adultos com exposição similar.

Em uma análise integrada de um estudo placebo-controlado, duplo-cego de fase III, envolvendo 1369 crianças de 6 a 11 anos de idade com rinite alérgica, o cloridrato de fexofenadina 30 mg duas vezes ao dia foi significativamente melhor que o placebo na redução da pontuação total dos sintomas ($p = 0,0001$). Todos os componentes individuais de sintomas incluindo coriza, tosse, prurido nos olhos/ olhos vermelhos/ olhos úmidos, prurido nasal/ palato/ garganta e congestão nasal apresentaram melhora significante ($p = 0,0334$ a $p = 0,0001$) com o cloridrato de fexofenadina.

O início de ação para a redução da pontuação total dos sintomas foi observado em 60 minutos, comparado ao placebo, após administração de dose única de 60 mg para pacientes com rinite alérgica que foram expostos ao pólen em uma unidade de exposição ambiental.

Em pacientes com rinite alérgica, que ingeriram doses de até 240 mg de cloridrato de fexofenadina, duas vezes ao dia, durante 2 semanas, não foram observadas diferenças significativas no intervalo QTc, quando comparado com placebo. Também não foram observadas alterações no intervalo QTc em pacientes saudáveis que ingeriram até 400 mg de cloridrato de fexofenadina, duas vezes ao dia, durante 6,5 dias e 240 mg, uma vez ao dia durante 1 ano, quando comparado ao placebo. Em crianças com 6 a 11 anos de idade, não foram observadas diferenças significativas no intervalo QTc após administração de até 60 mg de cloridrato de fexofenadina, duas vezes ao dia, durante 2 semanas.

Comparou-se a eficácia e segurança do uso de três diferentes concentrações de fexofenadina (40 mg, 60 mg e 120 mg) com placebo em um estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado, que tratou 545 pacientes com rinite alérgica sazonal. Os pacientes foram randomizados aos quatro grupos de tratamento e tratados duas vezes ao dia por 14 dias. O estudo evidenciou que os três grupos de pacientes que receberam fexofenadina tiveram resultados significativamente melhores na redução dos sintomas quando comparados ao placebo, tendo as doses de 60 e 120 mg duas vezes ao dia mostrado resultados mais rápidos. As três dosagens também foram bem toleradas pelos pacientes, não evidenciando efeitos no intervalo QTc do eletrocardiograma. Assim, o estudo conclui que essas doses de fexofenadina são efetivas e seguras no alívio dos sintomas da rinite alérgica sazonal.

Em um estudo multicêntrico, controlado, envolvendo 861 pacientes, comparou-se a eficácia e a segurança de duas concentrações de fexofenadina (120 e 180 mg) em dose única diária com placebo no controle dos sintomas da rinite alérgica sazonal por 14 dias. Evidenciou-se que os grupos de pacientes que receberam fexofenadina, tanto na concentração de 120 ou de 180 mg, apresentaram significativa melhora no escore total de sintomas quando comparados ao placebo, tanto na mensuração instantânea quanto na reflectiva. Não houve diferença significativa quanto à eficácia entre as duas concentrações de fexofenadina. O estudo ainda revelou que não houve diferenças significativas em relação ao aparecimento de eventos adversos em relação aos grupos de fexofenadina e o grupo placebo. O estudo conclui que fexofenadina 120mg ou 180mg uma vez ao dia, é segura e eficaz no tratamento da rinite alérgica sazonal.

Em um estudo duplo-cego, randomizado, controlado, envolvendo 255 pacientes com urticária idiopática crônica e com idade igual ou superior a 12 anos, avaliou-se a eficácia e segurança de fexofenadina (180 mg) por via oral 1 vez ao dia por 4 semanas. O estudo

evidenciou que os pacientes que receberam fexofenadina apresentaram significativa redução do número de pápulas, bem como redução da intensidade diária de prurido quando comparados ao placebo ($P < 0,001$). Houve ainda maior redução nos escores totais de sintomas no grupo da fexofenadina. O estudo evidenciou ainda que não houve diferença significativa em relação à frequência de eventos adversos entre os dois grupos de tratamento. O estudo conclui que fexofenadina em dose única diária de 180mg foi eficaz e bem tolerada para o alívio dos sintomas da urticária idiopática crônica.

Referências Bibliográficas:

- Meltzer, EO et al. Efficacy of fexofenadine versus desloratadine in suppressing histamine-induced wheal and flare. *Allergy Asthma Proc.* 2007 Jan-Feb;28(1):67-73.
- Casale, TB et al. Safety and efficacy of once-daily fexofenadine HCl in the treatment of autumn seasonal allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc.* 1999 May-Jun;20(3):193-8.
- Meltzer, EO et al. Safety and efficacy of oral fexofenadine in children with seasonal allergic rhinitis—a pooled analysis of three studies. *Pediatr Allergy Immunol.* 2004 Jun;15(3):253-60
- Day, JH et al. Onset of action, efficacy, and safety of a single dose of fexofenadine hydrochloride for ragweed allergy using an environmental exposure unit. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 1997 Dec;79(6):533-40.
- Pratt, C et al. Cardiovascular safety of fexofenadine HCl. *Clinical and Experimental Allergy.* 1999; 29 (3): 212-216.
- Mason, J et al. The systemic safety of fexofenadine HCl. *Clin Exp Allergy.* 1999 Jul;29 Suppl 3:163-70.
- Graft, DF et al. Safety of fexofenadine in children treated for seasonal allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2001 Jul;87(1):22-6.
- Bronsky, EA et al. Effectiveness and safety of fexofenadine, a new non-sedating H₁-receptor antagonist, in the treatment of fall allergies. *Allergy Asthma Proc.* 1998 May-Jun;19(3):135-41.
- Kaplan, AP et al. Once-daily fexofenadine treatment for chronic idiopathic urticaria: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2005 Jun;94(6):662-9.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

O cloridrato de fexofenadina é um anti-histamínico com atividade antagonista seletiva dos receptores H₁ periféricos da histamina. A fexofenadina inibiu o broncospasmo induzido por antígenos em cobaias sensibilizadas e inibiu a liberação da histamina dos mastócitos peritoneais em ratos. Em animais de laboratório, não foram observados efeitos anticolinérgicos ou bloqueio dos receptores alfa₁-adrenérgicos. Além disso, não foram observados efeitos sedativos ou outros efeitos no sistema nervoso central. Estudos de distribuição tecidual realizados com o cloridrato de fexofenadina radiomarcado em ratos demonstraram que a fexofenadina não atravessa a barreira hematoencefálica.

O início de ação para a redução do escore total dos sintomas foi observada em 60 minutos, em comparação com o placebo, após uma única dose de 60 mg administrada em pacientes com rinite alérgica sazonal que foram expostas ao pólen de ervas em um ambiente de unidade de exposição.

Não se observou qualquer efeito sobre o intervalo QTc em pacientes com rinite alérgica sazonal tratados com cloridrato de fexofenadina até 240 mg, duas vezes por dia durante 2 semanas, quando em comparação com placebo. Além disso, não foi observado nenhum efeito sobre o intervalo QTc em indivíduos saudáveis tratados com cloridrato de fexofenadina até 400 mg duas vezes por dia durante 6,5 dias e 240 mg uma vez por dia, durante 1 ano, quando comparado com o placebo. Em crianças com idade entre 6 a 11 anos tratadas com 60 mg de cloridrato de fexofenadina duas vezes ao dia, por duas semanas, não foram observadas diferenças significativas no intervalo QTc quando comparados com placebo. Fexofenadina em concentrações 32 vezes superior à concentração terapêutica no homem, não mostrou nenhum efeito nos canais de potássio clonados do coração humano.

Em um estudo duplo-cego em voluntários saudáveis, analisou-se os efeitos de doses supra-terapêuticas da fexofenadina (360 mg) no Sistema Nervoso Central. Observou-se que na referida dose não houve nenhuma alteração objetiva ou subjetiva no desempenho psicomotor dos participantes, nem sedação. Fexofenadina tem ação nos receptores periféricos da histamina e não ultrapassa a barreira hematoencefálica e por isso não é sedante.

Hindmarch, I et al. An evaluation of the effects of high-dose fexofenadine on the central nervous system: a double-blind, placebo-controlled study in healthy volunteers. *Clin Exp All.* 2002; 32:133-139

Propriedades farmacocinéticas

O cloridrato de fexofenadina é rapidamente absorvido após administração oral, com T_{máx} ocorrendo aproximadamente em 1 – 3 horas pós-dose. O valor da C_{máx} média foi aproximadamente 142 ng/mL após administração de dose única de 60 mg, aproximadamente 289 ng/mL após dose única de 120 mg e aproximadamente 494 ng/mL após dose única de 180 mg.

A fexofenadina possui ligação às proteínas plasmáticas de aproximadamente 60 – 70%.

A fexofenadina sofre metabolismo hepático insignificante.

Após administração oral de dose única de 60 mg de cloridrato de fexofenadina, 80% do total da dose foi recuperada nas fezes e 11% na urina. Após múltiplas doses, a fexofenadina apresentou meia-vida média de eliminação de 11-16 horas. Supõe-se que a principal via de eliminação seja a excreção biliar, enquanto até 10% da dose ingerida seja excretada de forma inalterada na urina.

A farmacocinética do cloridrato de fexofenadina, em doses únicas e múltiplas, é linear com doses de 20 mg a 120 mg. Uma dose de 240 mg, duas vezes ao dia, causou aumento levemente proporcional (8,8%) na área sob a curva, no estado de equilíbrio.

4. CONTRAINDICAÇÕES

ALLEXOFEDRIN é contraindicado para uso em pacientes com hipersensibilidade aos componentes da fórmula.

Este medicamento é contraindicado para menores de 12 anos.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Gravidez e lactação

Não há estudos de ALLEXOFEDRIN em mulheres grávidas e/ou lactantes. ALLEXOFEDRIN somente deve ser utilizado durante a gravidez e/ou lactação a menos que a relação risco/benefício seja avaliada pelo médico e supere os possíveis riscos para o feto e/ou lactante, respectivamente. Em estudos que abrangeram toxicidade reprodutiva realizados em camundongos, a fexofenadina não prejudicou a fertilidade, nem o desenvolvimento pré ou pós-natal e não foi teratogênica.

Categoria de risco na gravidez: categoria B.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica.

Populações especiais

Não é necessário ajuste de dose de ALLEXOFEDRIN em pacientes com insuficiência hepática e renal ou em idosos.

Alterações na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas.

Estudos realizados com cloridrato de fexofenadina não demonstraram associação do uso do produto com a atenção no dirigir veículos motorizados ou operar máquinas, alteração no padrão do sono ou outros efeitos no sistema nervoso central. ALLEXOFEDRIN não é sedante.

Dados de segurança pré-clínica

O potencial carcinogênico do cloridrato de fexofenadina foi avaliado utilizando-se estudos com terfenadina com estudos farmacocinéticos de suporte demonstrando a exposição adequada do cloridrato de fexofenadina (através de valores plasmáticos de concentração da área sob a curva – AUC). Não foi observada evidência de carcinogenicidade em ratos e camundongos com terfenadina (até 150 mg/kg/dia), resultando em exposição plasmática da fexofenadina de até 4 vezes o valor terapêutico em humanos (baseado em 60 mg de cloridrato de fexofenadina, duas vezes ao dia).

Vários estudos “in vitro” e “in vivo” realizados com cloridrato de fexofenadina não demonstraram mutagenicidade. Administrando-se cloridrato de fexofenadina em doses orais de 2000 mg/kg nos estudos de toxicidade aguda realizados em diversas espécies animais, não foi observado nenhum sinal clínico de toxicidade e nenhum efeito no peso corpóreo ou no consumo de alimentos. Não foram observados efeitos relevantes relacionados ao tratamento em roedores após necrópsia. Cães toleraram 450 mg/kg, administrados duas vezes ao dia, durante 6 meses e não demonstraram nenhuma toxicidade além de emese ocasional.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

- **cloridrato de fexofenadina e omeprazol:** não foi observada nenhuma interação;

- **cloridrato de fexofenadina e antiácido contendo gel de hidróxido de alumínio e magnésio:** a administração de 15 minutos antes do cloridrato de fexofenadina causou uma redução na biodisponibilidade. Recomenda-se aguardar um período de 2 horas entre a administração destes medicamentos;

- **cloridrato de fexofenadina e eritromicina ou cetoconazol:** não demonstrou nenhum aumento significativo no intervalo QTc. Não foi relatada nenhuma diferença nos efeitos adversos no caso destes agentes terem sido administrados isoladamente ou em combinação.

Interação medicamento-alimento: Evite tomar ALLEXOFEDRIN junto com alimentos ricos em gordura ou com suco de frutas.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar em temperatura ambiente (temperatura entre 15 e 30°C). Proteger da luz e umidade.

Prazo de validade:

Comprimidos de 120 mg e 180 mg: 24 meses a partir da data de fabricação.

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.

Características físicas e organolépticas

Comprimidos de 120 mg e 180 mg: Comprimidos revestidos na cor salmão, oblongo, biconvexo e lisos.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Para os sintomas associados à rinite alérgica:

01 comprimido de 120 mg uma vez ao dia ou 01 comprimido de 180 mg uma vez ao dia.

Para os sintomas associados à urticária

01 comprimido de 180 mg, uma vez ao dia.

Não há estudos dos efeitos de ALLEXOFEDRIN administrado por vias não recomendadas. Portanto, por segurança e para garantir a eficácia deste medicamento, a administração deve ser somente por via oral.

Este medicamento não deve ser partido ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Os eventos adversos que foram relatados nos estudos placebo-controlados envolvendo pacientes com rinite alérgica sazonal e urticária idiopática crônica, apresentaram frequência semelhante nos pacientes tratados com placebo ou com fexofenadina.

Assim, este medicamento pode provocar as seguintes reações adversas:

FREQUÊNCIA	REAÇÃO ADVERSA
Reação comum (ocorre entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): > 1/100 e < 1/10	cefaleia, sonolência, vertigem e náuseas
Reação rara (ocorre entre 0,01% e 0,1% dos pacientes que utilizam este medicamento): > 1/10.000 e < 1/1.000	exantema, urticária, prurido e outras manifestações alérgicas como angioedema, rigidez torácica, dispneia, rubor e anafilaxia

	sistêmica
--	-----------

Os eventos adversos relatados em estudos placebo-controlados de urticária idiopática crônica foram similares aos relatados em rinite alérgica.

Os eventos adversos, nos estudos placebo-controlados em crianças com 6 a 11 anos, foram similares aos observados envolvendo adultos e crianças acima de 12 anos com rinite alérgica sazonal.

Além das reações adversas relatadas durante os estudos clínicos e listadas acima, os seguintes eventos adversos foram raramente relatados durante a pós-comercialização: fadiga, insônia, nervosismo e distúrbios do sono ou pesadelo.

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificação de Eventos Adversos a Medicamentos - VIGIMED, disponível em <http://portal.anvisa.gov.br/vigimed>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Sintomas

A maioria dos relatos de superdose do cloridrato de fexofenadina apresenta informações limitadas. Entretanto, vertigem, sonolência e boca seca foram relatadas.

Foram estudadas em voluntários sadios dose única de até 800 mg e doses de até 690 mg duas vezes ao dia (11,5 vezes a dose de 120 mg) durante 1 mês, ou 240 mg diários durante 1 ano, sem o aparecimento de eventos adversos clinicamente significativos quando comparados ao placebo.

A dose máxima tolerada de ALLEXOFEDRIN ainda não foi estabelecida.

Tratamento

Em caso de superdose, são recomendadas as medidas usuais sintomáticas e de suporte para remover do organismo o fármaco não absorvido.

A hemodiálise não remove efetivamente o cloridrato de fexofenadina do sangue.

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

III. DIZERES LEGAIS

MS n°: 1.0235.0637

Farm.Resp.: Telma Elaine Spina

CRF - SP n° 22.234

EMS S/A.

Rodovia Jornalista Francisco Aguirre Proença, s/n°, Km 08

Chácara Assay – Hortolândia – SP

CEP 13186-901 CNPJ: 57.507.378/0003-65

INDÚSTRIA BRASILEIRA

Ou

Para a concentração de 180 mg:

Fabricado por: NOVAMED FABRICAÇÃO DE PRODUTOS FARMACÊUTICOS LTDA

Manaus/AM

Embalado por: EMS S/A

Hortolândia/SP

Siga corretamente o modo de usar, não desaparecendo os sintomas procure orientação médica.

SAC: 0800-191914

www.ems.com.br



Histórico de alterações do texto de bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
24/07/2014	0599433/14-1	10457 - SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	1ª submissão	VP/VPS	Comprimidos revestidos de 120 mg e 180 mg em embalagem contendo 10.
26/01/2015	---	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula –RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	Dizeres Legais	VP/VPS	Comprimidos revestidos de 120 mg e 180 mg em embalagem contendo 10.
19/10/2017	2126273/17-0	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula –RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	1. Para que este medicamento é indicado? 2. Como este medicamento funciona? 3. Quando não devo usar este medicamento? 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 6. Como devo usar este medicamento? 7. O que devo fazer quando eu me esquecer de tomar estw medicamento? 8. Quais os males este medicamento pode me causar?	VP	Comprimidos revestidos de 120 mg e 180 mg em embalagem contendo 10.
							1. Indicações 2. Resultados de eficácia 3. Características farmacológicas 4. Contraindicações 5. Advertências e precauções 6. Interações medicamentosas 8. Posologia e modo de usar 9. Reações adversas 10. Superdose	VPS	

17/05/2019	0441036/19-0	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	1. Para que este medicamento é indicado? III) Dizeres legais	VP	Comprimidos revestidos de 120 mg e 180 mg em embalagem contendo 10.
							9. Reações adversas III) Dizeres legais	VPS	
19/06/2019	0544019/19-0	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	28/02/2014 23/12/2013 21/12/2018	0164951/14-5 0009974/14-1 1208020/18-9	10206 - SIMILAR - Alteração maior de excipiente 10247 - SIMILAR - Alteração de local de fabricação do medicamento de liberação convencional com prazo de análise 11024 - RDC 73/2016 - SIMILAR - Inclusão de local de fabricação de medicamento de liberação convencional	20/05/2019	Composição III) Dizeres legais	VP/VPS	Comprimidos revestidos de 120 mg e 180 mg em embalagem contendo 10.
03/08/2019	1927712/19-1	10756 - SIMILAR - Notificação de alteração de texto de bula para adequação a intercambialidade.	N/A	N/A	N/A	N/A	Submissão eletrônica para atualização de texto de bula para adequação a intercambialidade.	VP VPS	Comprimidos revestidos de 120 mg e 180 mg em embalagem contendo 10.
27/05/2020	1668254/20-8	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	6. Como devo usar este medicamento? III) Dizeres legais	VP	Comprimidos revestidos de 120 mg e 180 mg em embalagem contendo 10.
							III) Dizeres legais		
--	--	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	28/02/2020	0605434/20-0	11099 - RDC 73/2016 - SIMILAR - Inclusão de nova apresentação restrita ao número de unidades farmacotécnicas	08/06/2020	III) Dizeres legais	VP/ VPS	Comprimidos revestidos de 120 mg e 180 mg em embalagem contendo 10 ou 30.

ALLEXOFEDRIN PEDIÁTRICO
(cloridrato de fexofenadina)
EMS S/A

suspensão oral

6 mg/mL

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

ALLEXOFEDRIN PEDIÁTRICO

cloridrato de fexofenadina

APRESENTAÇÕES

Suspensão de 6 mg/mL. Embalagem contendo frasco de 60 mL ou 150 mL + seringa dosadora.

USO ORAL

USO PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO

Cada 1 mL da suspensão oral contém :

cloridrato de fexofenadina*.....6 mg

veículo q.s.p.**1 mL

*Cada 1 mL contém 6,0 mg de cloridrato de fexofenadina equivalente a 5,6 mg de fexofenadina base.

** propilenoglicol, goma xantana, fosfato de sódio monobásico, fosfato de sódio dibásico, butilparabeno, propilparabeno, edetato dissódico di-hidratado, sacarose, xilitol, poloxâmer, aroma artificial de framboesa, dióxido de titânio e água purificada.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Este medicamento é um anti-histamínico destinado ao tratamento das manifestações alérgicas, tais como sintomas de rinite alérgica (incluindo espirros, obstrução nasal, prurido, coriza, conjuntivite alérgica e febre do feno) e urticária.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

O cloridrato de fexofenadina inibiu a formação de pápula e o eritema provocados por injeção de histamina. Após dose única e doses de duas vezes ao dia de cloridrato de fexofenadina demonstrou-se que a droga apresenta rápido efeito anti-histamínico, iniciando-se dentro de 1 hora e alcançando seu efeito máximo dentro de 2 a 3 horas, prolongando-se no mínimo por 12 horas. Foi alcançada mais de 80% de inibição máxima nas áreas de formação de pápula e eritema. Não foi observada tolerância desses efeitos após 28 dias. Estudos clínicos conduzidos em rinite alérgica demonstraram que uma dose de 120 mg e 180 mg são suficientes para 24 horas de eficácia, utilizando-se a avaliação de pontuação total de sintomas como o objetivo primário. Em crianças com 6 a 11 anos de idade, os efeitos supressivos do cloridrato de fexofenadina sobre a pápula e eritema induzidos pela histamina, foram comparáveis àqueles em adultos com exposição similar.

Em uma análise integrada de um estudo placebo-controlado, duplo-cego de fase III, envolvendo 1369 crianças de 6 a 11 anos de idade com rinite alérgica, o cloridrato de fexofenadina 30 mg duas vezes ao dia foi significativamente melhor que o placebo na redução da pontuação total dos sintomas ($p = 0,0001$). Todos os componentes individuais de sintomas incluindo coriza, tosse, prurido nos olhos/ olhos vermelhos/ olhos úmidos, prurido nasal/ palato/ garganta e congestão nasal apresentaram melhora significante ($p = 0,0334$ a $p = 0,0001$) com o cloridrato de fexofenadina.

O início de ação para a redução da pontuação total dos sintomas foi observado em 60 minutos, comparado ao placebo, após administração de dose única de 60 mg para pacientes com rinite alérgica que foram expostos ao pólen em uma unidade de exposição ambiental.

Em pacientes com rinite alérgica, que ingeriram doses de até 240 mg de cloridrato de fexofenadina, duas vezes ao dia, durante 2 semanas, não foram observadas diferenças significativas no intervalo QTc, quando comparado com placebo. Também não foram observadas alterações no intervalo QTc em pacientes saudáveis que ingeriram até 400 mg de cloridrato de fexofenadina, duas vezes ao dia, durante 6,5 dias e 240 mg, uma vez ao dia durante 1 ano, quando comparado ao placebo. Em crianças com 6 a 11 anos de idade, não foram observadas diferenças significativas no intervalo QTc após administração de até 60 mg de cloridrato de fexofenadina, duas vezes ao dia, durante 2 semanas.

Comparou-se a eficácia e segurança do uso de três diferentes concentrações de fexofenadina (40 mg, 60 mg e 120 mg) com placebo em um estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado, que tratou 545 pacientes com rinite alérgica sazonal. Os pacientes foram randomizados aos quatro grupos de tratamento e tratados duas vezes ao dia por 14 dias. O estudo evidenciou que os três grupos de pacientes que receberam fexofenadina tiveram resultados significativamente melhores na redução dos sintomas quando comparados ao placebo, tendo as doses de 60 e 120 mg duas vezes ao dia mostrado resultados mais rápidos. As três dosagens também foram bem toleradas pelos pacientes, não evidenciando efeitos no intervalo QTc do eletrocardiograma. Assim, o estudo conclui que as essas doses de fexofenadina são efetivas e seguras no alívio dos sintomas da rinite alérgica sazonal.

Em um estudo multicêntrico, controlado, envolvendo 861 pacientes, comparou-se a eficácia e a segurança de duas concentrações de fexofenadina (120 e 180 mg) em dose única diária com placebo no controle dos sintomas da rinite alérgica sazonal por 14 dias. Evidenciou-se que o grupos de pacientes que receberam fexofenadina, tanto na concentração de 120 ou de 180 mg, apresentaram significativa melhora no escore total de sintomas quando comparados ao placebo, tanto na mensuração instantânea quanto na reflectiva. Não houve diferença significativa quanto à eficácia entre as duas concentrações de fexofenadina. O estudo ainda revelou que não houve diferenças significativas em relação ao aparecimento de eventos adversos em relação aos grupos de fexofenadina e o grupo placebo. O estudo conclui que fexofenadina 120 mg ou 180 mg uma vez ao dia, é segura e eficaz no tratamento da rinite alérgica sazonal.

Em um estudo duplo-cego, randomizado, controlado, envolvendo 255 pacientes com urticária idiopática crônica e com idade igual ou superior a 12 anos, avaliou-se a eficácia e segurança de fexofenadina (180 mg) por via oral 1 vez ao dia por 4 semanas. O estudo evidenciou que os pacientes que receberam fexofenadina apresentaram significativa redução do número de pápulas, bem como redução da intensidade diária de prurido quando comparados ao placebo ($P < 0,001$). Houve ainda maior redução nos escores totais de sintomas no grupo da fexofenadina. O estudo evidenciou ainda que não houve diferença significativa em relação à frequência de eventos adversos entre os dois grupos de tratamento. O estudo conclui que fexofenadina em dose única diária de 180mg foi eficaz e bem tolerada para o alívio dos sintomas da urticária idiopática crônica.

Referências Bibliográficas:

Meltzer, EO et al. Efficacy of fexofenadine versus desloratadine in suppressing histamine-induced wheal and flare. *Allergy Asthma Proc.* 2007 Jan-Feb;28(1):67-73.

Casale, TB et al. Safety and efficacy of once-daily fexofenadine HCl in the treatment of autumn seasonal allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc.* 1999 May-Jun;20(3):193-8.

Meltzer, EO et al. Safety and efficacy of oral fexofenadine in children with seasonal allergic rhinitis--a pooled analysis of three studies. *Pediatr Allergy Immunol.* 2004 Jun;15(3):253-60

Day, JH et al. Onset of action, efficacy, and safety of a single dose of fexofenadine hydrochloride for ragweed allergy using an environmental exposure unit. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 1997 Dec;79(6):533-40.

Pratt, C et al. Cardiovascular safety of fexofenadine HCl. *Clinical and Experimental Allergy.* 1999; 29 (3): 212-216.

Mason, J et al. The systemic safety of fexofenadine HCl. Clin Exp Allergy. 1999 Jul;29 Suppl 3:163-70.
Graft, DF et al. Safety of fexofenadine in children treated for seasonal allergic rhinitis. Ann Allergy Asthma Immunol. 2001 Jul;87(1):22-6.
Bronsky, EA et al. Effectiveness and safety of fexofenadine, a new non-sedating H1-receptor antagonist, in the treatment of fall allergies. Allergy Asthma Proc. 1998 May-Jun;19(3):135-41.
Kaplan, AP et al. Once-daily fexofenadine treatment for chronic idiopathic urticaria: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. Ann Allergy Asthma Immunol. 2005 Jun;94(6):662-9.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica

O cloridrato de fexofenadina é um anti-histamínico com atividade antagonista seletiva dos receptores H1 periféricos. A fexofenadina inibiu o broncoespasmo induzido por antígenos em cobaias sensibilizadas e inibiu a liberação da histamina dos mastócitos peritoneais em ratos. Em animais de laboratório, não foram observados efeitos anticolinérgicos ou bloqueio dos receptores alfa1-adrenérgicos. Além disso, não foram observados efeitos sedativos ou outros efeitos no sistema nervoso central. Estudos de distribuição tecidual realizados com o cloridrato de fexofenadina radiomarcado em ratos demonstraram que a fexofenadina não atravessa a barreira hematoencefálica.

O cloridrato de fexofenadina inibe a pápula da pele e a resposta alérgica produzidas pela injeção de histamina. Após administração única e duas vezes por dia dose oral, efeitos anti-histamínicos ocorreram dentro de 1 hora, atingiu um máximo de 2-3 horas, e durou um mínimo de 12 horas.

A inibição máxima em pápula da pele e áreas de eritema foram maiores do que 80%. Não há evidência de tolerância a estes efeitos, após 28 dias de administração. Utilizando avaliações de pontuação dos sintomas totais reflexivas como desfechos primários, estudos clínicos conduzidos na rinite alérgica sazonal têm mostrado que uma dose de 120 mg é suficiente para a eficácia de 24 horas. Em crianças com idade entre 6 a 11 anos, os efeitos supressores de fexofenadina na histamina - pápula induzida e eritema foram comparáveis a exposição similar a dos adultos.

Em uma análise integrada de estudo de fase III duplo-cego controlado, envolvendo 1369 crianças com rinite alérgica sazonal com idade entre 6 a 11 anos, cloridrato de fexofenadina em 30 mg duas vezes por dia foi significativamente melhor do que o placebo na redução do escore total de sintomas ($p = 0,0001$). Houve substancial melhora dos sintomas incluindo coriza, espirros, olhos avermelhados, lacrimejantes e pruriginosos, prurido nasal, palato e garganta e congestão nasal pelo cloridrato de fexofenadina ($p = 0,0334$ para $p = 0,0001$).

O início de ação para a redução do escore total dos sintomas foi observada em 60 minutos, em comparação com o placebo, após uma única dose de 60 mg administrada em pacientes com rinite alérgica sazonal que foram expostas ao pólen de ervas em um ambiente de unidade de exposição.

Não se observou qualquer efeito sobre QTc em pacientes com rinite alérgica sazonal tratados com cloridrato de fexofenadina até 240 mg, duas vezes por dia durante 2 semanas, quando em comparação com placebo. Além disso, foi observado nenhum efeito sobre o intervalo QTc em indivíduos saudáveis tratados com cloridrato de fexofenadina até 400 mg duas vezes por dia durante 6,5 dias e 240 mg uma vez por dia, durante 1 ano, quando comparado com o placebo.

Em crianças com idade entre 6 a 11 anos tratadas com 60 mg de cloridrato de fexofenadina duas vezes ao dia, por duas semanas, não foram observadas diferenças significativas no intervalo QTc quando comparados com placebo.

Fexofenadina em concentrações 32 vezes superior à concentração terapêutica no homem, não mostrou nenhum efeito nos canais de potássio clonados do coração humano.

A análise de dados de estudos duplo-cegos, controlados realizados em crianças tratadas com fexofenadina nas doses de 15 mg, 30 mg e 60 mg duas vezes ao dia, evidenciaram que nessas doses fexofenadina foi bem tolerada. Fexofenadina tem ação nos receptores periféricos da histamina e não ultrapassa a barreira hematoencefálica e por isso não é sedante.

Mansfield, LE. Fexofenadine in pediatrics: oral tablet and suspension formulations. Expert Opin Pharmacother. (2008) 9(2):329-337

Farmacocinética

O cloridrato de fexofenadina é rapidamente absorvido após administração oral, com T_{máx} ocorrendo aproximadamente em 1 – 3 horas pós-dose. O valor da C_{máx} média foi aproximadamente 142 ng/mL após administração de dose única de 60 mg, aproximadamente 289 ng/mL após dose única de 120 mg e aproximadamente 494 ng/mL após dose única de 180 mg.

As exposições plasmáticas produzidas por doses únicas de 15, 30 e 60 mg em crianças com idade de 2 a 11 anos são dose-proporcionais e comparáveis àquelas produzidas pela dose única correspondente de 30, 60 e 120 mg em adultos, respectivamente. A dose de 30 mg, duas vezes ao dia, foi determinada para fornecer os níveis plasmáticos (AUC) nos pacientes pediátricos, os quais são comparáveis àquelas alcançadas nos adultos após dose total de 120 mg, uma vez ao dia. Uma dose de 5 mL de suspensão contém 30 mg de cloridrato de fexofenadina que é bioequivalente a uma dose de 30 mg de comprimidos de cloridrato de fexofenadina.

A fexofenadina possui ligação às proteínas plasmáticas de aproximadamente 60 – 70%.

A fexofenadina sofre metabolismo hepático insignificante.

Após administração oral de dose única de 60 mg de cloridrato de fexofenadina, 80% do total da dose foi recuperada nas fezes e 11% na urina. Após múltiplas doses, a fexofenadina apresentou meia-vida média de eliminação de 11-16 horas.

Supõe-se que a principal via de eliminação seja a excreção biliar, enquanto até 10% da dose ingerida seja excretada de forma inalterada na urina.

A farmacocinética do cloridrato de fexofenadina, em doses únicas e múltiplas, é linear com doses de 20 mg a 120 mg. Uma dose de 240 mg, duas vezes ao dia, causou aumento levemente proporcional (8,8%) na área sob a curva, no estado de equilíbrio.

4. CONTRAINDICAÇÕES

O cloridrato de fexofenadina é contraindicado para uso em pacientes com hipersensibilidade aos componentes da fórmula.

Este medicamento é contraindicado para menores de 2 anos para rinite alérgica sazonal e menores de 6 meses para urticária idiopática crônica.

Em crianças abaixo de 6 anos de idade que apresentam alergias de pele recomenda-se consultar o seu médico, caso os sintomas persistam.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Gravidez e lactação

Não há estudos de cloridrato de fexofenadina em mulheres grávidas e/ou lactantes.

O cloridrato de fexofenadina somente deve ser utilizado durante a gravidez e/ou lactação a menos que a relação risco/benefício seja avaliada pelo médico e supere os possíveis riscos para o feto e/ou lactente, respectivamente.

Em estudos que abrangeram toxicidade reprodutiva realizados em camundongos, a fexofenadina não prejudicou a fertilidade, nem o desenvolvimento pré ou pós-natal e não foi teratogênica.

Categoria de risco na gravidez: categoria B. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica.

Populações especiais

Crianças

A eficácia e segurança do cloridrato de fexofenadina não está estabelecida em crianças abaixo de 2 anos para rinite alérgica sazonal e crianças abaixo de 6 meses para urticária idiopática crônica.

Outros grupos de risco

Não é necessário ajuste de dose de cloridrato de fexofenadina em pacientes com insuficiência hepática e renal ou em idosos.

Alterações na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

Estudos realizados com cloridrato de fexofenadina não demonstraram associação do uso do produto com a atenção ao dirigir veículos motorizados ou operar máquinas, alteração no padrão do sono ou outros efeitos no sistema nervoso central. O cloridrato de fexofenadina não é sedante.

Atenção diabéticos: contém açúcar.

Dados de segurança pré-clínica

O potencial carcinogênico do cloridrato de fexofenadina foi avaliado utilizando-se estudos com terfenadina com estudos farmacocinéticos de suporte, demonstrando a exposição adequada do cloridrato de fexofenadina (através de valores plasmáticos de concentração da área sob a curva – AUC). Não foi observada evidência de carcinogenicidade em ratos e camundongos com terfenadina (até 150 mg/kg/dia), resultando em exposição plasmática da fexofenadina de até 4 vezes o valor terapêutico em humanos (baseado em 60 mg de cloridrato de fexofenadina, duas vezes ao dia).

Vários estudos “*in vitro*” e “*in vivo*” realizados com cloridrato de fexofenadina não demonstraram mutagenicidade. Administrando-se cloridrato de fexofenadina em doses orais de 2000 mg/kg nos estudos de toxicidade aguda realizados em diversas espécies animais, não foi observado nenhum sinal clínico de toxicidade e nenhum efeito no peso corpóreo ou no consumo de alimentos. Não foram observados efeitos relevantes relacionados ao tratamento em roedores após necrópsia.

Cães toleraram 450 mg/kg, administrados duas vezes ao dia, durante 6 meses e não demonstraram nenhuma toxicidade além de emese ocasional.

Em crianças com menos de 6 anos de idade, que têm sintomas de alergias de pele, recomenda-se consultar o médico se os sintomas persistirem.

Em casos mais graves de urticária podem aparecer grandes vergões, inchaço da pele, inchaço das mucosas, como ao redor dos olhos, lábios, língua, dificuldade em respirar e perda de consciência. Se isso ocorrer, procure imediatamente um atendimento de emergência. A fexofenadina não previne a urticária e não previne ou trata os sintomas graves.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

- **cloridrato de fexofenadina e omeprazol:** não foi observada nenhuma interação;

- **cloridrato de fexofenadina e antiácido contendo gel de hidróxido de alumínio e magnésio:** a administração de 15 minutos antes do cloridrato de fexofenadina causou uma redução na biodisponibilidade. Recomenda-se aguardar um período de 2 horas entre a administração destes medicamentos;

- **cloridrato de fexofenadina e eritromicina ou cetoconazol:** não demonstrou nenhum aumento significativo no intervalo QTc. Não foi relatada nenhuma diferença nos efeitos adversos no caso destes agentes terem sido administrados isoladamente ou em combinação.

INTERAÇÃO MEDICAMENTO-ALIMENTO:

Evite tomar cloridrato de fexofenadina junto com alimentos ricos em gordura e com suco de frutas.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar em temperatura ambiente (entre 15 e 30 graus C). Proteger da luz e manter em lugar seco.

Prazo de validade: 24 meses a partir da data de fabricação.

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

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Características físicas e organolépticas

Suspensão homogênea na cor branca, com sabor e odor de framboesa.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Agite bem o frasco antes de administrar o cloridrato de fexofenadina. Evite a ingestão do medicamento junto com sucos de fruta.

Recomenda-se que seja utilizada a seringa dosadora que acompanha os frascos na embalagem.

Instruções para uso de cloridrato de fexofenadina.

1º passo: Retire a tampa externa e coloque o batoque (tampa interna) que acompanha a seringa dosadora no frasco de cloridrato de fexofenadina.



2º passo: Utilize a tampa externa para fechar novamente o frasco e **agite bem.**

3º passo: Retire a tampa externa e encaixe a seringa dosadora no orifício do batoque do frasco (tampa interna), vire o frasco de cabeça para baixo e puxe o êmbolo até a marca correspondente à dosagem necessária.



4º passo: Administre o conteúdo da seringa diretamente na boca da criança.



5º passo: Após a administração, lave a seringa com água e guarde-a na respectiva caixa para que possa ser utilizada novamente.

Posologia de cloridrato de fexofenadina	
Para sintomas relacionados à urticária: Idade: 6 meses a 2 anos (ou pesando 10,5 Kg) ou menos	15 mg (2,5 mL) duas vezes ao dia (12 em 12 horas)
Para sintomas relacionados à rinite alérgica ou urticária: Idade: 2 a 11 anos (ou pesando mais de 10,5 Kg)	30 mg (5 mL) duas vezes ao dia (12 em 12 horas)

A eficácia e segurança do cloridrato de fexofenadina não está estabelecida em crianças abaixo de 2 anos de idade para rinite alérgica sazonal e crianças abaixo de 6 meses de idade para urticária idiopática crônica.

Não há estudos dos efeitos de cloridrato de fexofenadina administrado por vias não recomendadas. Portanto, por segurança e para eficácia deste medicamento, a administração deve ser somente pela via oral.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Os eventos adversos que foram relatados nos estudos placebo-controlados envolvendo pacientes com rinite alérgica sazonal e urticária idiopática crônica, apresentaram frequência semelhante nos pacientes tratados com placebo ou com fexofenadina.

Assim, este medicamento pode provocar as seguintes reações adversas:

FREQUENCIA	REAÇÃO ADVERSA
Reação comum (ocorre entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): > 1/100 e < 1/10	dor de cabeça, sonolência, tontura e enjoos
Reação rara (ocorre entre 0,01% e 0,1% dos pacientes que utilizam este medicamento): > 1/10.000 e < 1/1.000	exantema, urticária, prurido e outras manifestações alérgicas como angioedema, rigidez torácica, dispneia, rubor e anafilaxia sistêmica.

Os eventos adversos relatados em estudos placebo-controlados de urticária idiopática crônica foram similares aos relatados em rinite alérgica.

Os eventos adversos, nos estudos placebo-controlados em crianças com 6 a 11 anos, foram similares aos observados envolvendo adultos e crianças acima de 12 anos com rinite alérgica sazonal.

Além das reações adversas relatadas durante os estudos clínicos e listadas acima, os seguintes eventos adversos foram raramente relatados durante a pós-comercialização: fadiga, insônia, nervosismo e distúrbios do sono ou pesadelo.

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificação de Eventos Adversos a Medicamentos - VIGIMED, disponível em <http://portal.anvisa.gov.br/vigimed>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Sintomas

A maioria dos relatos de superdose do cloridrato de fexofenadina apresentam informações limitadas. Entretanto, vertigem, sonolência e boca seca foram relatadas.

Foram estudadas em voluntários sadios dose única de até 800 mg e doses de até 690 mg duas vezes ao dia, durante 1 mês, ou 240 mg diários durante 1 ano, sem o aparecimento de eventos adversos clinicamente significativos quando comparados ao placebo.

A dose máxima tolerada de cloridrato de fexofenadina ainda não foi estabelecida.

Tratamento

Em caso de superdose são recomendadas as medidas usuais sintomáticas e de suporte para remover do organismo o fármaco não absorvido. A hemodiálise não remove efetivamente o cloridrato de fexofenadina do sangue.

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

DIZERES LEGAIS

Registro MS. 1.0235.1327

Farm. Resp.: Dra. Telma Elaine Spina

CRF-SP nº 22.234

EMS S/A

Rod. Jornalista Francisco Aguirre Proença, Km 08

Bairro Chácara Assay

Hortolândia – SP/ CEP: 13.186-901
CNPJ: 57.507.378/0003-65
INDÚSTRIA BRASILEIRA

SAC: 0800-191914

Siga corretamente o modo de usar, não desaparecendo os sintomas procure orientação médica.

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 22/06/2017.



Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº. expediente	Assunto	Data do expediente	Nº. expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
NA	NA	10457 - SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	09/08/2019	1955000/19-6	10490 SIMILAR - REGISTRO DE PRODUTO - CLONE	23/12/2019	Submissão eletrônica para disponibilização do texto de bula no Bulário eletrônico da ANVISA.	VP/VPS	6 MG/ML SUS CT FR PLAS AMB X 60 ML + SER DOS 6 MG/ML SUS CT FR PLAS AMB X 150 ML + SER DOS