

ALLEGRA[®] D

Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda.

Comprimido Revestido de Camada Dupla
cloridrato de fexofenadina 60 mg + cloridrato de
pseudoefedrina 120 mg

Leia sempre a bula. Ela traz informações importantes e atualizadas sobre o medicamento.

ALLEGRA® D

cloridrato de fexofenadina
cloridrato de pseudoefedrina

APRESENTAÇÃO

Comprimidos revestidos de camada dupla: embalagem com 10.

USO ORAL. USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 12 ANOS.

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido contém 60 mg de cloridrato de fexofenadina (equivalente a 55,9 mg de fexofenadina) (em formulação de liberação imediata) e 120 mg de cloridrato de pseudoefedrina (equivalente a 98,3 mg de pseudoefedrina) (em formulação de liberação prolongada).

Excipientes: celulose microcristalina, amido de milho pré-gelatinizado, croscarmelose sódica, estearato de magnésio, cera de carnaúba, ácido esteárico, dióxido de silício, hipromelose, macrogol 400, macrogol 8000.

1. INDICAÇÕES

Este medicamento é indicado no alívio dos sintomas associados aos processos congestivos das vias aéreas superiores, tais como: espirros, coriza, prurido nasal e ocular e obstrução nasal, comuns na rinite alérgica.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Estudo multicêntrico, duplo-cego, grupos paralelos, com 651 pacientes com rinite alérgica foram randomizados para receber fexofenadina 60 mg 2 vezes ao dia, pseudoefedrina 120 mg de liberação controlada 2 vezes ao dia ou a combinação de fexofenadina 60 mg + pseudoefedrina 120 mg 2 vezes ao dia por 2 semanas. A combinação fexofenadina + pseudoefedrina mostrou-se eficaz e com resultados superiores aos dos medicamentos separados. (Sussman GL et al, 1999)

Estudo de dose única, duplo-cego, contra placebo, avaliou a melhora do quadro de rinite em 258 pacientes que receberam fexofenadina 60 mg + pseudoefedrina de liberação controlada 120 mg ou placebo. A associação fexofenadina + pseudoefedrina mostrou ser eficaz em relação ao placebo e com início de ação em 45 minutos. (Berkowitz RB et al. 2002)

Referências Bibliográficas

1. Sussman GL et al. The efficacy and safety of fexofenadine HCl and pseudoephedrine, alone and in combination, in seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol.* 1999 Jul;104(1):100-6.
2. Berkowitz RB et al. Onset of action, efficacy, and safety of fexofenadine 60 mg/pseudoephedrine 120 mg versus placebo in the Atlanta allergen exposure unit. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2002 Jul;89(1):38-45.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica

Cloridrato de fexofenadina/cloridrato de pseudoefedrina:

A administração do comprimido de ALLEGRA D (n = 213), por aproximadamente 2 semanas em pacientes com rinite alérgica sazonal não demonstrou aumento estatisticamente significativo no intervalo QTc médio, quando comparado com cloridrato de fexofenadina administrado em monoterapia (60 mg duas vezes ao dia, n=215), ou quando comparado com o cloridrato de pseudoefedrina (120 mg duas vezes ao dia, n=215), administrado em monoterapia.

Fexofenadina:

O cloridrato de fexofenadina é um anti-histamínico com atividade antagonista seletiva dos receptores H₁ periféricos. 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 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 efeito anti-histamínico, iniciando-se dentro de 1 hora e alcançando seu efeito máximo dentro de 2 a 3 horas, prolongando-se por 12 horas no mínimo. Foi alcançada mais de 80% de inibição máxima nas áreas de formação de pápula e eritema.

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 sadios 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. A fexofenadina, em concentrações 32 vezes maiores do que a concentração terapêutica no homem, não teve nenhum efeito sobre o canal retificador retardado de K⁺ em coração humano “clonado”.

Pseudoefedrina:

A pseudoefedrina é uma amina simpatomimética eficaz por via oral como descongestionante da mucosa nasal, com alívio da congestão nasal associada à rinite alérgica. A pseudoefedrina produz efeitos periféricos similares àqueles da efedrina e similares também aos efeitos centrais, porém, em menor intensidade do que as anfetaminas. A pseudoefedrina apresenta potencial para efeitos colaterais excitatórios. Nas doses orais recomendadas, apresenta pouco ou nenhum efeito pressórico em adultos normotensos.

Farmacocinética

Cloridrato de fexofenadina/cloridrato de pseudoefedrina:

As farmacocinéticas do cloridrato de fexofenadina e do cloridrato de pseudoefedrina não são alteradas quando ambos os agentes são administrados concomitantemente. O cloridrato de fexofenadina foi rapidamente absorvido após administração de doses múltiplas de ALLEGRA D em voluntários sadios com um pico médio de concentração plasmática de fexofenadina ocorrendo em 2,1 horas pós-dose. No mesmo estudo, o cloridrato de pseudoefedrina, teve um pico médio de concentração plasmática de pseudoefedrina em 4,8 horas pós-dose.

O cloridrato de fexofenadina foi rapidamente absorvido após administração de dose única de ALLEGRA D em voluntários sadios com um pico médio de concentração plasmática de fexofenadina ocorrendo em 2,1 horas pós-dose. No mesmo estudo, o cloridrato de pseudoefedrina, teve um pico médio de concentração plasmática de pseudoefedrina em 5,2 horas pós-dose.

A administração concomitante de ALLEGRA D com refeição rica em gordura diminuiu a biodisponibilidade da fexofenadina; a absorção da pseudoefedrina não foi afetada. É recomendável evitar a administração de ALLEGRA D com alimentos.

Fexofenadina:

A fexofenadina possui ligação proteica de aproximadamente 60 a 70%. O metabolismo da fexofenadina é insignificante. Após administração de dose única de 60 mg de cloridrato de fexofenadina, 80% do total da dose foi recuperada nas fezes e 11% na urina. Após doses múltiplas, a fexofenadina apresentou meia-vida de eliminação terminal média de 11 a 16 horas. Supõe-se que a principal via de eliminação seja a excreção biliar, enquanto até 10% da dose ingerida é excretada de forma inalterada pela urina.

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

Pseudoefedrina:

A meia-vida plasmática da pseudoefedrina é de aproximadamente 4 a 8 horas. A meia-vida de eliminação pode ser diminuída em pH urinário < 6 e pode ser aumentada em pH > 8. Cerca de 43% a 96% da dose administrada é excretada de forma inalterada na urina; o restante é aparentemente metabolizado no fígado.

Dados de segurança pré-clínica

Não há estudos avaliando o potencial carcinogênico ou mutagênico de ALLEGRA D. O potencial carcinogênico do cloridrato de fexofenadina foi avaliado utilizando-se estudos com terfenadina com o suporte de estudos farmacocinéticos demonstrando adequada exposição 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), resultando em exposição plasmática da fexofenadina por até 4 vezes o valor terapêutico em humanos (baseado em 60 mg de cloridrato de fexofenadina, duas vezes ao dia).

A fexofenadina demonstrou ser não-mutagênica em vários testes de mutagenicidade "in vitro" e "in vivo". Não foi observado nenhum sinal clínico de toxicidade e nenhum efeito no peso corpóreo ou no consumo de alimentos utilizando-se cloridrato de fexofenadina em doses orais de 2.000 mg/Kg nos estudos de toxicidade aguda realizados em diversas espécies animais. 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 êmese ocasional.

4. CONTRAINDICAÇÕES

ALLEGRA D está contraindicado para pacientes com hipersensibilidade conhecida a fexofenadina, pseudoefedrina ou a qualquer componente da fórmula.

A pseudoefedrina é contraindicada em pacientes com hipertensão arterial grave ou coronariopatia grave, glaucoma de ângulo fechado, retenção urinária, ou naqueles que demonstraram sensibilidade aos agentes adrenérgicos (manifestações incluindo insônia, vertigem, fraqueza, tremor ou arritmia); A pseudoefedrina é contraindicada em pacientes sob tratamento com inibidores da monoaminoxidase (MAO) ou dentro de 14 dias após a interrupção de tal tratamento.

Este medicamento é contraindicado para menores de 12 anos.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

A pseudoefedrina, como outras aminas simpatomiméticas, também pode produzir estimulação do SNC com convulsões ou colapso cardiovascular.

A pseudoefedrina deve ser utilizada com cautela em pacientes com diabetes *mellitus*, hipertensão, doença cardíaca isquêmica, pressão intraocular aumentada, hipertireoidismo, hipertrofia prostática, doença renal e hiperreatividade à efedrina.

Gravidez e lactação

ALLEGRA D não deve ser utilizado durante a gravidez e a lactação a menos que a relação risco/benefício seja avaliada pelo médico e supere os possíveis riscos para o feto. Não foram realizados estudos da ação do cloridrato de fexofenadina em mulheres grávidas.

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

Em ratos e coelhos foi estudado a combinação da terfenadina e do cloridrato de pseudoefedrina em uma proporção de 1:2 pelo peso. Nos ratos, a dose de combinação oral de 150/ 300 mg/ Kg causou redução do peso fetal e retardo na ossificação com um achado de deformidade nas costelas. A dose de 150 mg/ Kg de terfenadina em ratos causou um valor na AUC de fexofenadina que foi de aproximadamente 3 vezes a AUC nos humanos, em uma dose oral diária máxima recomendada nos adultos. A dose de 300 mg/ Kg do cloridrato de pseudoefedrina em ratos foi aproximadamente 10 vezes maior do que a dose oral recomendada nos adultos em mg/ m². Nos coelhos, a dose de combinação de 100/ 200 mg/ Kg causou diminuição no peso fetal. Por extrapolação, a AUC de fexofenadina por 100 mg/ Kg de terfenadina administrada por via oral foi aproximadamente 10 vezes o valor da AUC em humanos em dose oral diária máxima recomendada nos

adultos. A dose de 200 mg/ Kg de cloridrato de pseudoefedrina foi aproximadamente 15 vezes a dose oral diária máxima recomendada nos adultos em mg/ m².

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

Este medicamento pode causar doping.

Os pacientes devem ser informados que ingredientes inativos de ALLEGRA D podem ser eliminados nas fezes de uma forma que lembre o comprimido original.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Interações com fexofenadina

A administração concomitante de cloridrato de fexofenadina com eritromicina ou cetoconazol não demonstrou nenhum aumento significativo no intervalo QTc. Não foi relatada nenhuma diferença nos efeitos adversos se estes agentes fossem administrados isolados ou em combinação.

A administração de um antiácido contendo hidróxido de alumínio e magnésio, aproximadamente 15 minutos antes do cloridrato de fexofenadina, causou redução na sua biodisponibilidade. Recomenda-se aguardar um período aproximado de 2 horas entre as administrações de cloridrato de fexofenadina e antiácidos que contenham hidróxido de alumínio e magnésio. Não foi observada nenhuma interação entre a fexofenadina e o omeprazol.

Interações com pseudoefedrina

O uso concomitante com inibidores da MAO e dentro de 14 dias após interrupção com tal classe de medicamentos é contraindicado (vide item 4. CONTRAINDICAÇÕES). O uso concomitante de pseudoefedrina com drogas anti-hipertensivas que interferem na atividade simpatomimética (como por exemplo: metildopa, mecamilamina e reserpina) podem reduzir os seus efeitos anti-hipertensivos. O uso concomitante de pseudoefedrina com agentes simpatomiméticos pode provocar efeitos cardiovasculares adicionais.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

ALLEGRA D deve ser mantido em sua embalagem original, em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C).

Prazo de validade: 36 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 revestidos oblongos, apresentando duas camadas longitudinais, sendo uma face branca a quase branca e outra face de cor parda.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Tomar os comprimidos com líquido, por via oral.

Uso em adultos e crianças maiores de 12 anos: 1 comprimido, duas vezes ao dia.

A administração de ALLEGRA D com alimentos deve ser evitada.

Populações especiais

Para pacientes com insuficiência renal, recomenda-se dose inicial de 1 comprimido, uma vez ao dia.

Não é necessário ajuste de doses em pacientes com insuficiência hepática e em pacientes idosos.

Não há estudos dos efeitos de ALLEGRA D 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

Frequência das reações adversas:

Reação muito comum ($\geq 10\%$).

Reação comum ($\geq 1\%$ e $< 10\%$).

Reação incomum ($\geq 0,1\%$ e $< 1\%$).

Reação rara ($\geq 0,01\%$ e $< 0,1\%$).

Reação muito rara ($< 0,01\%$).

Cloridrato de fexofenadina/cloridrato de pseudoefedrina combinados

Em estudos clínicos farmacocinéticos, os voluntários que receberam ALLEGRA D relataram reações adversas semelhantes àsquelas relatadas em estudos placebo-controlados com fexofenadina e semelhantes aos efeitos atribuídos ao cloridrato de pseudoefedrina.

Fexofenadina

Nos estudos placebo-controlados envolvendo pacientes com rinite alérgica sazonal e urticária idiopática crônica, os eventos adversos foram comparáveis nos pacientes tratados com placebo ou fexofenadina.

Os eventos adversos mais frequentes relatados em adultos incluem:

$> 3\%$: cefaléia 7,3 %;

1–3%: sonolência (2,3 %), vertigem (1,5 %) e náuseas (1,5 %).

Os eventos adversos que foram relatados durante os estudos controlados envolvendo pacientes com rinite alérgica sazonal e urticária idiopática crônica, com incidência menor do que 1% e similares ao placebo e que foram raramente relatados após a comercialização incluem: fadiga, insônia, nervosismo, alterações do sono ou pesadelos. Foram relatados raros casos de exantema, urticária, prurido e reações de hipersensibilidade, tais como: angioedema, rigidez torácica, dispnéia, rubor e anafilaxia sistêmica.

Os eventos adversos relatados em estudos placebo-controlados de urticária idiopática crônica foram similares àqueles relatados em estudos placebo-controlados de rinite alérgica, com administração de fexofenadina em monoterapia.

Pseudoefedrina

A pseudoefedrina pode causar estimulação moderada do SNC. Pode ocorrer nervosismo, excitabilidade, agitação, vertigem, fraqueza, insônia, anorexia, náusea ou boca seca. Foram relatados também cefaléia, sonolência, taquicardia, palpitação, hipertensão/ atividade pressora, arritmia cardíaca, colite isquêmica e pustulose exantemática generalizada aguda (PEGA).

Drogas simpatomiméticas também foram associadas com outros efeitos desagradáveis, tais como: medo, ansiedade, tensão, tremor, alucinação, convulsão, palidez, dificuldade respiratória, dificuldade em urinar, retenção urinária e colapso cardiovascular.

Sintomas maníacos, tais como insônia, alto-astral ou instabilidade emocional, autoestima elevada, agitação ou inquietação, pensamentos acelerados, fala rápida e distração foram relatados.

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Fexofenadina: a maioria dos relatos de superdose do cloridrato de fexofenadina apresentam informações limitadas. Entretanto, vertigem, sonolência e boca seca foram relatados. Doses únicas de até 800 mg e doses de até 690 mg, duas vezes ao dia, durante 1 mês ou 240 mg diários durante 1 ano, foram estudadas em

voluntários sadios sem o aparecimento de eventos adversos clinicamente significativos quando comparados ao placebo. A dose máxima tolerada de ALLEGRA D ainda não foi estabelecida.

Pseudoefedrina: são limitadas as informações de superdose aguda após a comercialização do cloridrato de pseudoefedrina. Em doses elevadas, os simpatomiméticos podem causar aumento de tontura, cefaleia, náuseas, vômitos, sudorese, sede, taquicardia, dor precordial, palpitações, hipertensão, dificuldade em urinar, fraqueza muscular e tensão, ansiedade, agitação e insônia. Muitos pacientes podem apresentar psicose tóxica com ilusão e alucinação. Alguns podem desenvolver arritmia, colapso circulatório, convulsões, coma e insuficiência respiratória.

Tratamento: Em caso de superdose, são recomendadas as medidas padrões para remoção da droga não absorvida do organismo. Recomenda-se tratamento de suporte. A hemodiálise não remove com eficácia o cloridrato de fexofenadina do sangue.

A excreção da pseudoefedrina é aumentada pela diminuição do pH da urina. Se necessário, as aminas simpatomiméticas devem ser usadas com cautela na presença da pseudoefedrina. O efeito da hemodiálise na eliminação da pseudoefedrina é desconhecido.

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

DIZERES LEGAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

MS 1.1300.0262

Farm. Resp.: Sílvia Regina Brollo

CRF-SP 9.815

Registrado por:

Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda.

Av. Mj. Sylvio de M. Padilha, 5200 – São Paulo – SP

CNPJ 02.685.377/0001-57

Indústria Brasileira

Fabricado por:

Sanofi Winthrop Industrie

56, Route de Choisy-au-Bac

60205 Compiègne - França

Importado e embalado por:

Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda.


Rua Conde Domingos Papaiz, 413 – Suzano – SP

CNPJ 02.685.377/0008-23

® Marca Registrada

IB 260516

Atendimento ao Consumidor

 **0800-703-0014**

sac.brasil@sanofi.com





Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 15/07/2016.

Anexo B
Histórico de Alteração para a Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	expediente	Assunto	Data do expediente	expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
07/05/2013	0356288/13-3	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	18/01/2013	0045415/13-0	1470 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação da Alteração de Texto de Bula	18/01/2013	COMPOSIÇÃO 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?/ 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES	VP/VPS	60 MG + 120 MG COM CAM DUPLA LIB PROL CT BL AL PLAS INC X 10
09/09/2013	0755622/13-5	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	27/11/2012	0960370/12-1	10250 – MEDICAMENTO NOVO – Inclusão de local de fabricação do medicamento de liberação convencional com prazo de análise	03/04/2013	DIZERES LEGAIS	VP/VPS	60 MG + 120 MG COM CAM DUPLA LIB PROL CT BL AL PLAS INC X 10
08/04/2014	0262384/14-6	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	08/04/2014	0262384/14-6	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	08/04/2014	DIZERES LEGAIS	VP/VPS	60 MG + 120 MG COM CAM DUPLA LIB PROL CT BL AL PLAS INC X 10

16/10/2014	0931195/14-5	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	16/10/2014	0931195/14-5	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	16/10/2014	4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?/ 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTA MEDICAMENTO?/ 10. SUPERDOSE	VP/VPS	60 MG + 120 MG COM CAM DUPLA LIB PROL CT BL AL PLAS INC X 10
04/11/2015	0963718/15-4	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	04/11/2015	0963718/15-4	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	04/11/2015	8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE CAUSAR? / 9. REAÇÕES ADVERSAS	VP/VPS	60 MG + 120 MG COM CAM DUPLA LIB PROL CT BL AL PLAS INC X 10
19/02/2016	1284824/16-7	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	19/02/2016	1284824/16-7	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	19/02/2016	8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE CAUSAR? / 9. REAÇÕES ADVERSAS	VP/VPS	60 MG + 120 MG COM CAM DUPLA LIB PROL CT BL AL PLAS INC X 10
15/07/2016	2083392/16-0	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de	15/07/2016	2083392/16-0	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de	15/07/2016	8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE CAUSAR? /	VP/VPS	60 MG + 120 MG COM CAM DUPLA LIB PROL CT BL AL PLAS

		Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12			Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12		9. REAÇÕES ADVERSAS		INC X 10
--	--	--	--	--	--	--	------------------------	--	----------

ALLEGRA D24H
(cloridrato de fexofenadina 180 mg +
cloridrato de pseudoefedrina 240 mg)
Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda.
Comprimidos revestidos de liberação
prolongada

Leia sempre a bula. Ela traz informações importantes e atualizadas sobre o medicamento.

ALLEGRA® D 24 HORAS

cloridrato de fexofenadina

cloridrato de pseudoefedrina

APRESENTAÇÃO

Comprimidos revestidos de liberação prolongada: embalagem com 5.

USO ORAL. USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 12 ANOS.

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido de liberação prolongada contém 180 mg de cloridrato de fexofenadina (equivalente a 167,8 mg de fexofenadina) e 240 mg de cloridrato de pseudoefedrina (equivalente a 196,6 mg de pseudoefedrina).

Excipientes: celulose microcristalina, cloreto de sódio, macrogol 4000, macrogol 400, povidona, estearato de magnésio, dióxido de silício, acetato de celulose, talco, copovidona, dióxido de titânio, corante laca alumínio azul brilhante, hipromelose, croscarmelose sódica, triacetina/triacetato de glicerol, água purificada, óxido de ferro preto, álcool isopropílico e propilenoglicol.

1. INDICAÇÕES

Este medicamento é destinado ao alívio dos sintomas associados à rinite alérgica sazonal em adultos e crianças a partir de 12 anos de idade. Os sintomas tratados efetivamente incluem espirros, rinorreia, prurido no nariz/palato e/ou garganta, prurido/lacrimejamento/hiperemia ocular e congestão nasal.

ALLEGRA D 24 horas deve ser administrado quando ambas as propriedades anti-histamínica do cloridrato de fexofenadina e descongestionante nasal do cloridrato de pseudoefedrina são desejadas (vide “Características Farmacológicas”).

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Não foram conduzidos estudos clínicos de eficácia e segurança com ALLEGRA D 24 horas comprimidos de liberação prolongada. A efetividade de ALLEGRA D 24 horas para o tratamento de rinite alérgica sazonal está baseada em uma extrapolação da eficácia demonstrada com Allegra 180 mg e às propriedades descongestionantes nasais do cloridrato de pseudoefedrina.

Em um estudo clínico multicêntrico, randomizado, duplo-cego com duração de 2 semanas em indivíduos de 12 a 65 anos com rinite alérgica sazonal (n = 821), o cloridrato de fexofenadina 180 mg uma vez ao dia reduziu significativamente o escore total dos sintomas quando comparado ao placebo (a soma dos escores individuais para espirro, rinorreia, coceira no nariz/palato/garganta, prurido/lacrimejamento/hiperemia ocular). Embora o número de indivíduos em alguns dos subgrupos fora pequeno, não existiram diferenças significantes no efeito do cloridrato de fexofenadina através dos subgrupos dos indivíduos definidos por sexo, idade e raça (Howarth PH, 1999).

Estudo multicêntrico, duplo-cego, grupos paralelos, com 651 pacientes com rinite alérgica foram randomizados para receber fexofenadina 60mg 2 vezes ao dia, pseudoefedrina 120mg de liberação controlada 2 vezes ao dia ou a combinação de fexofenadina 60mg + pseudoefedrina 120mg 2 vezes ao dia por 2 semanas. A combinação fexofenadina + pseudoefedrina mostrou-se eficaz e com resultados superiores aos dos medicamentos separados (Sussman GL et al, 1999).

Estudo de dose única, duplo-cego, contra placebo, avaliou a melhora do quadro de rinite em 258 pacientes que receberam fexofenadina 60mg + pseudoefedrina de liberação controlada 120mg ou placebo. A associação fexofenadina + pseudoefedrina mostrou ser eficaz em relação ao placebo e com início de ação em 45 minutos (Berkowitz RB et al, 2002).

Estudo aberto, com 70 indivíduos saudáveis entre 18 e 44 anos, randomizado e cruzado avaliou a bioequivalência da associação fexofenadina 180mg/ pseudoefedrina 240mg (formulação de liberação prolongada - 24 horas) com as formulações separadas administradas concomitantemente. Os parâmetros farmacocinéticos demonstraram que tanto na administração de uma dose única, como na administração contínua, atingindo o estado de equilíbrio, os resultados foram equivalentes na formulação de liberação prolongada da fexofenadina 180mg e pseudoefedrina 240mg em relação à

administração das drogas em apresentações isoladas, porém administradas concomitantemente. Além disso, a apresentação de 24 horas demonstrou ser segura e bem tolerada na população estudada (Howard DR, et al. 2005).

Referências Bibliográficas

Howarth, PH et al. Double-blind, placebo-controlled study comparing the efficacy and safety of fexofenadine hydrochloride (120 and 180 mg once daily) and cetirizine in seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*. 1999 Nov;104(5):927-33

Sussman GL, et al. The efficacy and safety of fexofenadine HCl and pseudoephedrine, alone and in combination, in seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 1999 Jul;104(1):100-6

Berkowitz RB, et al. Onset of action, efficacy, and safety of fexofenadine 60mg/pseudoephedrine 120 mg versus placebo in the Atlanta allergen exposure unit. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002 Jul;89(1):38-45

Howard, DR et al. Single-dose and steady-state bioequivalence of fexofenadine and pseudoephedrine combination tablets compared with individual formulations in healthy adults. *Curr Med Res Opin*. 2005;21 (5): 769-775.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

ALLEGRA D 24 horas comprimidos de liberação prolongada para uso oral contém 180 mg de cloridrato de fexofenadina para liberação imediata e 240 mg de cloridrato de pseudoefedrina para liberação prolongada.

Mecanismo de ação

O cloridrato de fexofenadina, principal metabólito ativo da terfenadina, é um anti-histamínico com atividade antagonista seletiva dos receptores H_1 periféricos. O cloridrato de fexofenadina inibiu o broncospasmo induzido por antígenos em cobaias sensibilizadas e inibiu a liberação da histamina dos mastócitos peritoniais em ratos. Em animais de laboratório, não foram observados efeitos anticolinérgicos ou bloqueio dos receptores α_1 -adrenérgicos. Além disso, não foram observados efeitos sedativos ou outros 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 pseudoefedrina é uma amina simpatomimética oral que exerce ação descongestionante sobre a mucosa nasal. O cloridrato de pseudoefedrina é reconhecido como um agente efetivo para o alívio da congestão nasal devido à rinite alérgica. A pseudoefedrina produz efeitos periféricos similares àqueles da efedrina e similares também aos efeitos centrais, porém, em menor intensidade do que as anfetaminas possuem efeitos colaterais potenciais excitatórios.

Propriedades farmacodinâmicas

Pápula e eritema: o cloridrato de fexofenadina em dose única ou 2 vezes ao dia com 20 mg e 40 mg inibiu a formação de pápula e o eritema provocados por injeção de histamina na pele demonstrando que a droga apresenta efeito anti-histamínico, iniciando-se dentro de 1 hora e alcançando seu efeito máximo dentro de 2 a 3 horas, prolongando-se por 12 horas. Não existem evidências de tolerância para estes efeitos após 28 dias de tratamento.

Efeitos no intervalo QTc: em cães (30 mg/kg/oral duas vezes ao dia) e coelhos (10 mg/kg/intravenoso superior a 1 hora) o cloridrato de fexofenadina não prolongou o intervalo QTc em concentrações plasmáticas 7 a 15 vezes maiores, respectivamente às concentrações plasmáticas terapêuticas em homens (baseado em uma dose única diária de 180 mg de cloridrato de fexofenadina). Não foi observado efeito no fluxo dos canais de cálcio, retardo no fluxo dos canais de K^+ , ou duração do potencial de ação em miócitos de cobaias, fluxo de Na^+ em miócitos de ratos recém-nascidos, ou no canal retificador retardado de K^+ clonado de coração humano em concentrações acima de 1×10^{-5} M para fexofenadina. Esta concentração foi pelo menos 8 vezes a concentração terapêutica plasmática em homens (baseado em uma dose única diária de cloridrato de fexofenadina).

Não foi observado aumento estatisticamente significativo na média do intervalo QTc comparado ao placebo em 714 indivíduos com rinite alérgica sazonal que receberam cápsulas de cloridrato de fexofenadina em doses de 60 mg a 240 mg duas vezes ao dia por 2 semanas ou em 40 voluntários sadios que receberam cloridrato de fexofenadina em uma solução oral em doses superiores a 400 mg duas vezes ao dia por 6 dias.

Um estudo de 1 ano desenhado para avaliar a segurança e a tolerabilidade de 240 mg de cloridrato de fexofenadina em indivíduos sadios (n = 240) comparado ao placebo (n = 237), não demonstrou um aumento estatisticamente significativo na média do intervalo QTc para o grupo tratado com cloridrato de fexofenadina quando avaliado pré-tratamento e após 1, 2, 3, 6, 9 e 12 meses de tratamento.

A administração de 60 mg de cloridrato de fexofenadina/120 mg de cloridrato de pseudoefedrina em comprimido combinado por aproximadamente 2 semanas a 213 indivíduos com rinite alérgica sazonal não demonstrou aumento estatisticamente significativo na média do intervalo QTc comparado ao cloridrato de fexofenadina administrado isoladamente (60 mg duas vezes ao dia, n = 215), ou comparado ao cloridrato de pseudoefedrina (120 mg duas vezes ao dia, n = 215) administrado isoladamente.

Propriedades farmacocinéticas

A farmacocinética do cloridrato de fexofenadina em indivíduos com rinite alérgica sazonal foi semelhante à farmacocinética para voluntários saudáveis.

Absorção

As farmacocinéticas do cloridrato de fexofenadina e do cloridrato de pseudoefedrina não são alteradas quando ambos são coadministrados. O cloridrato de fexofenadina foi rapidamente absorvido após doses únicas e múltiplas de ALLEGRA D 24H à voluntários saudáveis, com um pico de concentração plasmática ocorrendo 1,8 – 2 h após a dose. O cloridrato de pseudoefedrina, no mesmo estudo, atingiu o pico de concentração plasmática 12h após a dose. As concentrações de pseudoefedrina no final do intervalo da dosagem em estado de equilíbrio foram equivalentes às observadas para um comprimido comparador de cloridrato de pseudoefedrina 240 mg. A coadministração de ALLEGRA D 24H com uma refeição com alto teor de gordura diminuiu a biodisponibilidade da fexofenadina; já a absorção da pseudoefedrina não foi afetada.

A administração de ALLEGRA D 24H com refeição deve ser evitada.

Distribuição

A ligação do cloridrato de fexofenadina às proteínas plasmáticas é de 60% a 70%, principalmente para albumina e α_1 -glicoproteína ácida. A ligação proteica da pseudoefedrina em humanos não é conhecida. O cloridrato de pseudoefedrina é amplamente distribuído em sítios extravasculares (volume de distribuição aparente entre 2,6 e 3,5 L/kg).

Metabolismo

Aproximadamente 5% do total da dose oral do cloridrato de fexofenadina e menos que 1% do total da dose oral do cloridrato de pseudoefedrina são eliminadas através de metabolismo hepático.

Eliminação

A meia-vida de eliminação terminal da fexofenadina foi de 14,6 horas APÓS administração dos comprimidos de ALLEGRA D 24 horas em voluntários normais, o que é compatível com observações para administração separada. Estudos de comparação de massa humana documentou uma recuperação de aproximadamente 80% e 11% da dose de [¹⁴C]-cloridrato de fexofenadina nas fezes e urina, respectivamente. A meia-vida terminal média da pseudoefedrina foi de 7 horas após administração de dose única de comprimidos de ALLEGRA D 24 horas. Estudos demonstraram que a eliminação da pseudoefedrina é dependente do pH urinário. A meia-vida de eliminação é reduzida em pH urinário abaixo de 6 e pode ser aumentado em pH urinário superior a 8.

Populações especiais

A farmacocinética em populações especiais (insuficiência renal, insuficiência hepática, idosos), obtidos após uma dose única de 80 mg de cloridrato de fexofenadina, foi comparada a voluntários normais em um estudo separado com desenho semelhante.

Efeitos em idosos: em indivíduos idosos (≥ 65 anos), os níveis do pico plasmático da fexofenadina foram 99% maiores que aos observados em indivíduos jovens (< 65 anos). As meias-vidas médias de eliminação foram semelhantes às observadas em indivíduos jovens.

Insuficiência renal: em indivíduos com insuficiência renal leve (clearance de creatinina 41-80 mL/min) a severa (clearance de creatinina 11-40 mL/min), os níveis do pico plasmático de fexofenadina foram 87% e 111% superiores, respectivamente, e as meias-vidas de eliminação médias foram 59% e 72%, respectivamente prolongadas do que os observados em voluntários saudáveis. Os níveis do pico plasmático em indivíduos em diálise (clearance de creatinina ≤ 10 mL/min) foram 82% superiores e a meia-vida foi 31% prolongada do que ao observado em voluntários normais. Os dados farmacocinéticos da pseudoefedrina em indivíduos com insuficiência renal não estão disponíveis. Entretanto, a maior parte da dose oral do cloridrato de pseudoefedrina (43-96%) é excretada inalterada na urina. Uma diminuição na função renal é, portanto, provável que diminua o *clearance* da pseudoefedrina significativamente, consequentemente prolongando a meia-vida e resultando em acúmulo (vide “Advertências e Precauções” e “Posologia e Modo de Usar”).

Insuficiência hepática: a farmacocinética do cloridrato de fexofenadina em indivíduos com doença hepática não difere substancialmente do observado em voluntários saudáveis. O efeito sobre a farmacocinética da pseudoefedrina é desconhecido.

Efeito sobre o sexo: através de muitos estudos, nenhuma diferença clínica significante relacionada ao sexo foi observada para o cloridrato de fexofenadina.

4. CONTRAINDICAÇÕES

ALLEGRA D 24 horas é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade conhecida a fexofenadina, pseudoefedrina ou a qualquer componente da formulação.

Devido ao componente pseudoefedrina, ALLEGRA D 24 horas é contraindicado em pacientes com glaucoma de ângulo-fechado ou retenção urinária e em pacientes recebendo terapia de inibição da monoamino oxidase (MAO) ou no período de catorze (14) dias da suspensão de tal tratamento (vide “Interações Medicamentosas”). É também contraindicado em pacientes com hipertensão severa, ou doença coronariana severa e naqueles que apresentam idiossincrasia a seus componentes, para agentes adrenérgicos ou outro fármaco com estrutura química semelhante. As manifestações dos pacientes idiossincráticos para agentes adrenérgicos incluem: insônia, vertigem, fraqueza, tremor ou arritmias.

Este medicamento é contraindicado para menores de 12 anos.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Advertências

A pseudoefedrina, assim como outras aminas simpatomiméticas, pode produzir estimulação do sistema nervoso central com convulsões ou colapso cardiovascular acompanhada de hipotensão.

Precauções

A pseudoefedrina deve ser utilizadas com cautela em pacientes com hipertensão, *Diabetes mellitus*, doença cardíaca isquêmica, pressão intraocular elevada, hipertireoidismo, insuficiência renal, hipertrofia prostática e hiper-reatividade à efedrina (vide Contraindicações).

Pelo fato de ALLEGRA D 24 horas ser uma combinação em dose-fixa com dose única diária que não pode ser fracionada e a insuficiência renal aumentar a biodisponibilidade e prolongar a meia-vida do cloridrato de fexofenadina e do cloridrato de pseudoefedrina, ALLEGRA D 24 horas comprimidos geralmente deve ser evitado em pacientes com insuficiência renal (vide “Características Farmacológicas” e “Posologia e Modo de Usar”).

Não exceder a dose recomendada. Se ocorrer nervosismo, vertigem ou insônia, descontinuar o uso. Os pacientes também devem ser aconselhados contra o uso concomitante dos comprimidos de ALLEGRA D 24 horas com outros anti-histamínicos e descongestionantes.

Os pacientes devem ser avisados para não partir ou mastigar o comprimido. Os comprimidos devem ser engolidos inteiros. Os pacientes também devem ser instruídos a armazenar a medicação em recipiente fechado, em local fresco e seco e longe do alcance das crianças.

Carcinogênese, mutagênese e diminuição da fertilidade

Não existem estudos em animais ou in vitro sobre a combinação de cloridrato de fexofenadina e cloridrato de pseudoefedrina que avaliem a carcinogenicidade, mutagenicidade ou diminuição da fertilidade.

O potencial carcinogênico e a toxicidade reprodutiva do cloridrato de fexofenadina foram avaliados utilizando estudos da terfenadina com exposição adequada da fexofenadina (área sob a concentração plasmática versus tempo da curva [AUC]). Não foi observada evidência de carcinogenicidade quando ratos e camundongos receberam doses orais diárias até de 150 mg/kg de terfenadina por 18 e 24 meses, respectivamente. Em ambas as espécies, 150 mg/kg de terfenadina produziram valores de AUC para fexofenadina que foram aproximadamente 3 vezes a AUC humana em dose diária de ALLEGRA D 24 horas.

Estudos em ratos e camundongos com duração de 2 anos conduzidos sob o patrocínio do National Toxicology Program (NTP) não demonstrou evidências de potencial carcinogênico com sulfato de efedrina, um fármaco estruturalmente relacionado com propriedades farmacológicas semelhantes à pseudoefedrina, em doses até 10 e 27 mg/kg, respectivamente (aproximadamente 1/3 e 1/2, respectivamente, da dose oral diária do cloridrato de pseudoefedrina em adultos em uma base de mg/m²).

Em testes in vitro (Mutaçao Bacteriana Reversa, CHO/HGPRT Previsão de Mutaçao, e ensaios de aberração cromossômica em linfócitos de ratos) e in vivo (ensaios em micronúcleos da medula óssea de camundongos), o cloridrato de fexofenadina não revelou evidência de mutagenicidade.

Estudos sobre reprodução e fertilidade com terfenadina em ratos não produziu efeito sobre a fertilidade em machos e fêmeas com doses orais até 300 mg/kg/dia. Entretanto, foram relatadas redução de implantes e perda pós-implante com 300 mg/kg. Uma redução da fixação de implantes também foi observada com dose oral de 150 mg/kg/dia. Uma dose oral de 300 mg/kg de terfenadina produziu valores de AUC para a fexofenadina que foram aproximadamente 3 vezes a AUC humana com dose diária de ALLEGRA D 24 horas.

Gravidez e lactação

Os pacientes devem ser informados que ALLEGRA D 24 horas pode ser utilizado durante a gravidez e lactação somente se o benefício potencial justificar o risco potencial ao feto ou lactente.

Efeitos teratogênicos: a terfenadina isolada não foi teratogênica em ratos e coelhos com doses orais até 300 mg/kg; 300 mg/kg de terfenadina produziram valores de AUC da fexofenadina que foram aproximadamente 3 e 24 vezes, respectivamente, a AUC humana com dose diária de ALLEGRA D 24 horas.

Não foram observados efeitos adversos ou teratogênicos durante a gestação de camundongos expostos à fexofenadina com AUC plasmática aproximadamente 57 vezes a dose diária recomendada.

A combinação de terfenadina e cloridrato de pseudoefedrina em uma proporção de 1:2 para peso foi estudada em ratos e coelhos. Em ratos, uma dose oral combinada de 150/300 mg/kg produziu redução de peso fetal e retardou a ossificação com um achado de costelas flutuantes. A dose de 150 mg/kg de terfenadina em ratos produziu um valor de AUC para fexofenadina que foi aproximadamente 3 vezes a AUC humana com dose diária de ALLEGRA D 24 horas. A dose de 300 mg/kg de cloridrato de pseudoefedrina em ratos foi aproximadamente 10 vezes a dose diária de ALLEGRA D 24 horas em uma base de mg/m^2 . Em coelhos, uma dose oral combinada de 100/200 mg/kg produziu redução do peso fetal. Por extrapolação, a AUC da fexofenadina para 100 mg/kg oral de terfenadina foi aproximadamente 8 vezes a AUC humana com dose diária de ALLEGRA D 24 horas. A dose de 200 mg/kg de cloridrato de pseudoefedrina foi aproximadamente 15 vezes a dose diária de ALLEGRA D 24 horas em uma base de mg/m^2 .

Não existem estudos adequados e bem controlados em mulheres grávidas. ALLEGRA D 24 horas pode ser utilizado durante a gravidez somente se o benefício potencial justificar o risco potencial para o feto.

Efeitos não teratogênicos. Foi observado que a dose associada diminuiu o ganho de peso e a sobrevivência em filhotes de ratos expostos a uma dose oral de 150 mg/kg de terfenadina; esta dose produziu uma AUC para a fexofenadina que foi aproximadamente 3 vezes a AUC humana em dose diária de ALLEGRA D 24 horas.

Não é conhecido se a fexofenadina é excretada no leite humano. Pelo fato de muitos fármacos serem excretados no leite humano, deve-se ter cautela quando o cloridrato de fexofenadina é administrado a lactantes. O cloridrato de pseudoefedrina administrado isoladamente se distribui no leite materno de lactantes. As concentrações de pseudoefedrina no leite são consistentemente maiores que no plasma. A quantidade total do fármaco no leite observado pela AUC é 2 a 3 vezes maior que no plasma. A fração da dose da pseudoefedrina excretada no leite é estimada em 0,4% a 0,7%. Uma decisão deve ser feita sobre descontinuar a amamentação ou descontinuar o fármaco, levando em consideração a importância do fármaco para a mãe. Deve-se ter cautela quando ALLEGRA D 24 horas é administrado a lactantes.

Não foram observados efeitos adversos sobre a prole de camundongos durante a lactação em exposição materna aproximadamente 57 vezes a dose diária humana de ALLEGRA D 24 horas.

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

Populações especiais

Idosos

Estudos clínicos com ALLEGRA D 24 horas não incluem um número suficiente de indivíduos com 65 anos de idade ou mais para determinar se eles respondem diferentemente de indivíduos jovens. Outra experiência clínica relatada não identificou diferenças nas respostas entre pacientes idosos e jovens, embora os idosos tenham maior probabilidade de apresentar reações adversas a aminas simpatomiméticas.

O componente pseudoefedrina de ALLEGRA D 24 horas é conhecido por ser excretado substancialmente pelos rins, e o risco de reações tóxicas para este fármaco pode ser aumentado em pacientes com as funções renais prejudicadas.

Pacientes idosos podem apresentar maior probabilidade de apresentar prejuízo às funções renais, sendo útil a monitoração da função renal.

Crianças

A segurança e eficácia de ALLEGRA D 24 horas em crianças abaixo de 12 anos de idade não está estabelecida. Além do mais, as doses individuais dos componentes de ALLEGRA D 24 horas ultrapassam as doses individuais recomendadas para crianças abaixo de 12 anos de idade.

ALLEGRA D 24 horas não é recomendado para crianças abaixo de 12 anos de idade.

Insuficiência hepática

Para os pacientes com insuficiência hepática, não é necessário ajuste de dose

Insuficiência renal

Como ALLEGRA D 24H é um medicamento de dose única diária em dose fixa que não pode ser ajustada e a insuficiência renal aumenta a biodisponibilidade e prolonga a meia-vida de cloridrato de fexofenadina e cloridrato de pseudoefedrina, ALLEGRA D 24H deve ser evitado em pacientes com insuficiência renal.

Outros grupos de risco

ALLEGRA D 24 horas não deve ser utilizado por pacientes com hipersensibilidade à qualquer componente da formulação. Devido ao componente pseudoefedrina, ALLEGRA D 24 horas não deve ser utilizado por pacientes com glaucoma de ângulo-fechado, retenção urinária ou por pacientes recebendo um inibidor da monoamino oxidase (MAO) ou no período de 14 dias da suspensão do uso do inibidor da MAO. Não deve ser utilizado também por pacientes com hipertensão severa ou doença coronariana severa.

Este medicamento pode causar doping.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

O cloridrato de fexofenadina e o cloridrato de pseudoefedrina não influenciam a farmacocinética um do outro quando administrados concomitantemente.

A administração concomitante do cloridrato de fexofenadina com cetoconazol e eritromicina levou ao aumento dos níveis plasmáticos da fexofenadina plasmática. A fexofenadina não teve efeito sobre a farmacocinética da eritromicina e do cetoconazol. Em dois estudos separados, o cloridrato de fexofenadina 120 mg duas vezes ao dia foi coadministrado com 500 mg de eritromicina a cada 8 horas ou 400 mg de cetoconazol uma vez ao dia em condições de estado de equilíbrio normais para voluntários sadios (n=24 em cada estudo). Não foram observadas diferenças nos eventos adversos ou no intervalo QTc quando os indivíduos receberam cloridrato de fexofenadina isolado ou em combinação com eritromicina ou cetoconazol.

O mecanismo destas interações foi avaliado in vitro, in situ e in vivo em modelos animais. Estes estudos indicam que a coadministração de cetoconazol ou eritromicina aumenta a absorção gastrointestinal da fexofenadina. Estudos animais in vivo também sugerem que adicionalmente ao aumento da absorção, o cetoconazol reduz a secreção gastrointestinal da fexofenadina, enquanto que a eritromicina pode também reduzir a excreção biliar.

Devido ao componente pseudoefedrina, ALLEGRA D 24 horas é contraindicado em pacientes utilizando inibidor da monoamino oxidase e por 14 dias após suspensão do uso de um inibidor da MAO.

O uso concomitante com fármacos anti-hipertensivos que interferem com a atividade simpática (por exemplo, metildopa, mecamilamina e reserpina) podem reduzir seus efeitos anti-hipertensivos. Pode ocorrer aumento da atividade ectópica do marca-passo quando a pseudoefedrina é usada concomitantemente com digitálicos. Deve-se ter cautela na administração concomitante de ALLEGRA D 24 horas com outras aminas simpatomiméticas devido aos efeitos combinados no sistema cardiovascular serem prejudiciais ao paciente (vide “Advertências e Precauções”).

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

ALLEGRA D 24 horas deve ser mantido em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C).

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

Numero 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 revestidos redondo.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Tomar os comprimidos com líquido, por via oral, inteiros e sem partir..

Evitar a administração de ALLEGRA D 24 horas junto com alimentos ricos em gordura.

Uso em adultos e crianças maiores de 12 anos: um comprimido por dia administrado antes de uma refeição.

Não há estudos dos efeitos de ALLEGRA D 24 horas administrado por vias não recomendadas. Portanto, por segurança e para garantir a eficácia deste medicamento, a administração deve ser somente pela via oral.

Populações especiais

ALLEGRA D 24 horas não é recomendado em pacientes com insuficiência renal.

A segurança e eficácia de ALLEGRA D 24 horas em crianças abaixo de 12 anos de idade não está estabelecida. Além do mais, as doses dos componentes individuais de ALLEGRA D 24 horas ultrapassam as doses individuais recomendadas para crianças abaixo de 12 anos de idade.

ALLEGRA D 24 horas não é recomendado para crianças abaixo de 12 anos de idade.

Não é necessário ajuste de doses em pacientes com redução da função do fígado e em pacientes idosos.

Este medicamento não deve ser partido ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

As frequências das reações adversas estão listadas a seguir de acordo com a seguinte convenção:

Reação muito comum (> 1/10).

Reação comum (> 1/100 e ≤ 1/10).

Reação incomum (> 1/1.000 e ≤ 1/100).

Reação rara (> 1/10.000 e ≤ 1/1.000).

Reação muito rara (≤ 1/10.000).

Nos estudos clínicos farmacocinéticos, os indivíduos recebendo ALLEGRA D 24 horas reportaram eventos adversos similares aos eventos adversos reportados nos estudos clínicos placebo-controlados para a fexofenadina e similares aos efeitos atribuídos ao cloridrato de pseudoefedrina.

cloridrato de fexofenadina:

Em um estudo placebo-controlado americano, o qual incluiu 570 indivíduos com rinite alérgica sazonal com 12 anos de idade ou mais, recebendo comprimidos de cloridrato de fexofenadina em doses de 120 mg ou 180 mg uma vez ao dia, os eventos adversos foram semelhantes nos indivíduos tratados com cloridrato de fexofenadina e com placebo. A tabela a seguir apresenta as experiências adversas relatadas por mais de 2% dos indivíduos tratados com comprimidos de cloridrato de fexofenadina 180 mg uma vez ao dia que foram mais comuns com cloridrato de fexofenadina do que com o placebo.

Comprimidos de cloridrato de fexofenadina uma vez ao dia com índices maiores que 2%

Experiência adversa	Fexofenadina 180 mg/dia (n=283)	Placebo (n=293)
Dor de cabeça	10,6%	7,5%
Infecção do trato respiratório superior	3,2%	3,1%
Lombalgia	2,8%	1,4%

Nos estudos placebo-controlados, os eventos adversos foram comparáveis nos pacientes tratados com a fexofenadina e nos pacientes tratados com placebo.

Os eventos adversos mais frequentes reportados com a fexofenadina incluem:

> 3%: dor de cabeça (7,3 %);

1 – 3%: sonolência (2,3%), tontura (1,5%) e náuseas (1,5 %).

Eventos que foram reportados nos estudos controlados com uma incidência menor do que 1%, similares ao placebo e raramente relatados durante monitoração pós-comercialização incluem: fadiga, insônia, nervosismo, distúrbios do sono ou pesadelos. Em casos raros foram relatados rash, urticária, prurido e reações de hipersensibilidade com manifestações como angioedema, opressão torácica, dispneia, rubor e anafilaxia sistêmica.

Cloridrato de pseudoefedrina

O cloridrato de pseudoefedrina pode causar estimulação branda do SNC em pacientes hipersensíveis.

Podem ocorrer nervosismo, excitabilidade, inquietação, vertigem, fraqueza, insônia, anorexia, náusea e boca seca. Foram relatados dor de cabeça, sonolência, taquicardia, palpitação, vasoconstrição, hipertensão arritmia cardíaca, colite isquêmica e pustulose exantemática generalizada aguda (PEGA). Fármacos simpatomiméticos têm sido associados com outros efeitos adversos como temor, ansiedade, tensão, tremor, alucinações, convulsão, apreensão, palidez, dificuldade respiratória, disúria, retenção urinária e colapso cardiovascular.

Sintomas maníacos tais como insônia, alto-astral ou instabilidade emocional, autoestima elevada, agitação ou inquietação, pensamentos acelerados, fala rápida, e distração foram relatados.

Atenção: este produto é um medicamento que possui nova concentração no país e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

A maior parte dos relatos de superdose com cloridrato de fexofenadina possui informações limitadas. Porém foram relatados vertigem, sonolência e boca seca. Para o componente cloridrato de pseudoefedrina de ALLEGRA D 24 horas, as informações sobre overdose aguda estão limitadas à história de mercado do cloridrato de pseudoefedrina. Doses únicas de cloridrato de fexofenadina até 800 mg (6 voluntários sadios neste nível de dose), e dose até 690 mg duas vezes ao dia por um mês (3 voluntários sadios neste nível de dose), foram administradas sem o desenvolvimento de eventos clínicos significantes.

Em grandes doses, os simpatomiméticos podem levar à vertigem, dor de cabeça, náusea, vômitos, transpiração, sede, taquicardia, dor precordial, palpitações, hipertensão, dificuldade na micção, fraqueza e tensão musculares, ansiedade, inquietação e insônia. Muitos pacientes podem apresentar psicose tóxica com ilusões e alucinações. Alguns podem desenvolver arritmias cardíacas, colapso circulatório, convulsões, coma e falência respiratória.

Tratamento: nos casos de superdose, considerar medidas padrões para remover qualquer fármaco não absorvido. É recomendado tratamento sintomático de suporte. A hemodiálise não removeu eficazmente a fexofenadina do sangue (até 1,7% removido) após administração de terfenadina.

O efeito da hemodiálise sobre a remoção da pseudoefedrina é desconhecido.

Não ocorreram óbitos em camundongos e ratos maduros com doses orais de cloridrato de fexofenadina até 5000 mg/kg (aproximadamente 110 e 230 vezes, respectivamente, a dose de ALLEGRA D 24 horas em uma base de mg/m²). A dose oral letal média em ratos recém-nascidos foi 438 mg/kg (aproximadamente 20 vezes a dose diária de ALLEGRA D 24 horas em uma base de mg/m²). Em cães, não foi observada evidência de toxicidade com doses orais até 2000 mg/kg (aproximadamente 300 vezes a dose diária de ALLEGRA D 24 horas em uma base de mg/m²). A dose oral letal média para o cloridrato de pseudoefedrina em ratos foi 1674 mg/kg (aproximadamente 55 vezes a dose diária de ALLEGRA D 24 horas em uma base de mg/m²).

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

DIZERES LEGAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

MS 1.1300.0262

Farm. Resp.: Silvia Regina Brollo
CRF-SP nº 9.815

Registrado por:

Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda.

Av. Mj. Sylvio de M. Padilha, 5200 – São Paulo – SP

CNPJ 02.685.377/0001-57

Indústria Brasileira

Fabricado por:

Sanofi Winthrop Industrie

30-36, Avenue Gustave Eiffel
37100 Tours - França

Importado e embalado por:

Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda.

Rua Conde Domingos Papaiz, 413 – Suzano – SP

CNPJ 02.685.377/0008-23

® Marca Registrada

IB260516

Atendimento ao Consumidor

 **0800-703-0014**
sac.brasil@sanofi.com



Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 15/07/2016.

Anexo B
Histórico de Alteração para a Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	expediente	Assunto	Data do expediente	expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
01/04/2016	1443497/16-1	10458 - MEDICAMENTO NOVO – Inclusão Inicial de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	27/04/2007	246001/07-1	1315 – MEDICAMENTO NOVO - Inclusão de nova concentração no País	16/11/2009	Submissão inicial do texto de bula da nova concentração de Allegra D24	VP/VPS	180 MG + 240 MG COM REV LIB PROL CT BL AL/AL X 5
			28/08/2014	0718771/14-8	10250 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão de local de fabricação do medicamento de liberação convencional com prazo de análise	29/09/2014			
15/07/2016	2083392/16-0	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	15/07/2016	2083392/16-0	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	15/07/2016	3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? / 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES	VP/VPS	180 MG + 240 MG COM REV LIB PROL CT BL AL/AL X 5

							6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? / 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE CAUSAR? / 9. REAÇÕES ADVERSAS Correções ortográficas		
14/03/2017	0405765/17-1	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	14/03/2017	0405765/17-1	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	14/03/2017	CAPA	VP/VPS	180 MG + 240 MG COM REV LIB PROL CT BL AL/AL X 5
06/04/2017	Gerado no momento do peticionamento	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	06/04/2017	Gerado no momento do peticionamento	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	06/04/2017	Dizeres Legais	VPS	180 MG + 240 MG COM REV LIB PROL CT BL AL/AL X 5