

ALLEGRA[®] D

Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda.

Comprimidos revestidos de camada dupla
60 MG + 120 MG

Esta bula sofreu aumento de tamanho para adequação a legislação vigente da ANVISA.
Esta bula é continuamente atualizada. Favor proceder a sua leitura antes de utilizar 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 ao 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)

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 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. 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 saudáveis 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 saudáveis 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 está 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); 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 fexofenadina 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. Podem ocorrer nervosismo, excitabilidade, agitação, vertigem, fraqueza, insônia, anorexia, náusea ou boca seca. Foram relatados também cefaléia, sonolência, taquicardia, palpitação, hipertensão/ atividade pressora, arritmia cardíaca e colite isquêmica. Drogas simpatomiméticas também foram associadas com outros efeitos desagradáveis, tais como: medo, ansiedade, tensão, tremor, alucinação, convulsão, palidez, dificuldade respiratória, dificuldade em urinar e colapso cardiovascular.

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.: Silvia 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-Aventis U.S. LLC

10236 Marion Park Drive

Kansas City, MO, 64137

Estados Unidos

Importado e embalado por:

Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda.

Rua Conde Domingos Papaiz, 413 – Suzano – SP

CNPJ 02.685.377/0008-23

® Marca Registrada

Ou

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 110714



Atendimento ao Consumidor
 **0800-703-0014**
sac.brasil@sanofi.com



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	No. expediente	Assunto	Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
07/05/2013	0356288/13-3	10458 - MEDICAMENT O NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	18/01/2013	0045415/13-0	1470 – MEDICAMENT O NOVO – Notificação da Alteração de Texto de Bula	18/01/2013	COMPOSIÇÃO 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMEN TO?/ 5. ADVERTÊNCI AS 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 - MEDICAMENT O NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	27/11/2012	0960370/12-1	10250 – MEDICAMENT O 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 - MEDICAMENT O NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	08/04/2014	0262384/14-6	10451 - MEDICAMENT O 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		10451 - MEDICAMENT O NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	16/10/2014		10451 - MEDICAMENT O NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	16/10/2014	4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICA MENTO? 5. ADVERTÊ NCIAS E PRECAUÇ ÕES 9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTID ADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICA MENTO?	VP/VPS	60 MG + 120 MG COM CAM DUPLA LIB PROL CT BL AL PLAS INC X 10
------------	--	---	------------	--	---	------------	--	--------	--