

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

ALLEGRA TAB 120 mg comprimés pelliculés.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient 120 mg de fexofénadine hydrochloride, ce qui correspond à 112 mg de fexofénadine.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimés pelliculés.

Comprimés pelliculés oblongs couleur pêche de 6.1 x 15.8 mm gravé « 012 » sur une surface et « e » sur l'autre.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Allegra tab 120 mg est indiqué pour les adultes et enfants de plus de 12 ans pour le traitement symptomatique de la rhinite allergique.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Adultes:

La posologie recommandée est de 120 mg de chlorhydrate de fexofénadine une fois par jour avant un repas.

La fexofénadine est un métabolite actif de la terfénadine.

Population pédiatrique :

- *Enfants âgés de 12 ans et plus :*

La posologie recommandée pour des enfants âgés de 12 ans et plus est de 120 mg de chlorhydrate de fexofénadine une fois par jour avant un repas.

- *Enfants de moins de 12 ans :*

L'efficacité et la sécurité du chlorhydrate de fexofénadine n'ont pas encore été étudiées chez l'enfant de moins de 12 ans.

Pour les enfants de 6 à 11 ans : le comprimé de fexofénadine hydrochloride de 30mg est la formule adaptée pour l'administration et posologie dans cette population.

Population particulière :

Les études réalisées sur des groupes à risque particulier (patients âgés ou atteints d'insuffisance rénale ou hépatique), indiquent qu'il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie de chlorhydrate de fexofénadine chez ces patients.

4.3. Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

On dispose de peu de données chez les patients âgés, insuffisants rénaux ou hépatiques. L'administration de fexofénadine chez ces patients doit être faite avec précaution (voir rubrique 4.2).

Les patients ayant des antécédents de/souffrant actuellement d'une maladie cardiovasculaire doivent être avertis que les médicaments de la classe des antihistaminiques ont été associés à des effets secondaires, entre autres une tachycardie et des palpitations (voir rubrique 4.8).

Allegra tab contient du sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c.-a-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Des études d'interaction ont uniquement été réalisées chez les adultes.

La fexofénadine ne subit pas de biotransformation hépatique. Par conséquent, elle ne présentera pas d'interaction avec d'autres médicaments à la suite de mécanismes hépatiques.

La fexofénadine est un substrat de la glycoprotéine-P (P-gp) et du polypeptide de transport des anions organiques (OATP). L'utilisation concomitante de la fexofénadine avec des inhibiteurs ou des inducteurs de la P-gp peut affecter l'exposition à la fexofénadine. La co-administration de fexofénadine et d'inhibiteurs de la P-gp, tels que l'érythromycine ou le kétoconazole a montré une élévation (de 2 à 3 fois) du taux plasmatique de fexofénadine. Ces changements ne s'accompagnent d'aucun effet sur l'intervalle QT et ne sont pas associés à une augmentation des effets indésirables par rapport à ceux rencontrés avec les molécules prises indépendamment.

Une étude clinique sur les interactions médicamenteuses a montré que l'administration concomitante d'apalutamide (un inducteur faible de la P-gp) et d'une dose orale unique de 30 mg de fexofénadine entraînait une diminution de 30 % de l'ASC de la fexofénadine.

Aucune interaction médicamenteuse avec l'oméprazole n'a été observée. Cependant l'administration 15 minutes avant la prise de fexofénadine, d'un antiacide contenant des sels d'hydroxyde d'aluminium et de magnésium, induit une réduction de la biodisponibilité, probablement due à la liaison au niveau gastro-intestinal et donc une diminution de l'absorption digestive de la fexofénadine. Les topiques gastro-intestinaux devront être pris à distance de la fexofénadine (plus de 2 heures, si possible).

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

L'utilisation du chlorhydrate de fexofénadine chez la femme enceinte n'a pas été adéquatement étudiée. Les études menées sur l'animal au regard des effets sur la gestation, le développement embryonal/foetal, la parturition ou le développement postnatal ne démontrent pas d'effets nuisibles directs ou indirects (voir section 5.3). Le chlorhydrate de fexofénadine ne devrait pas être administré pendant la grossesse, à moins que se soit vraiment nécessaire.

Allaitement

Aucune donnée n'est disponible sur la teneur du médicament dans le lait maternel après administration de chlorhydrate de fexofénadine. L'administration de terfénadine à des femmes qui allaitent a néanmoins permis de constater que la fexofénadine passait dans le lait maternel. Le chlorhydrate de fexofénadine n'est donc pas recommandé chez les femmes qui allaitent.

Fertilité

Il n'y a pas de données disponibles chez l'homme concernant l'effet de fexofénadine hydrochloride sur la fertilité. Chez les souris, il n'y avait pas d'effet sur la fertilité avec le traitement par fexofénadine hydrochloride.

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

D'après le profil pharmacodynamique et les événements indésirables rapportés, il est peu probable que la prise d'Allegra tab affecte l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

Allegra tab a montré, dans des tests objectifs, qu'il n'a pas d'effet important sur le système nerveux central. Ceci veut dire que les patients peuvent conduire ou effectuer des tâches nécessitant de la concentration. Néanmoins, afin d'identifier les personnes sensibles ayant une réaction inhabituelle aux médicaments, il est recommandé de contrôler la réponse individuelle avant de conduire un véhicule ou de réaliser des tâches complexes.

4.8. Effets indésirables

La fréquence suivante a été utilisée, si d'application : Très fréquent $\geq 1/10$; Fréquent $\geq 1/100$, $< 1/10$; Peu fréquent $\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$; Rare $\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$; Très rare $< 1/10\ 000$ et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont mentionnés par ordre de diminution de la sévérité.

Chez les adultes, les effets indésirables suivants ont été rapportés au cours d'études cliniques, avec une incidence similaire par rapport au placebo :

Affections du système nerveux

Fréquent : céphalées, somnolence, vertiges

Affections oculaires

Fréquence indéterminée : vision trouble

Affections gastro-intestinales

Fréquent : nausées

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Peu fréquent : fatigue

Chez les adultes, les effets indésirables suivants ont été rapportés au cours de la surveillance post-marketing. Leur fréquence de survenue est indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles) :

Affections du système immunitaire

Réactions d'hypersensibilité s'accompagnant de manifestations telles qu'un angio-œdème, une oppression thoracique, une dyspnée, une rougeur et une anaphylaxie systémique

Affections psychiatriques

Insomnie, nervosité, troubles du sommeil ou cauchemars/rêves excessifs (rêves morbides)

Affections cardiaques

Tachycardie, palpitations

Affections gastro-intestinales

Diarrhée

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Éruption cutanée, urticaire, prurit

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration.

Belgique : Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé – Division Vigilance – Boîte Postale 97 – 1000 Bruxelles Madou – Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be – E-mail : adr@afmps.be

Luxembourg : Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé. Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance.

4.9. Surdosage

Vertige, somnolence, fatigue et sécheresse de la bouche ont été rapportés. Des doses uniques jusqu'à 800 mg et des doses jusqu'à 690 mg deux fois par jour pendant un mois ou 240 mg une fois par jour pendant 1 an ont été prises par des volontaires sains sans développement d'effets indésirables cliniquement significatifs comparé au placebo. La dose maximale tolérée du chlorhydrate de fexofénadine n'a pas été établie.

Des mesures classiques sont à envisager pour éliminer tout médicament non absorbé. Un traitement symptomatique et de support est recommandé. L'hémodialyse n'élimine pas efficacement le chlorhydrate de fexofénadine du sang.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Antihistaminiques pour administration systémique, code ATC : R06A X26

Mécanisme d'action

Le chlorhydrate de fexofénadine est un antihistaminique H₁ non sédatif. La fexofénadine est un métabolite pharmacologiquement actif de la terfénadine.

Efficacité et sécurité cliniques

Les études de la papule et de l'érythème provoqués par l'histamine chez l'homme après administration d'une ou de deux doses quotidiennes de chlorhydrate de fexofénadine démontrent que l'effet antihistaminique apparaît dans l'heure. Cet effet atteint un maximum après 6 heures et persiste pendant 24 heures. Il n'y a pas d'affaiblissement de cet effet après 28 jours d'administration. Il existe une relation dose-réponse positive pour des administrations orales comprises entre 10 et 130 mg. Dans ce modèle d'activité antihistaminique on a constaté que des doses d'au moins 130 mg étaient nécessaires pour atteindre un effet continu maintenu sur une période de 24 heures. L'inhibition maximale des papules et des zones d'érythème cutané était supérieure à 80 %. Les études cliniques dans la rhinite allergique saisonnière ont démontré que la dose de 120 mg suffit pour assurer une efficacité de 24 heures.

Les intervalles QT_c des patients atteints de rhinite allergique saisonnière et traités par le chlorhydrate de fexofénadine à des posologies allant jusqu'à 240 mg deux fois par jour pendant 2 semaines ne présentent pas de différence significative par rapport aux patients recevant un placebo. De même, aucune modification significative des intervalles QT_c n'a été observée chez des sujets sains traités par le chlorhydrate de fexofénadine à des posologies allant jusqu'à 60 mg deux fois par jour pendant 6 mois, 400 mg deux fois par jour pendant 6,5 jours, et 240 mg une fois par jour pendant 1 an, par rapport à des sujets recevant un placebo. Chez l'homme, des concentrations de fexofénadine 32 fois supérieures aux concentrations thérapeutiques n'ont entraîné aucun effet sur les canaux potassiques de repolarisation retardée, clonés à partir de cellules cardiaques humaines.

Le chlorhydrate de fexofénadine (5 à 10 mg/kg, p.o.) inhibe le bronchospasme provoqué par un antigène chez des cobayes sensibilisés ainsi que la libération d'histamine par les mastocytes péritonéaux à des concentrations suprathérapeutiques (10 à 100 µM).

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Après administration orale, le chlorhydrate de fexofénadine est rapidement absorbé dans l'organisme, et le T_{max} est atteint environ 1 à 3 heures après la prise. La C_{max} moyenne est d'environ 427 ng/ml après administration de 120 mg une fois par jour.

Distribution

La liaison de la fexofénadine aux protéines plasmatiques est de 60-70 %.

Biotransformation et élimination

Son métabolisme est négligeable (tant hépatique que extra-hépatique), puisqu'elle est la seule substance importante retrouvée dans l'urine et les fèces chez l'animal et chez l'homme.

Les courbes de concentration plasmatique de la fexofénadine suivent une diminution bi-exponentielle avec une demi-vie d'élimination terminale comprise entre 11 et 15 heures après des administrations répétées. Les paramètres pharmacocinétiques de la fexofénadine lors d'administrations uniques et répétées sont linéaires pour des doses orales atteignant 120 mg deux fois par jour. Une dose de 240 mg deux fois par jour produit un accroissement un peu plus que proportionnel (8,8%) dans l'ASC à l'état d'équilibre, indiquant que la pharmacocinétique est pratiquement linéaire aux doses quotidiennes comprises entre 40 et 240 mg. L'élimination se fait essentiellement par voie biliaire, et jusque 10 % de la dose administrée sont éliminés sous forme inchangée dans l'urine.

5.3. Données de sécurité préclinique

Des chiens ont supporté des doses de 450 mg/kg administrées deux fois par jour pendant 6 mois, et n'ont présenté aucun autre signe de toxicité que quelques vomissements occasionnels.

De même, aucune anomalie macroscopique attribuable au traitement n'a été observée après autopsie dans les études à dose unique chez le rongeur et chez le chien.

Chez le rat, les études de distribution tissulaire du chlorhydrate de fexofénadine radiomarqué ont montré que la fexofénadine ne traverse pas la barrière hémato-encéphalique.

Le chlorhydrate de fexofénadine s'est révélé non mutagène dans diverses tests de mutagénicité réalisés *in vitro* et *in vivo*.

Le potentiel carcinogène du chlorhydrate de fexofénadine a été évalué à partir d'études sur la terfénadine, en utilisant des études pharmacocinétiques confirmant l'exposition au chlorhydrate de fexofénadine (par les valeurs des ASC). Aucun signe de carcinogénicité n'a été observé chez le rat et la souris après administration de terfénadine (jusqu'à 150 mg/kg/jour).

Dans une vaste étude de toxicité reproductive chez la souris, le chlorhydrate de fexofénadine n'a pas détérioré la fertilité, n'était pas tératogène et n'a pas détérioré le développement pré- ou postnatal.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Noyau du comprimé :

Cellulose microcristalline
Amidon de maïs pré-gélatinisé
Croscarmellose sodique
Stéarate de magnésium

Enrobage du comprimé :

Hypromellose
Macrogol 400
Povidone K30
Silice colloïdale anhydre
Dioxyde de titane (E171)
Oxyde de fer rouge (E172)
Oxyde de fer jaune (E172).

6.2. Incompatibilités

Sans objet

6.3. Durée de conservation

3 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes en PVC/PE/PVDC/Al ou PVC/PVDC/Al, mis dans des boîtes en carton. 2 (uniquement échantillon), 7, 10, 15, 20, 30, 50, 100 et 200 (10 x 20) comprimés par boîte. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et manipulation

Pas d'exigences particulières.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Sanofi Belgium
Leonardo Da Vincilaan 19
1831 Diegem
Tel.: 02/710.54.00
e-mail : info.belgium@sanofi.com

8. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

BE 190312

LU : 2008069843
0685997 : 30 comprimés
0686008 : 20 comprimés
0893602 : 2 comprimés
0893616 : 7 comprimés
0893633 : 10 comprimés
0893647 : 15 comprimés
0893651 : 50 comprimés
0893664 : 200 comprimés
0893678 : 100 comprimés

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION / DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Le 19 janvier 1998 / le 30 avril 2020.

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE / DATE D'APPROBATION DU TEXTE

Date d'approbation du texte : 09/2023