

## 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

**FEXOFENADINE BIOGARAN 120 mg, comprimé pelliculé**

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chlorhydrate de fexofénadine.....	120 mg
Correspondant à fexofénadine.....	112 mg.

Pour un comprimé pelliculé.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Comprimé pelliculé biconvexe, oblongs, de couleur pêche, de 14,9-15,3 mm x 6,4-6,8 mm de dimensions ; à surface lisse des deux côtés.

## 4. DONNEES CLINIQUES

### 4.1. Indications thérapeutiques

Traitement symptomatique de la rhinite allergique saisonnière chez l'adulte et l'enfant de plus de 12 ans.

### 4.2. Posologie et mode d'administration

#### Posologie

##### Adultes

La dose recommandée de chlorhydrate de fexofénadine pour les adultes est de 120 mg une fois par jour à prendre avant un repas.

La fexofénadine est un métabolite pharmacologiquement actif de la terfénadine.

##### Population pédiatrique

- Enfants de 12 ans et plus

La dose recommandée de chlorhydrate de fexofénadine pour les enfants de 12 ans et plus est de 120 mg une fois par jour à prendre avant le repas.

- Enfants de moins de 12 ans

L'efficacité et la sécurité du chlorhydrate de fexofénadine 120 mg n'ont pas été étudiées chez les enfants de moins de 12 ans.

Chez les enfants de 6 à 11 ans : le comprimé de 30 mg de chlorhydrate de fexofénadine est la formulation appropriée à administrer dans cette population.

#### Populations à risque particulier

Les études réalisées dans des groupes à risque particulier (sujets âgés, patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique) indiquent qu'il n'est pas nécessaire d'adapter la dose 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**

Comme avec la plupart des nouveaux médicaments, les données relatives à l'administration chez les sujets âgés et chez les patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique sont limitées. Le chlorhydrate de fexofénadine doit être utilisé avec prudence chez ces patients.

Les patients avec un antécédent de maladie cardiovasculaire ou une maladie cardiovasculaire évolutive doivent être informés que les médicaments de la classe des antihistaminiques ont été associés à des effets indésirables à type de tachycardie et de palpitations ([voir rubrique 4.8](#)).

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

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

La fexofénadine ne subit pas de biotransformation hépatique, elle n'interagira donc pas avec d'autres médicaments par des 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.

L'administration concomitante de chlorhydrate de fexofénadine et d'inhibiteurs de la P-gp, tels que l'érythromycine ou le kétoconazole a entraîné une augmentation de 2 à 3 fois du taux plasmatique de fexofénadine. Ces changements ne sont accompagnés d'aucun effet sur l'intervalle QT et n'ont pas été associés à une augmentation des effets indésirables par rapport à l'administration de chacun de ces médicaments en monothérapie.

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 n'a été observée entre la fexofénadine et l'oméprazole. L'administration d'un antiacide contenant des gels d'hydroxyde d'aluminium et de magnésium 15 minutes avant la prise de chlorhydrate de fexofénadine a toutefois entraîné une diminution de la biodisponibilité, très vraisemblablement due à une liaison dans le tractus gastro-intestinal. Il est conseillé d'attendre 2 heures entre l'administration du chlorhydrate de fexofénadine et la prise d'antiacides contenant de l'hydroxyde d'aluminium et du magnésium.

### **4.6. Fertilité, grossesse et allaitement**

## **Grossesse**

Il n'existe pas de données adéquates sur l'utilisation du chlorhydrate de fexofénadine chez la femme enceinte.

Des études limitées menées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la grossesse, le développement embryonnaire/fœtal, la parturition ou le développement postnatal ([voir rubrique 5.3](#)). Le chlorhydrate de fexofénadine ne doit être utilisé pendant la grossesse qu'en cas d'absolue nécessité.

## **Allaitement**

Aucune donnée n'est disponible sur le passage de la fexofénadine dans le lait maternel. Toutefois, lors de l'administration de terfénadine à des femmes qui allaitaient, la présence de fexofénadine a été retrouvée dans le lait maternel. L'administration de la fexofénadine n'est donc pas recommandée chez la femme qui allaite.

## **Fertilité**

Aucune donnée n'est disponible sur l'effet du chlorhydrate de fexofénadine sur la fertilité humaine. Chez la souris, il n'y a eu aucun effet du traitement par le chlorhydrate de fexofénadine sur la fertilité (voir rubrique 5.3).

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

Sur la base du profil pharmacodynamique et des effets indésirables rapportés, il est peu probable que les comprimés de chlorhydrate de fexofénadine aient un effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

Lors de tests objectifs, FEXOFENADINE BIOGARAN n'a eu aucun effet significatif sur le fonctionnement du système nerveux central. Cela signifie que les patients peuvent conduire des véhicules ou effectuer des tâches qui nécessitent de la concentration. Toutefois, afin d'identifier les personnes sensibles susceptibles de présenter une réaction inhabituelle aux médicaments, il est conseillé de vérifier la réponse individuelle avant de conduire des véhicules ou d'effectuer des tâches complexes.

### **4.8. Effets indésirables**

Les catégories de fréquence suivantes ont été utilisées, le cas échéant :

Très fréquent (? 1/10) ; fréquent (? 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (? 1/1000, < 1/100) ; rare (? 1/10 000, < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Dans chaque catégorie de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Chez les adultes, les effets indésirables suivants ont été rapportés dans les essais cliniques avec une incidence similaire à celle observée avec le placebo :

#### **Affections du système nerveux**

Fréquent : céphalées, somnolence, sensations vertigineuses.

#### **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 dans le cadre de la surveillance après la mise sur le marché. Leur fréquence de survenue est indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles) :

### Affections du système immunitaire

Réactions d'hypersensibilité avec manifestations à type d'œdème de Quincke, oppression thoracique, dyspnée, bouffées vasomotrices et réactions anaphylactiques systémiques.

### Affections psychiatriques

Insomnie, nervosité, troubles du sommeil ou cauchemars/rêves anormaux (paronirrie).

### Affections cardiaques

Tachycardie, palpitations.

### Affections gastro-intestinales

Diarrhée.

### Affections cutanées et du tissu sous-cutané

Rash, urticaire, prurit.

Affections oculaires

Vision trouble.

## **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 : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : <https://signalement.social-sante.gouv.fr/>

## **4.9. Surdosage**

Des cas de sensations vertigineuses, de somnolence, de fatigue et de sécheresse buccale ont été rapportés lors d'un surdosage de fexofénadine.

L'administration de doses uniques allant jusqu'à 800 mg et de doses allant jusqu'à 690 mg deux fois par jour pendant un mois ou 240 mg une fois par jour pendant un an, à des volontaires sains n'a pas entraîné d'effets indésirables cliniquement significatifs par rapport au placebo. La dose maximale tolérée de fexofénadine n'a pas été établie.

Les mesures conventionnelles doivent être envisagées pour éliminer tout médicament non absorbé. Un traitement symptomatique et de soutien est recommandé. L'hémodialyse ne permet pas d'éliminer efficacement le chlorhydrate de fexofénadine du sang.

## 5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

### 5.1. Propriétés pharmacodynamiques

**Classe pharmacothérapeutique : Antihistaminiques à usage systémique, code ATC : R06AX26.**

#### Mécanisme d'action

Le chlorhydrate de fexofénadine est un antihistaminique  $H_1$  non sédatif. La fexofénadine est un métabolite pharmacologiquement actif de la terfénadine.

#### Efficacité et sécurité clinique

Chez l'Homme, des études sur la réaction érythémato-papuleuse induite par l'histamine après l'administration de chlorhydrate de fexofénadine en une prise ou deux prises par jour démontrent que l'effet antihistaminique du médicament débute dans l'heure suivant l'administration, atteint son maximum à 6 heures et dure pendant 24 heures. Aucun signe de tolérance à ces effets n'a été observé après 28 jours d'administration. Une relation dose-réponse positive a été observée aux doses comprises entre 10 mg et 130 mg par voie orale. Dans ce modèle d'activité antihistaminique, des doses d'au moins 130 mg ont été nécessaires pour obtenir un effet constant se maintenant sur une période de 24 heures. L'inhibition maximale des papules et de l'érythème cutanés était supérieure à 80 %. Les études cliniques conduites dans la rhinite allergique saisonnière ont montré qu'une dose de 120 mg est suffisante pour une efficacité de 24 heures.

Aucune différence significative au niveau des intervalles QTc n'a été observée chez les patients atteints de rhinite allergique saisonnière ayant reçu une dose de chlorhydrate de fexofénadine allant jusqu'à 240 mg deux fois par jour pendant 2 semaines, par rapport au placebo. De même, aucune modification significative des intervalles QTc n'a été observée chez des volontaires sains ayant reçu du chlorhydrate de fexofénadine à des doses 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 au placebo. La fexofénadine à des concentrations 32 fois supérieures à la concentration thérapeutique humaine n'a pas eu d'effet sur le canal potassique rectifiant retardé cloné à partir d'un cœur humain.

Le chlorhydrate de fexofénadine (5 à 10 mg/kg par voie orale) a inhibé le bronchospasme provoqué par l'antigène chez des cobayes sensibilisés et a inhibé la libération d'histamine à des concentrations supra-thérapeutiques (10 à 100  $\mu$ M) à partir des mastocytes péritonéaux.

### 5.2. Propriétés pharmacocinétiques

#### Absorption

Le chlorhydrate de fexofénadine est rapidement absorbé dans l'organisme après l'administration orale. Le  $T_{max}$  est atteint environ 1 à 3 heures après l'administration. La valeur moyenne de la  $C_{max}$  était d'environ 427 ng/mL après l'administration de 120 mg une fois par jour.

#### Distribution

La fexofénadine se lie aux protéines plasmatiques à hauteur de 60 % à 70 %.

#### Biotransformation et Elimination

La fexofénadine subit un métabolisme négligeable (hépatique ou extra-hépatique), puisqu'elle est la seule molécule importante identifiée dans l'urine et les fèces chez l'animal et chez l'homme. Les courbes de la 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. La pharmacocinétique de la fexofénadine administrée à dose unique ou à doses multiples est linéaire pour des doses orales allant jusqu'à 120 mg deux fois par jour. Une dose de 240 mg deux fois par jour a entraîné une augmentation légèrement plus importante que l'augmentation proportionnelle (8,8 %) de l'aire sous la courbe à l'état d'équilibre, ce qui indique que la pharmacocinétique de la fexofénadine est pratiquement linéaire à ces doses comprises entre 40 et 240 mg par jour. Si la principale voie d'élimination semble être la voie biliaire, jusqu'à 10 % de la dose ingérée est excrétée sous forme inchangée dans l'urine.

### **5.3. Données de sécurité préclinique**

Des chiens ont toléré des doses de 450 mg/kg administrées deux fois par jour pendant 6 mois, sans présenter de toxicité autre que des vomissements occasionnels. De même, dans des études à dose unique chez des chiens et des rongeurs, aucune anomalie macroscopique liée au traitement n'a été observée à l'autopsie.

Des études de distribution tissulaire effectuées chez le rat avec du chlorhydrate de fexofénadine radiomarqué ont indiqué que la fexofénadine ne traverse pas la barrière hémato-encéphalique. Le chlorhydrate de fexofénadine s'est avéré non mutagène dans plusieurs tests de mutagénicité in vitro et in vivo.

Le potentiel carcinogène du chlorhydrate de fexofénadine a été évalué lors d'études sur la terféfadine avec des études de pharmacocinétique à l'appui montrant l'exposition au chlorhydrate de fexofénadine (par l'intermédiaire des valeurs de l'ASC plasmatique). Aucun signe de carcinogénicité n'a été observé chez les rats et les souris ayant reçu de la terféfadine (jusqu'à 150 mg/kg/jour).

Dans une étude de toxicité sur les fonctions de reproduction chez la souris, le chlorhydrate de fexofénadine n'a pas altéré la fertilité, n'a pas été tératogène et n'a pas altéré le développement pré ou postnatal.

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1. Liste des excipients**

Noyau : Cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, amidon de maïs, povidone, stéarate de magnésium.

Pelliculage : Hypromellose (E464), dioxyde de titane (E171), macrogol 400, macrogol 4000, oxyde de fer jaune (E172), oxyde de fer rouge (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**

Boîtes de 10, 15, 20, 30, 50, 100 ou 200 (10x20) comprimés sous plaquettes (PVC/PVDC/Aluminium).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

## **6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation**

Pas d'exigences particulières.

## **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

### **BIOGARAN**

15, BOULEVARD CHARLES DE GAULLE  
92700 COLOMBES

## **8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

- 34009 382 891 7 6 : 10 comprimés sous plaquette (PVC/PVDC/Aluminium).
- 34009 382 892 3 7 : 15 comprimés sous plaquette (PVC/PVDC/Aluminium).
- 34009 382 894 6 6 : 20 comprimés sous plaquette (PVC/PVDC/Aluminium).
- 34009 382 895 2 7 : 30 comprimés sous plaquette (PVC/PVDC/Aluminium).
- 34009 571 798 4 7 : 50 comprimés sous plaquette (PVC/PVDC/Aluminium).
- 34009 571 799 0 8 : 100 comprimés sous plaquette (PVC/PVDC/Aluminium).
- 34009 571 800 9 6 : 200 comprimés sous plaquette (PVC/PVDC/Aluminium).

## **9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION**

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

## **10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

## **11. DOSIMETRIE**

Sans objet.

## **12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES**

Sans objet.

# **CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Liste II