

MONOGRAPHIE DE PRODUIT  
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LES  
MÉDICAMENTS

**ALLEGRA®-D**

Chlorhydrate de fexofénadine à 60 mg et chlorhydrate de pseudoéphédrine à 120 mg, caplets à libération prolongée

Norme-fabricant

Antagoniste des récepteurs H<sub>1</sub> de l'histamine et amine sympathomimétique

Sanofi Santé Grand Public Inc.  
2905, place Louis-R.-Renaud  
Laval (Québec) H7V 0A3

Date de révision : 17 janvier 2020

N° de contrôle de la préparation : 233901

## Table des matières

<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ .....</b>	<b>3</b>
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT .....	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE .....	3
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS .....	4
EFFETS INDÉSIRABLES .....	6
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....	9
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION .....	10
SURDOSAGE .....	10
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....	12
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ .....	15
INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION .....	15
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT .....	15
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES .....</b>	<b>17</b>
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES .....	17
ESSAIS CLINIQUES .....	18
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE .....	20
MICROBIOLOGIE .....	26
TOXICOLOGIE .....	26
RÉFÉRENCES .....	35
<b>RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LES MÉDICAMENTS .....</b>	<b>39</b>

## ALLEGRA®-D

Chlorhydrate de fexofénadine à 60 mg et chlorhydrate de pseudoéphédrine à 120 mg, caplets à libération prolongée

### PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

#### RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Ingrédients non médicamenteux cliniquement importants
Orale	Caplets à libération prolongée, chlorhydrate de fexofénadine à 60 mg et chlorhydrate de pseudoéphédrine à 120 mg	Acide stéarique, amidon de maïs, cellulose microcristalline, cire de carnauba, croscarmellose de sodium, hydroxypropyl-méthylcellulose, polyéthylèneglycol, silice, stéarate de magnésium. <i>Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section sur les FORMES POSOLOGIQUES, LA COMPOSITION ET LE CONDITIONNEMENT.</i>

#### INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Adultes et enfants de 12 ans et plus :

ALLEGRA-D (chlorhydrate de fexofénadine à 60 mg et chlorhydrate de pseudoéphédrine à 120 mg) est indiqué pour :

- le soulagement efficace des éternuements, de la rhinorrhée, du prurit (yeux, nez, palais, gorge), du larmolement et de la rougeur oculaire, de même que pour le soulagement temporaire de la congestion nasale, en présence de rhinite allergique saisonnière.
- L'emploi d'ALLEGRA-D est indiqué chez les patients qui n'obtiennent pas un soulagement complet de leurs symptômes avec un antihistaminique administré seul et qui souhaitent bénéficier à la fois des propriétés antihistaminiques du chlorhydrate de fexofénadine et des propriétés décongestionnantes du chlorhydrate de pseudoéphédrine.

#### **Gériatrie (> 65 ans) :**

Les personnes âgées sont plus susceptibles d'avoir des réactions indésirables aux amines sympathomimétiques. Par conséquent, l'utilisation d'ALLEGRA-D dans cette population devrait être discutée avec un médecin avant utilisation (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

#### **Pédiatrie (< 12 ans) :**

ALLEGRA-D n'est pas indiqué chez les enfants de moins de 12 ans.

## **CONTRE-INDICATIONS**

ALLEGRA-D (chlorhydrate de fexofénadine à 60 mg et chlorhydrate de pseudoéphédrine à 120 mg) est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament ou une idiosyncrasie à l'un des ingrédients de la formulation de ce dernier, y compris les ingrédients non-médicinaux, ou des composants du récipient, aux agents adrénergiques ou à tout autre médicament de structure chimique semblable. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section sur les FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT de la monographie de produit.

L'emploi d'ALLEGRA-D est également contre-indiqué chez les patients :

- atteints d'une hypertension ou d'une coronaropathie grave, d'un glaucome à angle fermé ou d'une rétention urinaire;
- qui prennent un inhibiteur de la monoamine oxydase (IMAO) ou qui en ont pris au cours des 14 derniers jours;
- sensibles aux agents adrénergiques (symptômes tels que : insomnie, étourdissements, faiblesse, tremblements ou arythmies).

## **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**

### **Généralités**

Les agents sympathomimétiques doivent être administrés avec prudence chez les patients qui reçoivent un traitement digitalique.

Les agents sympathomimétiques peuvent entraîner une stimulation du SNC de même que des convulsions ou un collapsus cardio-vasculaire accompagné d'une hypotension.

### **Carcinogénèse et mutagenèse**

(Aucune donnée disponible sur les humains, voir la section TOXICOLOGIE pour les données sur les animaux).

### **Cardiovasculaire**

On doit faire preuve de prudence lors de l'administration d'ALLEGRA-D chez les patients qui présentent une hypertension, une cardiopathie ischémique.

Comme les autres amines sympathomimétiques, la pseudoéphédrine peut entraîner un collapsus cardio-vasculaire.

### **Dépendance/tolérance**

On ne dispose d'aucune donnée indiquant que l'emploi d'ALLEGRA-D comporte des risques d'abus ou de pharmacodépendance.

### **Endocrinien/métabolisme**

On doit faire preuve de prudence lors de l'administration d'ALLEGRA-D chez les patients qui présentent un diabète sucré, une hyperthyroïdie.

### **Génito-urinaire**

On doit faire preuve de prudence lors de l'administration d'ALLEGRA-D chez les patients qui présentent hypertrophie de la prostate.

### **Neurologique**

Comme les autres amines sympathomimétiques, la pseudoéphédrine peut entraîner une stimulation du système nerveux central (SNC) de même que des convulsions.

On doit faire preuve de prudence lors de l'administration d'ALLEGRA-D chez les patients qui présentent une hyperréactivité à l'éphédrine.

### **Ophthalmologique**

On doit faire preuve de prudence lors de l'administration d'ALLEGRA-D chez les patients qui présentent augmentation de la tension intraoculaire.

### **Rénal**

On doit faire preuve de prudence lors de l'administration d'ALLEGRA-D chez les patients qui présentent une insuffisance rénale.

Compte tenu d'une réduction de l'élimination de la fexofénadine et de la pseudoéphédrine chez les patients atteints d'insuffisance rénale, on recommande l'administration d'une dose de départ moins élevée, soit 1 caplet par jour, chez ce groupe de patients.

### ***Populations particulières***

**Femmes enceintes :** Aucun essai comparatif bien conçu et portant sur la femme enceinte n'a été réalisé jusqu'à présent. En conséquence, on ne doit administrer ALLEGRA-D à la femme enceinte que si les avantages éventuels du traitement l'emportent sur le risque potentiel pour le fœtus.

**Femmes qui allaitent :** On ne recommande pas l'emploi d'ALLEGRA-D chez la mère qui allaite, à moins que les avantages éventuels du traitement pour la patiente l'emportent sur le risque potentiel pour le nourrisson. La fexofénadine passe dans le lait maternel après l'administration de terféfadine. La pseudoéphédrine administrée seule est également excrétée dans le lait maternel.

**Pédiatrie (< 12 ans) :** L'innocuité et l'efficacité du traitement par ALLEGRA-D n'ont pas été établies chez l'enfant de moins de 12 ans, en conséquence, Santé Canada n'a pas autorisé d'indication pour cette population de patients.

**Gériatrie (> 65 ans) :** Les personnes âgées sont plus susceptibles de présenter des effets indésirables liés à l'emploi des amines sympathomimétiques. En conséquence, l'emploi d'ALLEGRA-D dans cette population doit être discuté au préalable avec un médecin.

## **EFFETS INDÉSIRABLES**

### **Effets indésirables à un médicament déterminés au cours des essais cliniques**

*Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables à un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des événements indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.*

Les effets indésirables signalés lors des essais cliniques étaient comparables à ceux survenus lors des essais comparatifs avec témoins placebo portant sur la fexofénadine de même qu'à ceux associés à l'emploi du chlorhydrate de pseudoéphédrine.

Les 651 patients recrutés pour participer à l'essai d'innocuité et d'efficacité et évalués « en intention de traiter » ont été répartis comme suit : 218 ont reçu le chlorhydrate de fexofénadine dosé à 60 mg, 218 ont reçu le chlorhydrate de pseudoéphédrine dosé à 120 mg et 215 ont reçu le caplet d'association renfermant 60 mg de chlorhydrate de fexofénadine et 120 mg de chlorhydrate de pseudoéphédrine.

De plus, parmi les 177 sujets recrutés pour participer aux études pharmacocinétiques, 21 ont reçu le chlorhydrate de fexofénadine dosé à 60 mg, et 22 ont reçu le chlorhydrate de pseudoéphédrine dosé à 120 mg.

Un total de 392 sujets ont reçu ALLEGRA-D et ont été évaluables pour l'analyse d'innocuité. Parmi ces sujets, 177 étaient des volontaires sains ayant reçu le médicament au cours de 6 études pharmacocinétiques et 215 d'entre eux étaient des patients souffrant de rhinite allergique saisonnière (RAS) recrutés pour participer à un essai d'innocuité et d'efficacité.

Lors des essais cliniques sur la pharmacocinétique, les effets indésirables signalés par les sujets qui ont reçu ALLEGRA-D étaient comparables à ceux survenus lors des essais comparatifs avec témoins placebo portant sur la fexofénadine, de même qu'à ceux associés à l'emploi de la pseudoéphédrine.

Au cours de l'essai comparatif d'innocuité et d'efficacité, on n'a observé aucune différence statistiquement significative parmi les groupes de traitement en ce qui concerne le sexe, l'appartenance raciale, le poids corporel, la taille et le nombre d'années écoulées depuis la survenue du premier épisode de rhinite allergique saisonnière (au pollen de l'herbe à poux). Aucune différence statistiquement significative entre les groupes de traitement n'a été notée pour ce qui est de l'évaluation des symptômes de départ, à l'exception des éternuements.

Parmi les 651 patients ayant fait l'objet de l'analyse d'innocuité lors de l'essai d'innocuité et d'efficacité, 280 (43 %) ont éprouvé un ou plusieurs effets indésirables. Les effets les plus fréquents ont été les suivants : céphalées (14 %), insomnie (10 %), nausées (4 %), sécheresse buccale (3 %) et étourdissements (2 %).

Le tableau suivant donne la liste des effets indésirables considérés comme possiblement ou probablement associés au médicament à l'étude survenus chez 17 % des patients ayant reçu la fexofénadine, chez 37 % des patients ayant reçu la pseudoéphédrine et chez 35 % de ceux ayant reçu le médicament d'association.

**Tableau 1 : Effets indésirables possiblement ou probablement associés au médicament à l'étude lors de l'essai clinique.**

Trouble, système ou appareil	GROUPE DE TRAITEMENT			
	fexofénadine n = 218 n (%) 36 (17)	pseudoéphédrine n = 218 n (%) 80 (37)	ALLEGRA-D n = 215 n (%) 75 (35)	Total n = 651 n (%) 191 (29)
<b>Troubles neurologiques</b>				
céphalées	16 (7,3)	27 (12,4)	20 (9,3)	63 (9,7)
étourdissements	0 (0,0)	6 (2,8)	4 (1,9)	10 (1,5)
hyperactivité psychomotrice	1 (0,5)	2 (0,9)	2 (0,9)	5 (0,8)
somnolence	0 (0,0)	3 (1,4)	1 (0,5)	4 (0,6)
<b>Troubles psychiatriques</b>				
insomnie	4 (1,8)	28 (12,8)	24 (11,2)	56 (8,6)
nervosité	1 (0,5)	4 (1,8)	3 (1,4)	8 (1,2)
agitation	0 (0,0)	3 (1,4)	4 (1,9)	7 (1,1)
anxiété	0 (0,0)	3 (1,4)	3 (1,4)	6 (0,9)
impatience	1 (0,5)	2 (0,9)	1 (0,5)	4 (0,6)
<b>Appareil digestif</b>				
nausées	1 (0,5)	10 (4,6)	12 (5,6)	23 (3,5)
sécheresse buccale	1 (0,5)	12 (5,5)	6 (2,8)	19 (2,9)
dyspepsie	1 (0,5)	1 (0,5)	4 (1,9)	6 (0,9)
sécheresse de la gorge	1 (0,5)	2 (0,9)	2 (0,9)	5 (0,8)
<b>Appareil respiratoire</b>				
irritation de la gorge	2 (0,9)	0 (0,0)	3 (1,4)	5 (0,8)
épistaxis	2 (0,9)	1 (0,5)	1 (0,5)	4 (0,6)
céphalée dans la sinusite aiguë	0 (0,0)	2 (0,9)	2 (0,9)	4 (0,6)
<b>Organisme entier</b>				
douleurs abdominales	1 (0,5)	1 (0,5)	1 (0,5)	3 (0,5)
fatigue	0 (0,0)	1 (0,5)	2 (0,9)	3 (0,5)
<b>Appareil cardio-vasculaire</b>				
palpitations	0 (0,0)	2 (0,9)	4 (1,9)	6 (0,9)
tachycardie	0 (0,0)	4 (1,8)	2 (0,9)	6 (0,9)
<b>Peau</b>				
éruptions cutanées	0 (0,0)	1 (0,5)	2 (0,9)	3 (0,5)
acné	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (0,9)	2 (0,3)

## **Effets indésirables au médicament déterminés au cours des essais cliniques peu courants (<1%)**

**Organisme entier :** rares cas d'éruptions cutanées, d'urticaire, de prurit, de réactions d'hypersensibilité (pouvant se caractériser par un œdème de Quincke, une oppression thoracique, une dyspnée, des bouffées vasomotrices et une anaphylaxie générale), de fatigue, de frissons, de lassitude, de cervicalgie et de douleurs à la cage thoracique

**Cardiovasculaire:** bloc A-V, arythmie auriculaire, tachycardie, souffle cardiaque, syncope

**Troubles dermatologiques :** éruptions cutanées, urticaire, prurit, acné, sueurs froides, séborrhée

**Troubles gastro-intestinaux :** douleurs abdominales, constipation, dyspepsie, diarrhée, sécheresse de la gorge, sécheresse des lèvres, stomatite aphteuse

**Sang :** œsinophilie, leukocytose, neutrophilie

**Foie et système biliaire :** bilirubinémie, élévation du taux sérique de transaminases (AST, ALT)

**Métabolisme et nutrition :** hyperkaliémie, hyperlipidémie, hypoglycémie, hyperglycémie

**Appareil locomoteur :** myopathie, douleurs aux genoux, rupture de tendons

**Troubles neurologiques :** somnolence, hyperactivité psychomotrice, torpeur, tremblements

**Troubles ophtalmologiques :** sécheresse oculaire

**Troubles psychiatriques :** impatience, irritabilité, anorexie, regain d'énergie, dépersonnalisation, troubles du sommeil ou rêves morbides

**Appareil respiratoire :** épistaxis, hémoptysie, dyspnée, sécheresse nasale, irritation nasale, pharyngite, sinusite, respiration sifflante

**Organes des sens :** altération du goût, goût métallique dans la bouche

L'emploi de la pseudoéphédrine a également été associé à la survenue d'autres effets indésirables : anorexie, crainte, anxiété, tension musculaire, faiblesse, effet vasopresseur/hypertension, tremblements, hallucinations, crises d'épilepsie, pâleur, difficulté respiratoire, trouble de la miction, arythmie, collapsus cardiovasculaire et colite ischémique. L'emploi de la pseudoéphédrine peut aussi provoquer une légère stimulation du SNC.

### **Résultats hématologiques et biologiques anormaux**

On a observé des modifications statistiquement significatives des valeurs de fin d'étude par rapport aux valeurs de départ pour les paramètres suivants : ALT, albumine, hémoglobine, numération érythrocytaire, numération leucocytaire, chlorure et cholestérol total. Toutefois, aucune de ces modifications n'était considérée comme cliniquement significative.

## **Effets indésirables au médicament déterminés à la suite de la surveillance après commercialisation**

**Psychiatrie :** Des symptômes maniaques tels que l'insomnie, une humeur euphorique ou irritable, une estime de soi amplifiée, une augmentation de l'activité ou de l'agitation, des pensées qui défilent, parler rapidement et une distractibilité ont été signalés.

**Troubles rénaux et urinaires:** des cas de rétention urinaire ont été signalés.

**Peau :** des cas de pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG) ont été signalés.

## **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

### **Interactions médicament-médicament**

Le chlorhydrate de fexofénadine n'exerce aucun effet sur les paramètres pharmacocinétiques de l'érythromycine et du kétoconazole. En outre, l'emploi concomitant de chlorhydrate de fexofénadine et d'érythromycine ou de kétoconazole n'a entraîné aucun allongement significatif de l'intervalle Q-Tc. En ce qui a trait aux effets indésirables liés au traitement, aucune différence n'a été signalée, que la fexofénadine ait été administrée seule ou en association avec un de ces médicaments.

Comme le chlorhydrate de fexofénadine n'est pas biotransformé dans le foie, il est peu probable qu'il interagisse avec les médicaments métabolisés par voie hépatique.

L'administration d'une dose unique de 20 mL de Maalox en suspension suivie, 15 minutes plus tard, de la prise orale d'une dose unique de 120 mg de chlorhydrate de fexofénadine a entraîné une réduction significative de la biodisponibilité de la fexofénadine (diminution de 41 % de l'ASC<sub>(0 à 30 h)</sub> et de 43 % de la C<sub>max</sub>). On explique cette interaction par le fait qu'une proportion pouvant atteindre 27,8 % de la fexofénadine se lie physiquement au Maalox dans l'estomac à un pH de 4 ou plus (voir RENSEIGNEMENTS POUR LES CONSOMMATEURS SUR LES MÉDICAMENTS).

L'emploi de la pseudoéphédrine en association avec un inhibiteur de la monoamine oxydase (IMAO) ou dans les 14 jours suivant l'interruption d'un traitement par un IMAO est contre-indiqué.

L'emploi de la pseudoéphédrine en association avec un antihypertenseur qui entrave l'activité sympathique peut réduire les effets antihypertensifs de ce dernier.

L'emploi de la pseudoéphédrine en association avec des agents sympathomimétiques peut entraîner des effets additifs sur le plan cardio-vasculaire.

### **Interactions médicament-aliment**

Les interactions avec les aliments n'ont pas été établies. La co-administration d'ALLEGRA-D avec un repas riche en gras a diminué la biodisponibilité de la fexofénadine; cependant, le taux ou l'étendue de l'absorption de la pseudoéphédrine n'a pas été affecté. ALLEGRA-D doit être pris à jeun.

### **Interactions médicament-herbe**

Les interactions avec des produits à base d'herbes médicinales n'ont pas été établies.

### **Effets au médicament sur les essais de laboratoire**

On doit interrompre l'administration d'ALLEGRA-D environ 3 jours avant la réalisation de tests cutanés du fait que les antihistaminiques peuvent contribuer à prévenir ou à diminuer les réactions allergiques autrement positives.

## **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

### **Posologie recommandée et modification posologique**

#### **Chez l'adulte et l'enfant de 12 ans et plus**

Un caplet à libération prolongée entier ALLEGRA-D (chlorhydrate de fexofénadine à 60 mg et chlorhydrate de pseudoéphédrine à 120 mg), 2 fois par jour, à jeun.

#### **Chez l'enfant de moins de 12 ans**

L'innocuité et l'efficacité du traitement par ALLEGRA-D n'ont pas été établis chez ce groupe d'âge. En conséquence, l'utilisation d'ALLEGRA-D chez cette population n'est pas recommandée.

#### **Gériatrie (> 65 ans)**

Les personnes âgées sont plus susceptibles de présenter des effets indésirables liés à l'emploi des amines sympathomimétiques. En conséquence, l'emploi d'ALLEGRA-D dans cette population doit être discuté au préalable avec un médecin.

#### **Chez les patients atteints d'insuffisance rénale**

La dose de départ recommandée est de 1 caplet, 1 fois par jour (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

#### **Dose oubliée**

Si le patient oublie de prendre une ou plusieurs doses, il doit prendre la dose prochaine à l'heure fixée et en quantité normale. Deux doses ne doivent pas être prises en même temps.

## **SURDOSAGE**

En cas de surdosage, on doit instaurer sans tarder un traitement de soutien visant la suppression des symptômes. On recommande d'interrompre l'emploi du médicament, d'effectuer un lavage

gastrique ou de déclencher les vomissements (sauf chez les patients dont la conscience est altérée) et de prendre des mesures visant à maintenir les fonctions vitales.

#### Fexofénadine

La plupart des rapports de surdosage au chlorhydrate de fexofénadine comportent peu de renseignements. Ils font toutefois état d'étourdissements, de somnolence et de sécheresse buccale. L'administration de chlorhydrate de fexofénadine en doses uniques allant jusqu'à 800 mg et en doses biquotidiennes atteignant 690 mg pendant 1 mois ou en doses quotidiennes de 240 mg pendant 1 an à des sujets sains n'a entraîné aucun effet indésirable ayant une incidence clinique notable comparativement au placebo. La dose maximale tolérée n'a pas été établie.

#### Pseudoéphédrine

Les effets graves attribuables à un surdosage par la pseudoéphédrine comprennent des troubles respiratoires, des convulsions, de l'arythmie, de l'hypertension et un collapsus cardio-vasculaire.

#### Manifestations

Les manifestations cliniques du surdosage peuvent varier de la dépression du SNC (sédation, apnée, diminution de la capacité de réaction mentale, cyanose, coma, collapsus cardio-vasculaire) à la stimulation du SNC (insomnie, hallucinations, tremblements ou convulsions) jusqu'à la mort. Les signes ou symptômes suivants peuvent également se manifester : euphorie, excitation, tachycardie, palpitations, soif, sueurs, nausées, étourdissements, acouphène, ataxie, vision brouillée, hypertension ou hypotension. La stimulation du SNC est plus probable chez les enfants, de même que l'apparition de signes et de symptômes semblables à ceux survenant lors d'un traitement par l'atropine (sécheresse buccale, pupilles fixes ou dilatées, bouffées vasomotrices, hyperthermie et symptômes gastro-intestinaux).

L'administration de doses élevées d'agents sympathomimétiques peut entraîner les symptômes suivants : étourdissements, céphalées, nausées, vomissements, transpiration, soif, tachycardie, douleur précordiale, palpitations, troubles de la miction, faiblesse ou tension musculaire, anxiété, impatience et insomnie. De nombreux patients peuvent présenter une psychose toxique accompagnée de délire et d'hallucinations. Une arythmie, un collapsus circulatoire, des convulsions, un coma et une défaillance respiratoire peuvent survenir chez certains sujets.

#### Traitement

On devra provoquer les vomissements, même si le patient a déjà vomi de façon spontanée. On recommande notamment l'administration de sirop d'ipéca pour déclencher les vomissements. Il faudra toutefois éviter de faire vomir les patients dont la conscience est altérée. L'activité physique et l'administration de 240 à 360 mL d'eau aident à renforcer l'action du sirop d'ipéca. Si les vomissements ne surviennent pas dans les 15 minutes, on devra administrer une nouvelle dose de sirop. Il est recommandé de prendre des précautions afin d'éviter l'aspiration des vomissements, particulièrement chez l'enfant. Après l'évacuation du contenu gastrique, l'instillation d'une suspension aqueuse de charbon activé dans l'estomac peut aider à adsorber les quantités de médicament toujours présentes dans le tractus gastro-intestinal. Si les vomissements se révèlent inefficaces ou sont contre-indiqués, on effectuera un lavage gastrique. De préférence, on optera pour l'emploi d'un soluté physiologique comme solution de lavage, particulièrement chez l'enfant. On pourra utiliser de l'eau du robinet chez l'adulte, mais on devra retirer le plus de

liquide possible avant de faire une nouvelle instillation. Les purgatifs salins absorbent l'eau dans l'intestin par osmose et peuvent donc se révéler efficaces pour accélérer la dilution du contenu gastrique.

L'hémodialyse ne permet pas d'éliminer complètement la fexofénadine du sang. On ignore l'effet de l'hémodialyse sur la pseudoéphédrine.

Le fait de réduire le pH de l'urine permet d'augmenter la vitesse d'excrétion urinaire de la pseudoéphédrine.

Le patient devra faire l'objet d'une surveillance médicale à la suite du traitement d'urgence.

L'administration de stimulants (agents analeptiques) est contre-indiquée. On pourra utiliser des vasopresseurs pour le traitement de l'hypotension de même que des barbituriques à action brève, du diazépam ou du paralaldéhyde pour maîtriser les états convulsifs. La survenue d'une hyperpyrexie, notamment chez l'enfant, peut nécessiter qu'on lave le patient à l'éponge imbibée d'eau tiède ou qu'on l'enveloppe d'une couverture hypothermique. On pratiquera la ventilation assistée pour traiter l'apnée.

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

## MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

### Mode d'action

ALLEGRA-D (chlorhydrate de fexofénadine à 60 mg et chlorhydrate de pseudoéphédrine à 120 mg) est un médicament d'association composé d'un antihistaminique non sédatif qui exerce un effet antagoniste sélectif sur les récepteurs H<sub>1</sub> périphériques et d'une amine sympathomimétique oralement active qui exerce un effet décongestionnant sur la muqueuse nasale.

La fexofénadine est le principal métabolite actif de la terféndine produit par les organismes humain et animal. L'emploi du chlorhydrate de fexofénadine entraîne l'inhibition de l'intradermo-réaction provoquée par l'histamine. L'effet antihistaminique de ce produit commence à se faire sentir dans l'heure suivant la prise orale de 1 ou de 2 doses quotidiennes, pour atteindre un maximum 2 à 3 heures plus tard et durer au moins 12 heures. On n'a observé aucun signe d'épuisement de l'effet après un traitement continu de 28 jours.

Le chlorhydrate de pseudoéphédrine est une amine sympathomimétique oralement active qui exerce un effet décongestionnant sur la muqueuse nasale. Il est reconnu comme un agent efficace pour soulager la congestion nasale attribuable à la rhinite allergique.

Lors d'essais à double insu, avec randomisation et témoins placebo, l'administration de doses biquotidiennes de 60 mg de fexofénadine s'est révélée efficace pour soulager les symptômes de la rhinite allergique saisonnière (allergies aux pollens des arbres et des graminées au printemps ou au

*ALLEGRA®-D*

pollen de l'herbe à poux à l'automne). Ces symptômes comprennent les éternuements, la rhinorrhée, la démangeaison du nez, du palais, de la gorge et des yeux, la rougeur oculaire et le larmolement.

Dans un essai d'innocuité et d'efficacité réalisé en parallèle, à double insu et avec randomisation, l'administration biquotidienne de 60 mg de chlorhydrate de fexofénadine et de 120 mg de pseudoéphédrine en association s'est révélée plus efficace que l'administration du décongestionnant seul (pseudoéphédrine, 120 mg, 2 fois par jour) pour soulager les symptômes attribuables à la libération d'histamine dans la rhinite allergique saisonnière et plus efficace que l'administration de l'antihistaminique seul (fexofénadine, 60 mg, 2 fois par jour) pour soulager les autres symptômes, non attribuables à la libération d'histamine, dans la rhinite allergique saisonnière. En outre, on a noté une plus grande amélioration dans la capacité de vaquer aux activités quotidiennes de même que dans la productivité au travail avec le médicament d'association qu'avec chacun de ses composants administrés séparément. On n'a observé aucune différence statistiquement significative quant à l'efficacité du traitement dans les sous-groupes de participants répartis suivant l'âge, le sexe, l'appartenance raciale ou le poids corporel.

## **Pharmacocinétique**

### **Absorption :**

#### **Association de chlorhydrate de fexofénadine et de chlorhydrate de pseudoéphédrine**

Le chlorhydrate de fexofénadine a été rapidement absorbé consécutivement à la prise de doses multiples du caplet d'association renfermant 60 mg de chlorhydrate de fexofénadine et 120 mg de chlorhydrate de pseudoéphédrine à des volontaires sains. La concentration plasmatique maximale ( $C_{max}$ ) moyenne de fexofénadine a été de 233 ng/mL et le délai d'obtention de la concentration plasmatique maximale ( $T_{max}$ ) s'est établi à 2,1 heures. Durant le même essai, la  $C_{max}$  moyenne du chlorhydrate de pseudoéphédrine a été de 405 ng/mL avec un  $T_{max}$  de 4,8 heures.

L'administration concomitante d'ALLEGRA-D et d'un repas à forte teneur lipidique a diminué la biodisponibilité de la fexofénadine. On n'a toutefois noté aucune incidence sur la vitesse ou le degré d'absorption de la pseudoéphédrine. Il est recommandé de prendre ALLEGRA-D à jeun.

#### **Chlorhydrate de fexofénadine**

Pris par voie orale, le chlorhydrate de fexofénadine est rapidement absorbé. La pharmacocinétique du chlorhydrate de fexofénadine pris en doses uniques ou multiples allant de 20 à 120 mg est linéaire. Le  $T_{max}$  consécutif à la prise orale d'une dose unique de 60 mg s'établit à environ 2,6 heures et la  $C_{max}$  est d'environ 209 ng/mL.

À la suite de l'administration par voie orale d'une dose unique de 60 mg, 80 % de la dose totale de chlorhydrate de fexofénadine est récupérée dans les fèces et 11 %, dans l'urine. La demi-vie d'élimination apparente de la fexofénadine consécutive à la prise de doses répétées se situe entre 11 et 16 heures. Les paramètres pharmacocinétiques observés après l'administration de doses biquotidiennes de 60 mg dans des conditions réalisant l'état d'équilibre sont les suivants :  $ASC_{(0 \text{ à } 12 \text{ h})}$  à l'état d'équilibre = 1 367 ng/mL·h,  $C_{max}$  = 299 ng/mL,  $C_{min}$  = 29 ng/mL,  $T_{max}$  = 1 h.

La pharmacocinétique du chlorhydrate de fexofénadine se révèle semblable chez les patients atteints de rhinite allergique saisonnière et les personnes en bonne santé. En outre, la concentration plasmatique maximale de fexofénadine est semblable chez l'adolescent (de 12 à 16 ans) et chez l'adulte.

#### **Distribution :**

La fexofénadine est liée de 60% à 70% aux protéines plasmatiques, principalement l'albumine et la glycoprotéine  $\alpha$ 1-acide.

Le chlorhydrate de pseudoéphédrine est largement distribué dans les sites extravasculaires (volume apparent de distribution entre 2,6 et 3,5 L / kg). La liaison protéique de la pseudoéphédrine chez l'homme n'est pas connue.

#### **Métabolisme :**

Environ 5% de la dose totale de chlorhydrate de fexofénadine et moins de 1% de la dose orale totale de chlorhydrate de pseudoéphédrine ont été éliminés par métabolisme hépatique.

#### **Excrétion :**

##### **Pseudoéphédrine**

La demi-vie d'élimination du chlorhydrate de pseudoéphédrine se situe entre 4 et 8 heures et dépend du pH de l'urine. On observe une demi-vie d'élimination plus courte lorsque le pH de l'urine est inférieur à 6 et, éventuellement, une demi-vie plus longue lorsqu'il est supérieur à 8. Une proportion d'environ 43 % à 96 % de la dose administrée est récupérée dans l'urine sous forme inchangée; la quantité résiduelle semble être métabolisée dans le foie.

##### ***Populations particulières et états pathologiques***

On ne dispose d'aucune donnée sur la pharmacocinétique d'ALLEGRA-D dans les populations particulières. Les renseignements suivants portent sur les paramètres pharmacocinétiques observés dans ces populations après la prise orale d'une dose unique de 80 mg de chlorhydrate de fexofénadine. On a comparé ces paramètres avec ceux obtenus chez des sujets sains lors d'un essai distinct réalisé selon un plan semblable. Alors que le poids corporel des sujets étaient relativement le même dans les groupes de traitement, les patients appartenant aux populations particulières étaient plus âgés que les volontaires sains. Par conséquent, un effet lié à l'âge pourrait contredire les différences dans les valeurs pharmacocinétiques observées.

**Pédiatrie (< 12 ans) :** L'innocuité et l'efficacité du traitement par ALLEGRA-D n'ont pas été établis chez ce groupe d'âge. En conséquence, l'utilisation d'ALLEGRA-D pour cette population n'est pas recommandée.

**Gériatrie :** Chez les sujets âgés et sains (> 65 ans, n = 20), les paramètres pharmacocinétiques de la fexofénadine différaient de ceux observés chez les sujets jeunes et sains après la prise orale d'une dose unique de 80 mg de chlorhydrate de fexofénadine. En effet, on a noté une augmentation de 63 % de l'ASC moyenne (valeur témoin = 1 788 ng/mL·h), une diminution de 30 % de la clairance orale (valeur témoin = 48 L/h) et de 24 % de la clairance rénale (valeur témoin = 3,6 L/h). On a également constaté une augmentation de 68 % de la  $C_{max}$  (valeur témoin = 248,7 ng/mL) ainsi qu'un allongement de 10 % de la demi-vie (15,2 h).

**Sexe :** À l'état d'équilibre, les valeurs de l'ASC et de la  $C_{max}$  obtenues chez les femmes (n = 20) étaient respectivement 33 % et 46 % plus élevées que celles observées chez les hommes (n = 20). La clairance rénale était équivalente. On n'a noté aucune différence entre les 2 sexes en ce qui concerne l'innocuité et l'efficacité du produit.

**Insuffisance hépatique :** Les paramètres pharmacocinétiques de la fexofénadine étaient sensiblement les mêmes chez 14 patients souffrant d'une affection hépatique (modérée, n = 9; modérée ou grave, n = 5) et chez des sujets sains. Cette absence de modification des paramètres peut s'expliquer par le fait qu'aucun des patients ne présentait une obstruction biliaire complète, l'excrétion biliaire constituant l'une des principales voies d'élimination de la fexofénadine.

**Insuffisance rénale :** Après la prise orale d'une dose unique de 80 mg, on a observé une diminution respective de la clairance rénale à 68 %, 15 % et 3 % par rapport à la valeur témoin (3,63 L/h) chez les patients atteints d'une insuffisance légère ou modérée (clairance de la créatinine de 41 à 80 mL/min; n = 9), chez ceux qui présentaient une insuffisance modérée ou grave (clairance de la créatinine de 11 à 40 mL/min; n = 10), de même que chez les patients dialysés (clairance de la créatinine < 10 mL/min; n = 10). L'ASC<sub>0-∞</sub> et la  $C_{max}$  correspondantes ont augmenté respectivement de 80 %, 154 % et 88 % (valeur témoin = 1 788,1 ng/mL·h), et de 58 %, 78 % et 54 % (valeur témoin = 248,7 ng/mL). On a noté un allongement de la demi-vie de 13,7 h à 22,8, 24,8 et 18,9 h, respectivement.

## ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Conserver les caplets ALLEGRA-D (chlorhydrate de fexofénadine à 60 mg et chlorhydrate de pseudoéphédrine à 120 mg) à une température se situant entre 15 et 30 °C. Protéger de la lumière et de l'humidité.

## INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Sans objet.

## FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

### Composition

Chaque caplet renferme 60 mg de chlorhydrate de fexofénadine à libération immédiate et 120 mg de chlorhydrate de pseudoéphédrine à libération prolongée.

Les caplets contiennent également les ingrédients non médicinaux suivants : acide stéarique, amidon de maïs, cellulose microcristalline, cire de carnauba, croscarmellose de sodium, hydroxypropyl-méthylcellulose, polyéthylèneglycol, silice, stéarate de magnésium.

ALLEGRA-D (chlorhydrate de fexofénadine à 60 mg et chlorhydrate de pseudoéphédrine à 120 mg) se présente sous la forme d'un caplet (comprimé en forme de capsule) enrobé d'une pellicule transparente et constitué de 2 couches (sur le sens de la longueur), soit une de couleur

---

ALLEGRA®-D

blanc à blanchâtre et une de couleur ocre. La fexofénadine compose la couche à libération immédiate, alors que la pseudoéphédrine compose la couche à libération prolongée. Chaque caplet porte l'inscription « 06/012D » gravée sur sa partie blanche.

Les caplets ALLEGRA-D sont offerts en plaquettes alvéolées dans des boîtes de 10, 20 et 30 caplets.

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

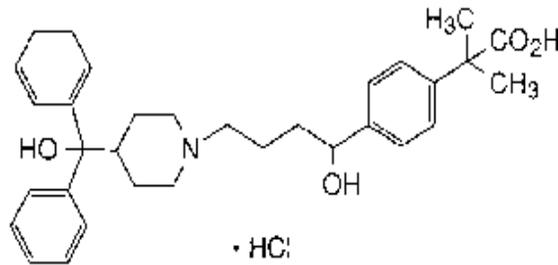
#### Substance pharmaceutique

Nom propre: chlorhydrate de fexofénadine

Nom chimique: chlorhydrate de l'acide  
2-(4-{1-hydroxy-4-[4(hydroxydiphénylméthyl)pipéridin-1-yl]butyl  
}-phényl)-2-méthylpropanoïque

Formule moléculaire et masse moléculaire:  $C_{32}H_{39}NO_4 \cdot HCl$  538,13

Formule développée:



Propriétés physicochimiques:

**Description :** Poudre cristalline de couleur blanche ou blanchâtre.

**Solubilité :** Franchement soluble dans le méthanol et l'éthanol, légèrement soluble dans le chloroforme et l'eau. Insoluble dans l'hexane.

**pK :** Le chlorhydrate de fexofénadine est un racémate et existe également sous forme de zwitterion en milieu aqueux au pH physiologique; son  $pK_1$  s'établit à 4,25 et son  $pK_2$  à 9,53.

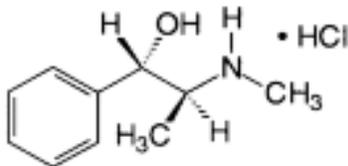
## Substance pharmaceutique

Nom propre: chlorhydrate de pseudoéphédrine

Nom chimique: chlorhydrate de (1S,2S)- $\alpha$ -(méthylamino)-1-phénylpropan-1-ol

Formule moléculaire et masse moléculaire: C<sub>10</sub>H<sub>15</sub>NO.HCl 201,70

Formule développée:



Propriétés physicochimiques:

**Description :** Fins cristaux ou fine poudre cristalline de couleur blanche ou blanchâtre, dégageant une légère odeur caractéristique.

**Solubilité :** Très soluble dans l'eau, franchement soluble dans l'alcool et modérément soluble dans le chloroforme.

**pK :** Son pK s'établit à 9,22.

## ESSAIS CLINIQUES

Un essai comparatif sur l'innocuité et l'efficacité d'ALLEGRA-D (chlorhydrate de fexofénadine à 60 mg et chlorhydrate de pseudoéphédrine à 120 mg) à posologie biquotidienne par rapport à chacun de ses composants administré seul dans la prise en charge de l'allergie saisonnière au pollen de l'herbe à poux a été réalisé chez 651 patients au cours de la saison pollinique de cette plante.

### Paramètres d'efficacité

Il s'agissait d'un essai d'innocuité et d'efficacité, multicentrique, à double insu, avec groupes parallèles et randomisation réalisé au Canada pendant la saison pollinique de l'herbe à poux. La durée de l'essai pour un patient donné était d'environ 3 semaines au cours desquelles il devait rendre visite à l'investigateur à 4 reprises, soit 2 visites de présélection/valeurs de départ (1<sup>re</sup> et 2<sup>e</sup> semaines) et 2 visites en cours de traitement (3<sup>e</sup> et 4<sup>e</sup> semaines). Les patients qui ont satisfait aux critères d'inclusion à l'essai ont ensuite été randomisés pour recevoir, à double insu, un des traitements médicamenteux à l'étude selon une posologie biquotidienne (le chlorhydrate de fexofénadine dosé à 60 mg, le chlorhydrate de pseudoéphédrine dosé à 120 mg, ou le médicament

d'association renfermant 60 mg de chlorhydrate de fexofénadine et 120 mg de chlorhydrate de pseudoéphédrine) pendant 2 semaines.

Les variables d'efficacité s'appuyaient sur l'évaluation du patient quant à l'intensité de ses symptômes d'allergie. L'évaluation portait sur un total de 5 symptômes : la congestion nasale, les éternuements, la rhinorrhée, le prurit du nez, du palais ou de la gorge et les symptômes oculaires comme le prurit, la rougeur ou le larmoiement. On a utilisé une échelle d'évaluation subjective en 5 points allant de l'absence de symptômes à la présence de symptômes assez intenses pour nécessiter une consultation médicale immédiate.

Les cotes de symptômes suivantes ont servi à évaluer l'efficacité des traitements : la cote totale des symptômes (CTS = somme des cotes individuelles des symptômes), la cote de congestion nasale (CCN) et le résultat de la cote totale des symptômes moins (-) la cote de congestion nasale (CTS - CCN). Pendant toute la durée de l'essai, les patients ont procédé à une évaluation rétrospective et ponctuelle de leurs symptômes d'allergies chaque jour, à des heures précises.

Les principaux paramètres d'efficacité étaient la variation entre les valeurs de départ et la CTS - CCN rétrospective moyenne évaluée à 19 h : comparaison entre le médicament d'association de fexofénadine et de pseudoéphédrine et la pseudoéphédrine seule, ainsi que la variation entre les valeurs de départ et la CTS rétrospective moyenne évaluée à 19 h : comparaison entre le médicament d'association de fexofénadine et de pseudoéphédrine et la fexofénadine seule. Ces paramètres visaient à démontrer que chacun des composants actifs du produit d'association contribuait aux effets affirmés.

Les évaluations rétrospectives ont permis de démontrer un effet quantitatif dans la réduction de la CTS - CCN chez les patients qui recevaient le médicament d'association. Sur le plan statistique, ce dernier s'est révélé significativement supérieur au chlorhydrate de pseudoéphédrine dosé à 120 mg pour ce qui est de réduire la CTS - CCN rétrospective évaluée à 19 h ( $p < 0,0001$ ). De la même façon, les patients qui recevaient le médicament d'association ont obtenu des résultats significativement supérieurs sur le plan statistique à ceux des patients qui recevaient le chlorhydrate de fexofénadine dosé à 60 mg quant à la réduction de la CCN rétrospective évaluée à 19 h ( $p = 0,0005$ ).

**Tableau 2 : analyse de la CTS - CCN\* et de la CCN\*\* rétrospectives évaluées à 19 h dans les 3 groupes de patients « en intention de traiter »**

Variable	CTS - CCN*			CCN**		
	Fexofénadine (n = 218)	pseudoéphédrine (n = 218)	ALLEGRA®-D (n = 215)	fexofénadine (n = 218)	pseudo-éphédrine (n = 218)	ALLEGRA®-D (n = 215)
Moyenne des valeurs de départ ± ET <sup>1</sup>	8,19 ± 0,137	7,97 ± 0,138	7,84 ± 0,135	2,36 ± 0,030	2,34 ± 0,029	2,32 ± 0,031
Moyenne des valeurs lors du traitement à double insu ± ET <sup>1</sup>	6,00 ± 0,147	6,51 ± 0,162	5,54 ± 0,165	1,98 ± 0,041	1,88 ± 0,041	1,76 ± 0,046
Variation par rapport à la moyenne des valeurs de départ ± ET <sup>2</sup>	- 2,05 ± 0,137	- 1,42 ± 0,137	- 2,32 ± 0,139	- 0,36 ± 0,040	- 0,45 ± 0,040	- 0,56 ± 0,040
Données comparatives	<b>Valeurs de p</b>					
	CTS - CCN*			CCN**		

<sup>1</sup> ALLEGRA®-D

Variable	CTS - CCN*			CCN**		
	Fexofénadine (n = 218)	pseudoéphé- drine (n = 218)	ALLEGRA®- D (n = 215)	fexofénadine (n = 218)	pseudo-é- phédrine (n = 218)	ALLEGRA®- D (n = 215)
Différences thérapeutiques globales	0,001 <sup>3</sup>			0,0023 <sup>3</sup>		
Fexofénadine comparativement au médicament d'association	0,1579 <sup>3</sup>			0,0005 <sup>3</sup>		
Pseudoéphédrine comparativement au médicament d'association	0,0001 <sup>3</sup>			0,0590 <sup>3</sup>		
Interaction traitement-centre	0,3078 <sup>4</sup>			0,1090 <sup>4</sup>		
Interaction traitement-valeurs de départ	0,2444 <sup>5</sup>			0,4171 <sup>5</sup>		

<sup>1</sup> moyenne intra-groupe et erreur-type

<sup>2</sup> moyenne par les moindres carrés et erreur-type combinée fournies par le modèle d'analyse de covariance comprenant le centre, le traitement et les valeurs de départ

<sup>3</sup> valeur de *p* fournie par le modèle d'analyse de covariance comprenant le centre, le traitement et les valeurs de départ

<sup>4</sup> valeur de *p* fournie par le modèle d'analyse de covariance comprenant le centre, le traitement, les valeurs de départ et l'interaction traitement-centre

<sup>5</sup> valeur de *p* fournie par le modèle d'analyse de covariance comprenant le centre, le traitement, les valeurs de départ, l'interaction traitement-centre et l'interaction traitement-valeurs de départ

\* CTS - CCN : cote totale des symptômes, à l'exclusion de la cote de congestion nasale

\*\* CCN : cote de congestion nasale

## Innocuité

Les caplets ALLEGRA-D (chlorhydrate de fexofénadine à 60 mg et chlorhydrate de pseudoéphédrine à 120 mg) ont été bien tolérés par tous les patients. Aucun effet indésirable grave lié au traitement n'a été signalé pendant l'essai. Les résultats des analyses de laboratoire étaient comparables dans les 3 groupes. Aucune modification cliniquement significative n'a été observée quant aux paramètres de l'ECG et aux signes vitaux. Les patients qui recevaient le médicament d'association ont noté une amélioration considérable du rendement au travail comparativement aux patients qui recevaient la pseudoéphédrine seule.

Les résultats de l'essai ont permis de démontrer que l'administration biquotidienne de 60 mg de fexofénadine et de 120 mg de pseudoéphédrine en association était sûre, bien tolérée et plus efficace que l'administration d'un décongestionnant seul (pseudoéphédrine, 120 mg, 2 fois par jour) pour soulager les symptômes attribuables à la libération d'histamine (CTS - CCN) et plus efficace que l'administration d'un antihistaminique seul (fexofénadine, 60 mg, 2 fois par jour) pour soulager les autres symptômes (CCN), non attribuables à la libération d'histamine. En outre, on a noté une plus grande amélioration dans la capacité de vaquer aux activités quotidiennes de même que dans le rendement au travail avec le médicament d'association qu'avec chacun de ses composants administrés séparément.

## PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

### Chlorhydrate de fexofénadine

#### Pharmacologie animale

L'emploi de chlorhydrate de fexofénadine a entraîné l'inhibition du bronchospasme déclenché par un antigène chez des cobayes sensibilisés et celle de la libération de l'histamine par les mastocytes péritonéaux chez le rat. On n'a observé aucun effet inhibiteur sur les récepteurs anticholinergiques

ou  $\alpha_1$ -adrénergiques chez les animaux de laboratoire traités. De plus, aucun effet sédatif ou autre effet sur le système nerveux central n'a été relevé. Enfin, dans le cadre d'études de distribution tissulaire, la fexofénadine radiomarquée et administrée à des rats n'a pas traversé la barrière hémato-encéphalique.

On n'a observé aucun effet sur le comportement général jusqu'à l'atteinte de doses approchant les doses toxiques (chez la souris : > 200 mg/kg par voie i.p.; chez le rat : > 100 mg/kg par voie i.p.).

Lors de la réalisation de divers tests, l'activité de la fexofénadine n'a rien révélé de particulier. Le médicament n'a exercé aucun effet sur le temps de Quick, l'agrégation plaquettaire, l'excrétion d'électrolytes ou la motilité gastro-intestinale; l'absence d'effet sur la sécrétion de l'acide gastrique indique que le produit n'exerce aucune activité antagoniste sur les récepteurs  $H_2$ .

Le chlorhydrate de fexofénadine n'a exercé aucun effet inhibiteur sur le courant redresseur retardé des ions  $K^+$  dans des myocytes de cobayes adultes ( $10^{-5}M$ ) et seulement un effet très négligeable sur le courant redresseur retardé des ions  $K^+$  dans des canaux ioniques clonés à partir de cellules cardiaques humaines (pouvoir inhibiteur 583 fois moins puissant que celui de la terféfadine), même lors d'une exposition à des concentrations de fexofénadine environ 32 fois plus élevées que la concentration thérapeutique chez l'humain. De même, l'exposition à ces concentrations n'a entraîné aucun effet sur le courant des ions  $Ca^{2+}$ , sur la durée du potentiel d'action dans des myocytes de cobayes, ni sur le courant des ions  $Na^+$  dans les myocytes de rats nouveau-nés.

L'administration de doses de chlorhydrate de fexofénadine 10 fois plus élevées que les doses de terféfadine allongeant l'intervalle Q-Tc n'a pas allongé l'intervalle Q-Tc chez les lapins anesthésiés ni chez les chiens non anesthésiés. Les concentrations de fexofénadine n'ayant exercé aucun effet sur l'intervalle Q-Tc chez les chiens non anesthésiés, après une administration biquotidienne de 30 mg/kg pendant 5 jours, ont été associées à des concentrations plasmatiques 15 fois plus élevées que les concentrations plasmatiques maximales obtenues à l'état d'équilibre chez l'humain, à la dose recommandée (4 382 c. 299 ng/mL).

## **Chez l'humain**

### **Pharmacodynamique - chlorhydrate de fexofénadine**

L'emploi de chlorhydrate de fexofénadine entraîne l'inhibition de l'intradermo-réaction provoquée par l'histamine, proportionnellement à la dose administrée, une dose biquotidienne de 40 mg constituant la dose efficace minimale. L'administration de doses biquotidiennes de 60 mg et de 180 mg a réduit de façon significative la capacité de l'histamine à provoquer une intradermo-réaction; l'effet commence à se faire sentir dans les 2 heures suivant la prise orale et dure au moins 12 heures. L'administration continue du médicament pendant 7 jours n'a pas entraîné de diminution de l'effet. La suppression de l'intradermo-réaction provoquée par l'histamine s'est révélée comparable chez les sujets âgés et chez les jeunes adultes. On n'a observé aucun signe d'épuisement de l'effet après un traitement continu de 28 jours. On note que le pourcentage d'inhibition de l'intradermo-réaction atteint toutefois un plafond, malgré l'augmentation continue des concentrations plasmatiques de fexofénadine au delà de 200 ng/mL. Les études visant à établir une corrélation entre les concentrations plasmatiques de fexofénadine et l'inhibition de l'intradermo-réaction ne se sont pas révélées concluantes.

Quatre essais multicentriques à double insu, avec randomisation et témoins placebo ont été réalisés chez 3 157 sujets souffrant de rhinite allergique saisonnière. Les essais ont été menés pendant les saisons des allergies, soit 2 au printemps et 2 à l'automne. Les essais comptaient 43 % de femmes et 57 % d'hommes. Quatre-vingt-trois pour cent des participants étaient de race blanche, 8 % étaient de race noire et 9 % appartenaient à d'autres races. Les sujets étaient âgés entre 11 et 68 ans (moyenne de 33 ans) et pesaient entre 30 et 178 kg (moyenne de 73 kg). Le nombre d'années écoulées depuis la survenue du premier épisode et le nombre d'années consécutives de survenue d'allergies saisonnières se situent entre 2 et 62 ans (moyenne de 18 et 17 ans, respectivement).

Lors de 3 essais cliniques, l'administration de doses biquotidiennes de 60 mg de chlorhydrate de fexofénadine a entraîné une réduction significative de la cote totale des symptômes (la somme des cotes individuelles de symptômes comme les éternuements, la rhinorrhée, le picotement du nez, du palais, de la gorge ou des yeux, la rougeur oculaire et le larmoiement) comparativement au placebo. On a constaté une réduction statistiquement significative des cotes de symptômes après la première prise de 60 mg, et l'effet s'est maintenu pendant toute la durée de l'intervalle posologique de 12 heures.

Compte tenu du fait qu'une réduction significative de la gravité des symptômes a généralement été obtenue tant le matin que le soir, les résultats d'essais confirment la pertinence d'un schéma posologique biquotidien.

Lors d'essais sur la tolérabilité réalisés à des doses thérapeutiques chez l'humain, on n'a observé aucun signe d'allongement de l'intervalle Q-Tc chez les patients qui avaient reçu des doses uniques allant jusqu'à 800 mg de fexofénadine et chez ceux qui avaient reçu des doses biquotidiennes allant jusqu'à 690 mg pendant 28,5 jours. Aucun allongement statistiquement significatif de l'intervalle Q-Tc moyen n'a pu être mis en évidence chez 714 patients souffrant de rhinite allergique saisonnière qui avaient reçu des doses biquotidiennes de 60 mg à 240 mg de chlorhydrate de fexofénadine pendant 2 semaines comparativement aux patients qui avaient reçu un placebo. En outre, aucun effet sur l'intervalle Q-Tc qui soit significatif sur le plan statistique n'a été observé chez des volontaires sains ayant reçu jusqu'à 400 mg de chlorhydrate de fexofénadine, 2 fois par jour, pendant 6,5 jours et 240 mg de chlorhydrate de fexofénadine, 1 fois par jour, pendant 1 an comparativement au placebo.

L'administration de 60 mg de chlorhydrate de fexofénadine en association avec 120 mg de chlorhydrate de pseudoéphédrine, 2 fois par jour, pendant 2 semaines à 213 patients atteints de rhinite allergique saisonnière n'a fait ressortir aucune augmentation significative sur le plan statistique de l'intervalle Q-Tc comparativement à l'administration de chlorhydrate de fexofénadine seul à raison de 60 mg, 2 fois par jour ( $n = 215$ ) ou comparativement à l'administration de chlorhydrate de pseudoéphédrine seul à raison de 120 mg, 2 fois par jour ( $n = 215$ ).

Lors de l'essai portant sur l'interaction entre la fexofénadine et l'érythromycine, l'emploi concomitant des 2 produits n'a révélé aucun allongement significatif des intervalles Q-T, H-R, P-R ou du complexe QRS moyens ou maximaux quotidiens (données interprétées par ordinateur). En ce qui concerne les intervalles Q-Tc et P-R, la fréquence de valeurs aberrantes a été la même lors de l'administration de l'érythromycine seule ou en association avec la fexofénadine. Par contre, la

fréquence de valeurs aberrantes observées avec la fexofénadine administrée seule s'est révélée plus faible qu'avec l'érythromycine administrée seule.

Au cours de l'essai portant sur l'interaction avec le kétoconazole, l'emploi concomitant de la fexofénadine et du kétoconazole n'a pas entraîné d'altérations significatives des intervalles Q-T et H-R ou du complexe QRS moyens ou maximaux. (Pour ce qui est de l'intervalle H-R, on a observé un allongement statistiquement significatif de la valeur maximale de l'intervalle lorsque la fexofénadine était administrée en association avec le kétoconazole, mais un écart de 5,4 bpm n'est pas considéré comme pertinent sur le plan clinique.) On a noté un allongement de l'intervalle P-R moyen et maximal lorsque le kétoconazole était administré seul, mais pas lorsque la fexofénadine était administrée seule ou que les 2 médicaments étaient administrés en association.

### **Pharmacodynamique - chlorhydrate de pseudoéphédrine**

La pseudoéphédrine est une amine sympathomimétique oralement active qui exerce un effet décongestionnant sur la muqueuse nasale, semblable à celui de l'éphédrine. Cet agent agit efficacement comme décongestionnant nasal et comme bronchodilatateur. L'effet vasoconstricteur du médicament entraîne une décongestion de la muqueuse nasale et l'action directe qu'il exerce sur le muscle lisse bronchique procure un soulagement des voies aériennes obstruées. L'emploi de la pseudoéphédrine produit des effets périphériques semblables à ceux de l'éphédrine ainsi que des effets centraux comparables à ceux des amphétamines, mais de moindre intensité. Elle peut entraîner des effets indésirables excitateurs. La pseudoéphédrine exerce un effet vasopresseur moindre que l'éphédrine. Administrée à la dose orale recommandée, la pseudoéphédrine n'exerce que peu ou pas d'effets vasopresseurs chez l'adulte normotendu.

### **Pharmacocinétique - ALLEGRA-D**

(chlorhydrate de fexofénadine à 60 mg et chlorhydrate de pseudoéphédrine à 120 mg)

Six études pharmacocinétiques ont été réalisées chez un total de 177 volontaires sains auxquels on a administré ALLEGRA-D pendant des périodes allant de 1 à 12 jours. Deux de ces études ont porté sur des prototypes qui présentaient différentes vitesses de libération de la pseudoéphédrine. Le tableau 3 ci-dessous donne un résumé des 4 autres études réalisées et des résultats obtenus.

**Tableau 3 : Allegra-D - pharmacocinétique et biodisponibilité**

	<b>Titre de l'étude</b>	<b>Plan Schéma posologique</b>	<b>Résultats</b>
1	Pivotal bioequivalence of 60 mg fexofenadine HCl/120 mg pseudoephedrine HCl combination product (Données de référence sur la bioéquivalence du produit d'association renfermant 60 mg de chlorhydrate de fexofénadine et 120 mg de chlorhydrate de pseudoéphédrine)	Essai ouvert, croisé (2 permutations), monocentrique avec randomisation portant sur l'administration de doses multiples  Traitements a et b	Les portions de chlorhydrate de fexofénadine et de chlorhydrate de pseudoéphédrine du caplet d'association se sont révélées bioéquivalentes aux médicaments de référence respectivement en capsule et en caplet dans des conditions réalisant l'état d'équilibre.
2	The effect of food on the pharmacokinetics of fexofenadine/pseudoephedrine combination product (Effet de la nourriture sur la pharmacocinétique du produit d'association de fexofénadine et de pseudoéphédrine)	Essai ouvert, croisé (2 permutations), monocentrique avec randomisation portant sur l'administration de doses uniques  Traitement a par rapport au traitement b (sujets à jeun c. sujets alimentés)	L'administration de nourriture a réduit considérablement l'absorption de la fexofénadine contenue dans le caplet d'association (réduction respective de 44 % et de 47 % de l'ASC moyenne corrigée et de la C <sub>max</sub> ), mais n'a eu aucune incidence significative sur l'absorption de la pseudoéphédrine (réduction de 7 % de l'ASC moyenne corrigée et augmentation de 6 % de la C <sub>max</sub> ).
3	Effect of pseudoephedrine on the pharmacokinetics of fexofenadine (Effet de la pseudoéphédrine sur la pharmacocinétique de la fexofénadine)	Essai ouvert, croisé (3 permutations), monocentrique avec randomisation portant sur l'administration de doses uniques  Traitements a, b et c	L'administration concomitante du chlorhydrate de fexofénadine et du chlorhydrate de pseudoéphédrine n'a altéré la pharmacocinétique de ni l'un ni l'autre de ces médicaments.
4	Single dose bioequivalence of 60 mg fexofenadine HCl/120 mg pseudoephedrine HCl combination product in healthy male volunteers (Bioéquivalence du produit d'association renfermant 60 mg de chlorhydrate de fexofénadine et 120 mg de chlorhydrate de pseudoéphédrine administré en doses uniques chez des volontaires sains de sexe masculin)	Essai ouvert, croisé complet (2 permutations) avec randomisation portant sur l'administration de doses uniques  Traitements a et b	Le caplet d'association renfermant 60 mg de chlorhydrate de fexofénadine et 120 mg de chlorhydrate de pseudoéphédrine était bioéquivalent à la capsule Allegra dosée à 60 mg et au caplet Sudafed® 12 heures dosé à 120 mg quant au degré d'absorption de la fexofénadine et de la pseudoéphédrine, selon l'ASC <sub>(0 à ∞)</sub> obtenue après l'administration d'une dose unique.

Légende des traitements :

**Étude n° 1**

Traitement a : capsule dosée à 60 mg de chlorhydrate de fexofénadine à libération immédiate et caplet dosé à 120 mg de Sudafed® 12 heures à libération prolongée

Traitement b : caplet d'association double couche, à matrice de cire, renfermant 60 mg de chlorhydrate de fexofénadine à libération immédiate et 120 mg de chlorhydrate de pseudoéphédrine à libération prolongée

**Étude n° 2**

Traitement a : caplet d'association double couche, à matrice de cire, renfermant 60 mg de chlorhydrate de fexofénadine à libération immédiate et 120 mg de chlorhydrate de pseudoéphédrine à libération prolongée administré à des sujets à jeun

ALLEGRA®-D

Traitement b : caplet d'association double couche, à matrice de cire, renfermant 60 mg de chlorhydrate de fexofénadine à libération immédiate et 120 mg de chlorhydrate de pseudoéphédrine à libération prolongée administré après la prise d'un petit déjeuner à forte teneur lipidique

### **Étude n° 3**

Traitement a : caplet d'association double couche, à matrice de cire, renfermant 60 mg de chlorhydrate de fexofénadine à libération immédiate et 120 mg de chlorhydrate de pseudoéphédrine à libération prolongée

Traitement b : caplet d'association double couche, à matrice de cire, renfermant 60 mg de chlorhydrate de fexofénadine à libération immédiate et 120 mg de chlorhydrate de pseudoéphédrine à libération prolongée (10 % à 20 % plus rapide que dans le traitement a)

Traitement c : caplet d'association double couche, à matrice de cire, renfermant 60 mg de chlorhydrate de fexofénadine à libération immédiate et 120 mg de chlorhydrate de pseudoéphédrine à libération prolongée (10 % à 15 % plus lente que dans le traitement a)

### **Étude n° 4**

Traitement a : capsule dosée à 60 mg d'Allegra® à libération immédiate et caplet dosé à 120 mg de Sudafed® 12 heures à libération prolongée

Traitement b : caplet d'association double couche, à matrice de cire, renfermant 60 mg de chlorhydrate de fexofénadine à libération immédiate et 120 mg de chlorhydrate de pseudoéphédrine à libération prolongée.

### **Pharmacocinétique - chlorhydrate de fexofénadine**

Le tableau suivant résume les propriétés pharmacocinétiques du chlorhydrate de fexofénadine chez l'humain, le rat et le chien.

**Tableau 4**

<b>Comparaison des paramètres pharmacocinétiques chez l'humain et chez diverses espèces animales après l'administration d'une dose unique de fexofénadine</b>				
Paramètre	Humain (60 mg, 0,78 mg/kg; n = 27)	Humain (240 mg, 3,12 mg/kg; n = 23)	Rat (30 mg/kg; n = 3) †	Chien (8,7 mg/kg; n = 3)
Biodisponibilité absolue (%)	33*	33*	2,9	57 (15 %)
Degré d'absorption (%)	inconnu	inconnu	25	inconnu
ASC <sub>(0-∞)</sub> (ng/mL·h)	1348 (41 %)	6571 (35 %)	436	45 197 (29 %)
C <sub>max</sub> (ng/mL)	209 (45 %)	1119 (49 %)	457	10 563 (24 %)
T <sub>max</sub> (h)	1,42 (50 %)	1,52 (41 %)	0,5	1,2 (66 %)
Clairance orale (L/h/kg)	0,658 (53 %) ‡	0,493 (38 %)	62,0 §	0,186 (25 %) §
Demi-vie (h)	13,05 (30 %)	14,03 (46 %)	4,8	13,2 (14 %)
Clairance rénale (L/h/kg)	0,0561 (25 %) ‡	0,0545 (24 %)	n.d.	0,0114 (54 %) £

Comparaison des paramètres pharmacocinétiques chez l'humain et chez diverses espèces animales après l'administration d'une dose unique de fexofénadine				
Paramètre	Humain (60 mg, 0,78 mg/kg; n = 27)	Humain (240 mg, 3,12 mg/kg; n = 23)	Rat (30 mg/kg; n = 3) †	Chien (8,7 mg/kg; n = 3)
Récupération de fexofénadine dans l'urine (% de la dose)	9,54 (40 %)	11,4 (27 %)	0,63 (25 %)	5,63 (32 %)
Récupération de fexofénadine dans les fèces (% de la dose)	66,7 (4,12 %)	n.d.	87,2 (0,6 %) ¶	78,1 (0,3 %) ¶
Liaison aux protéines (% lié)	69,4	n.d.	89	94
( ) coefficient de variation en pourcentage n.d. non disponible * estimation indirecte † 1 échantillon/rat; n = 3 rats/valeur de mesure pour l'interprétation de l'ASC ‡ conversion de L/h divisé par un poids corporel moyen de 77 kg § calcul de la clairance totale/biodisponibilité et conversion de mL/min/kg en L/h/kg £ conversion de mL/min/kg en L/h/kg ¶ radioactivité [ <sup>14</sup> C]				

Selon la dose (mg) déterminée en fonction du poids corporel (kg), l'exposition générale à la fexofénadine est 2,47 fois plus élevée chez le chien que chez l'humain et 145 fois moins élevée chez le rat que chez l'humain.

### Pharmacocinétique - chlorhydrate de pseudoéphédrine

La demi-vie plasmatique de la pseudoéphédrine est d'environ 4 à 8 heures. Sa demi-vie d'élimination peut être réduite lorsque le pH de l'urine est inférieur à 6 et augmentée lorsqu'il est supérieur à 8. Environ 43 % à 96 % de la dose administrée est excrétée sous forme inchangée dans l'urine; la portion restante du médicament semble être métabolisée dans le foie.

## MICROBIOLOGIE

Sans objet.

## TOXICOLOGIE

## Toxicité aiguë

### Chlorhydrate de fexofénadine

Le tableau ci-dessous indique la DL<sub>50</sub> approximative chez la souris, le rat et le chien.

**Tableau 5**

Valeurs de la DL <sub>50</sub> après l'administration de chlorhydrate de fexofénadine		
Espèce	Voie	DL <sub>50</sub> (mg/kg)
souris	orale (gavage)	> 5146
rat	orale (gavage)	> 5146
chien	orale (gavage)	> 2000

On n'a observé aucun signe clinique de toxicité pendant l'étude de 14 jours réalisée chez ces espèces animales. De plus, l'administration du médicament n'a exercé aucun effet sur le poids corporel ou sur la consommation de nourriture. Chez les rongeurs, aucun effet lié au traitement n'a été constaté à l'autopsie. Les résultats de l'autopsie ont indiqué une incidence marquée de lésions utérines macroscopiques (dilatation/engorgement/ congestion) chez les rates, mais la présence de ces lésions n'était pas liée à la dose. On ne dispose d'aucune donnée d'autopsie sur les chiens du fait qu'ils n'ont pas été sacrifiés à la fin de l'étude.

### Chlorhydrate de pseudoéphédrine

La DL<sub>50</sub> administrée par voie intraveineuse chez la souris était d'environ 88 à 89 mg/kg. Chez le lapin, la dose létale minimale (DLM) de pseudoéphédrine administrée par voie intraveineuse s'établit à 75 mg/kg comparativement à 60 mg/kg pour l'éphédrine, alors que la DLM administrée par voie sous-cutanée est de 500 mg/kg.

On a comparé l'administration des capsules de pseudoéphédrine à libération immédiate à celle des caplets de 120 mg de pseudoéphédrine à libération prolongée chez le chien. Après une administration par voie orale, la DLM du médicament à libération immédiate s'est établie à environ 200 mg/kg, alors qu'elle a atteint 510 mg/kg avec le médicament à libération prolongée. Une mydriase, des tremblements, une hyperactivité, des secousses de la tête, une diminution du réflexe de redressement et la mort ont été constatés avec les 2 présentations administrées à ces posologies.

L'autopsie a révélé des lésions macroscopiques comparables chez tous les chiens morts durant l'étude, notamment une congestion hépatique et rénale marquée de même que des hémorragies du myocarde.

## Association de terfénadine et de pseudoéphédrine

**Tableau 6**

Espèce/souche	N <sup>bre</sup> d'animaux/ groupe	Dose	Voie d'administration/d urée	Résultats
rat Cox (SD)	5 M + 5 F  10 M + 10 F ont reçu la terfénadine seule	600 mg/kg de terfénadine seule  de 420 à 3 200 mg/kg de pseudoéphédrine seule de 420 à 3 200 mg/kg de pseudoéphédrine + 600 mg/kg de terfénadine	voie orale (gavage)  dose unique	L'ajout de la terfénadine au traitement a considérablement réduit la toxicité orale du chlorhydrate de pseudoéphédrine : DL <sub>50</sub> de pseudoéphédrine administrée seule = 1 674 mg/kg; DL <sub>50</sub> de pseudoéphédrine administrée avec 600 mg/kg de terfénadine = 3 017 mg/kg

SD : Sprague Dawley

### **Toxicité subchronique**

#### Chlorhydrate de fexofénadine

Des études de toxicité attribuable à l'administration de doses multiples de chlorhydrate de fexofénadine ont été réalisées chez des beagles pendant une période allant jusqu'à 1 mois.

Une étude de tolérabilité suivant l'administration orale de doses quotidiennes de chlorhydrate de fexofénadine à raison de 10 et 30 mg/kg pendant 10 jours et de 100 et 300 mg/kg pendant 15 jours a permis de constater que le chlorhydrate de fexofénadine était bien toléré, exception faite de la survenue d'épisodes isolés de diarrhée et de vomissements. On a observé une différence entre les sexes pour ce qui est des concentrations plasmatiques de fexofénadine, les femelles ayant présenté des concentrations plasmatiques plus élevées que les mâles (l'administration d'une dose de 100 mg/kg pendant 15 jours a produit des concentrations plasmatiques de 53 504 et de 12 171 ng/mL, respectivement après 1 heure). L'ASC a révélé des différences semblables entre les sexes.

Lors d'une étude de toxicité orale réalisée pendant 1 mois chez des beagles ayant reçu 90, 300 et 900 mg/kg/jour, en 3 doses, on a constaté la survenue d'épisodes isolés et réversibles de vomissements et de salivation à la dose la plus élevée. On n'a relevé aucune modification liée à la dose quant aux paramètres de l'ECG, au poids corporel, à la consommation de nourriture, aux données hématologiques et biochimiques, aux paramètres d'analyse d'urine, au poids des organes et aux résultats des examens macroscopiques et histopathologiques. Tous les groupes ont présenté une anémie réversible liée au véhicule, y compris le groupe témoin. Une fois de plus, les concentrations plasmatiques du médicament tendaient à être plus élevées chez les femelles que chez les mâles, et à augmenter avec la dose. L'ASC<sub>(0 à 8 h)</sub> était également supérieure chez les femelles, particulièrement à la dose la plus élevée.

À la suite de l'étude pharmacocinétique de 1 mois réalisée sur la base de l'étude de toxicité chronique de la terféndadine chez des chiens, on a noté que les effets toxiques survenus pendant ces études n'avaient pas été observés lors de l'étude de 1 mois sur le chlorhydrate de fexofénadine (à l'exception de tremblements survenus lors des 2<sup>e</sup> et 3<sup>e</sup> semaines chez les 3 chiennes traitées) et ce, même si l'exposition à la fexofénadine (ASC et C<sub>max</sub>) était beaucoup plus élevée lors de cette dernière étude (voir le tableau suivant).

#### Chlorhydrate de pseudoéphédrine

Des beagles et des chiens bâtards ont été soumis à une étude de toxicité orale subaiguë pendant 39 jours et 30 jours, respectivement. Les 2 médicaments, soit la pseudoéphédrine à libération prolongée dosée à 120 mg et la pseudoéphédrine à libération immédiate ont été administrés à raison de 0, 10, 25 et 50 mg/kg/jour. Les animaux ont reçu quotidiennement 1 dose de 120 mg de pseudoéphédrine à libération prolongée et 2 doses du médicament à libération immédiate. Au départ, on a également utilisé des doses de 100 mg/kg/jour mais, ce schéma thérapeutique ayant entraîné la mort d'un animal dans chaque groupe dès les 2 premiers jours de traitement, on a cessé de l'administrer pour le reste de l'étude.

Tous les chiens présentaient des signes cliniques comparables, et les degrés d'anxiété, de mydriase, de polypnée, d'hyperactivité, de cyanose, de convulsions et de parésie des pattes de derrière qui ont été observés étaient proportionnels à la dose. On a noté une diminution de la consommation de nourriture et du poids corporel également liée à la dose, la plus importante diminution ayant été provoquée par la présentation à libération immédiate. On a observé une baisse légère ou modérée du taux d'hémoglobine et de l'hématocrite à toutes les doses des 2 médicaments. On n'a relevé aucune modification liée à la dose quant aux données biochimiques et aux paramètres d'analyse d'urine.

Des études de toxicité orale subaiguë (30 jours) portant sur la pseudoéphédrine à libération prolongée dosée à 120 mg ont également été réalisées chez des lapins blancs de Nouvelle-Zélande auxquels on a administré des doses orales moyennes de 0, 40, 100 ou 160,5 mg/kg/jour de la présentation de chlorhydrate de d-pseudoéphédrine à libération prolongée. La dose de 160,5 mg/kg/jour a entraîné une mydriase d'intensité variable chez tous les lapins, de l'agitation chez certains d'entre eux et une automutilation de la peau attribuable à une hyperesthésie apparente chez 1 animal. Aucun de ces effets n'a été observé avec les doses de 40 ou de 100 mg/kg/jour. L'administration de la dose la plus élevée a également eu un léger effet préjudiciable sur le poids corporel.

On a noté une nécrose focale du foie chez 2 lapins qui recevaient la dose la plus élevée. Aucune des doses administrées n'a entraîné la mort des animaux traités. Les résultats des études ont indiqué que l'administration de doses orales de 40 ou de 100 mg/kg/jour de pseudoéphédrine à libération prolongée dosée à 120 mg exerce un effet nul chez le lapin.

### **Toxicité chronique**

#### Chlorhydrate de fexofénadine

On a évalué le risque de carcinogenèse, de toxicité chronique et d'altération des fonctions reproductives lié au traitement par le chlorhydrate de fexofénadine d'après les résultats d'études

portant sur la terfénadine qui comprenaient des données pharmacocinétiques faisant état d'une exposition suffisante à la fexofénadine (fondée sur les valeurs de l'ASC).

Chez les rats, la biodisponibilité du chlorhydrate de fexofénadine est extrêmement faible (approximativement 3 %) en raison d'une absorption restreinte du médicament et d'un métabolisme de premier passage élevé. Ainsi, l'administration de terfénadine produit des concentrations générales plus élevées de fexofénadine, son métabolite, que l'administration du chlorhydrate de fexofénadine. Par conséquent, toutes les données de toxicité obtenues chez cette espèce avec la terfénadine décrivent bien le profil toxicologique du chlorhydrate de fexofénadine, compte tenu que l'exposition générale à la fexofénadine lors des études précliniques sur la terfénadine était plus importante après l'administration orale de terfénadine qu'après l'administration orale de chlorhydrate de fexofénadine.

Contrairement aux rats, les chiens ont présenté des concentrations générales de fexofénadine 3 fois plus élevées après l'administration orale de chlorhydrate de fexofénadine qu'après l'administration d'une dose équimolaire de terfénadine. Pendant les études de toxicité réalisées chez les chiens, l'exposition générale à la fexofénadine était 200 fois plus importante que celle à laquelle ont été soumis des humains lors de l'administration de doses biquotidiennes de 60 mg de chlorhydrate de fexofénadine à l'état d'équilibre.

Les conditions expérimentales (doses, véhicule, schéma posologique, etc.) établies pour les études parallèles étaient identiques à celles employées lors des études portant sur la toxicité chronique, la carcinogenèse et l'altération des fonctions reproductives liées au traitement par la terfénadine. Les doses sélectionnées étaient équivalentes à la dose la plus élevée administrée au cours des études initiales sur la terfénadine. Les concentrations générales de fexofénadine, évaluées d'après les valeurs de l'ASC, étaient de 3 à 26 fois supérieures à celles obtenues chez l'humain après l'administration de doses biquotidiennes de 60 mg de terfénadine, et de 4 à 37 fois supérieures à celles obtenues après l'administration de doses biquotidiennes de 60 mg de chlorhydrate de fexofénadine, selon la dose et l'espèce animale (voir le tableau suivant).

**Tableau 7**

<b>Exposition à la fexofénadine lors d'études de toxicité chronique liée au traitement par la terfénadine et lien établi avec l'exposition chez l'humain lors de l'administration de doses thérapeutiques de terfénadine et de chlorhydrate de fexofénadine (posologie biquotidienne de 60 mg)</b>					
<b>Nouvelles études parallèles</b>	<b>Études initiales sur la terfénadine</b>	<b>Espèce</b>	<b>Biodisponibilité de la fexofénadine</b>	<b>Rapport animal-humain de l'ASC* après l'administration de terfénadine</b>	<b>Rapport animal-humain de l'ASC† après l'administration de chlorhydrate de fexofénadine</b>
80 mg/kg/jour de terfénadine pendant 1 mois (capsules)	Étude de 2 ans : administration par voie orale (capsules)	chien	C <sub>max</sub> : 4986 ng/mL ASC <sub>(0 à 24 h)</sub> : 46 644 ng/mL·h	12	17

<b>Exposition à la fexofénadine lors d'études de toxicité chronique liée au traitement par la terfénadine et lien établi avec l'exposition chez l'humain lors de l'administration de doses thérapeutiques de terfénadine et de chlorhydrate de fexofénadine (posologie biquotidienne de 60 mg)</b>					
<b>Nouvelles études parallèles</b>	<b>Études initiales sur la terfénadine</b>	<b>Espèce</b>	<b>Biodisponibilité de la fexofénadine</b>	<b>Rapport animal-humain de l'ASC* après l'administration de terfénadine</b>	<b>Rapport animal-humain de l'ASC† après l'administration de chlorhydrate de fexofénadine</b>
150 mg/kg/jour de terfénadine pendant 1 mois (nourriture)	Étude de carcinogenèse de 18 mois (nourriture)	souris	C <sub>max</sub> : 689 ng/mL ASC <sub>(0 à 24 h)</sub> : 11 444 ng/mL·h	2,9	4,2
150 mg/kg/jour de terfénadine pendant 1 mois (nourriture)	Étude de carcinogenèse de 2 ans (nourriture)	rat	C <sub>max</sub> : 675 ng/mL ASC <sub>(0 à 24 h)</sub> : 11 618 ng/mL·h	2,9	4,2
300 mg/kg/jour de terfénadine (gavage)	Étude de tératologie	rat	C <sub>max</sub> : 946 ng/mL ASC <sub>(0 à 24 h)</sub> : 11 927 ng/mL·h	3,0	4,4
300 mg/kg/jour de terfénadine (gavage)	Étude de tératologie	lapin	C <sub>max</sub> : 9313 ng/mL ASC <sub>(0 à 24 h)</sub> : 101 631 ng/mL·h	26	37
<p>* D'après une posologie biquotidienne de 60 mg chez l'humain [C<sub>max</sub> = 341 ng/mL et ASC<sub>(0 à 24 h)</sub> = 3944 ng/mL·h (2 fois l'ASC<sub>(0 à 12 h)</sub> de 1972 ng/mL·h)]</p> <p>† D'après une posologie biquotidienne de 60 mg de chlorhydrate de fexofénadine chez l'humain [C<sub>max</sub> = 299 ng/mL et ASC<sub>(0 à 24 h)</sub> = 2734 ng/mL·h (2 fois l'ASC<sub>(0 à 12 h)</sub> de 1367 ng/mL·h)]</p>					

Association de terfénadine et de pseudoéphédrine

**Tableau 8**

Toxicité chronique				
Espèce/ souche	N <sup>bre</sup> d'animaux/ groupe	Dose	Voie d'administration/ durée	Résultats
rat Cox (SD)	5 M + 5 F	de 150 à 1 200 mg/kg/jour de pseudoéphédrine seule  association de terfénadine et de pseudoéphédrine selon un ratio de 1 : 2 : de 75/150 mg/kg/jour à 600/1 200 mg/kg/jour	voie orale (gavage)  dose quotidienne unique pendant 18 à 21 jours	La mortalité et les signes cliniques (perte pondérale, dépression, tremblements, écoulement nasal, salivation excessive) notés chez les rats qui avaient reçu la terfénadine et le chlorhydrate de pseudoéphédrine en association ont également été observés dans les groupes qui avaient reçu des doses équivalentes de chlorhydrate de pseudoéphédrine seule. L'autopsie et les examens histopathologiques des tissus n'ont révélé aucun signe de toxicité sur les organes cibles.
rat Cox (SD)	20 M + 20 F	association de terfénadine et de pseudoéphédrine selon un ratio de 1 : 2 : 0/0, 15/30, 50/100 ou 150/300 mg/kg/jour	voie orale (gavage)  dose quotidienne unique pendant 3 mois	Le traitement a été bien toléré, mis à part un faible ralentissement du gain pondéral et de la consommation de nourriture ainsi que l'apparition de légers signes cliniques adrénergiques (salivation excessive, ventre mouillé) et d'une alopecie aux doses de 50/100 mg/kg/jour et plus de terfénadine et de pseudoéphédrine. Ces effets étaient très probablement attribuables à la pseudoéphédrine. On a observé une légère élévation de l'ALT dans le groupe qui recevait les doses de 150/300 mg/kg/jour. L'examen histopathologique n'a révélé aucun effet lié au traitement autre qu'une alopecie mineure.
chien Beagle	3 M + 3 F  4 M + 4 F dans les groupes recevant la dose la plus élevée	association de terfénadine et de pseudoéphédrine selon un ratio de 1 : 2 : 0/0, 2,5/5, 12,5/25 ou 25/50 mg/kg/jour  5 ou 50 mg/kg/jour de pseudoéphédrine seule	voie orale (gavage)  dose quotidienne unique pendant 3 mois	L'emploi de doses élevées de terfénadine et de pseudoéphédrine en association (25/50 mg/kg/jour) ou de pseudoéphédrine seule (50 mg/kg/jour) a entraîné la mort de nombreux chiens après l'administration de la première dose par gavage. Bien que l'on ait observé des lésions hémorragiques dans le myocarde de 6 des 7 chiens morts ou sacrifiés, celles-ci ne semblaient pas suffisamment graves pour avoir causé la mort des animaux. Selon toute probabilité, la mort était imputable à une insuffisance cardiaque ou respiratoire (SNC), ou aux deux, causée par le chlorhydrate de pseudoéphédrine. Les chiens qui ont survécu ont toléré le traitement par la terfénadine et la pseudoéphédrine en association (réduit à 20/40 mg/kg/jour) et par la pseudoéphédrine seule (réduit à 40 mg/kg/jour) pendant 3 mois et n'ont présenté que de légers effets adrénergiques (hyperactivité, ataxie, secousses de la tête, polypnée superficielle, mydriase). On n'a observé aucune lésion cardiaque chez ces chiens.

SD : Sprague Dawley

**Carcinogénicité**

Aucune action carcinogène n'a pu être mise en évidence lorsque des souris et des rats ont été exposés, pendant 18 et 24 mois respectivement, à des doses de fexofénadine multipliant par un facteur de 4 l'ASC correspondant à la concentration thérapeutique chez l'humain (évaluation fondée sur une posologie biquotidienne de 60 mg de chlorhydrate de fexofénadine).

Lors d'une étude sur la toxicité chronique et la carcinogénèse réalisée chez des souris, l'administration de doses de 50 et de 150 mg/kg/jour de terfénadine n'a pas augmenté la formation

de tumeurs. On a noté un ralentissement de 5 % du gain pondéral chez les souris qui avaient reçu des doses de 150 mg/kg/jour dans leur nourriture comparativement à celles du groupe témoin, ce qui indique que cette dose s'approchait de la dose maximale tolérée.

Au cours d'une étude du même type réalisée chez des rats, l'administration de doses allant jusqu'à 150 mg/kg/jour dans la nourriture de l'animal pendant 2 ans n'a entraîné aucun effet carcinogène apparent. Les rats ayant reçu des doses de 150 mg/kg/jour ont présenté un ralentissement de 10 % du gain pondéral de même qu'un accroissement du poids relatif du foie comparativement à ceux du groupe témoin.

### **Reproduction et fertilité**

Les données recueillies au cours des segments I, II et III des études de reproduction sur la terféfadine confirment également l'innocuité du chlorhydrate de fexofénadine.

L'administration de doses orales de 50 à 300 mg/kg/jour de terféfadine n'a pas entraîné d'effets embryocides ou tératogènes chez la souris; la terféfadine n'a pas non plus présenté de potentiel tératogène ou provoqué de retard dans le développement fœtal chez le rat.

Au cours d'études de reproduction et de fertilité réalisées chez des rates, on a observé une diminution liée à la dose du nombre d'ovules fécondés implantés et une augmentation, également liée à la dose, des pertes après l'implantation consécutive à l'obtention d'ASC de fexofénadine de valeurs égales ou supérieures à 3 fois la valeur de l'ASC thérapeutique chez l'humain. Ces effets sont survenus après l'administration de doses toxiques aux rates.

Aucun signe de tératogénicité n'a pu être mis en évidence à la suite de l'administration de doses de 0, 30, 100 ou 300 mg/kg/jour de fexofénadine à des lapines.

Association de terfénaire et de pseudoéphédrine

**Tableau 9**

Espèce/souche	N <sup>bre</sup> d'animaux/ groupe	Dose	Voie d'administration/ durée	Résultats
rat Cox (SD)	20 F	association de terfénaire et de pseudoéphédrine selon un ratio de 1 : 2 : 0/0, 15/30, 50/100 ou 150/300 mg/kg/jour	voie orale (gavage)  dose quotidienne unique du 7 <sup>e</sup> au 18 <sup>e</sup> jour de gestation (1 <sup>er</sup> jour = jour de l'expulsion du bouchon muqueux)	La terfénaire et le chlorhydrate de pseudoéphédrine administrés en association selon un ratio de 1 : 2 à des doses de 0/0, 15/30, 50/100 ou 150/300 mg/kg/jour à des rates gravides pendant l'organogenèse n'a entraîné aucun effet tératogène réel. On a noté des signes de toxicité maternelle dans le groupe qui recevait la dose la plus élevée, soit une réduction de la consommation de nourriture, une diminution du poids corporel ainsi que d'autres signes cliniques. Ces effets ont entraîné une réduction du poids fœtal, un retard de l'ossification et la présence de côtes ondulées chez quelques-uns des fœtus. Ces signes ont été considérés comme les indicateurs d'une toxicité maternelle et fœtale à la dose la plus élevée (150/300 mg/kg/jour), alors que l'administration de doses moins élevées a révélé peu ou pas d'effet toxique attribuable au médicament.
lapin blanc de Nouvelle-Zélande	18 F	association de terfénaire et de pseudoéphédrine selon un ratio de 1 : 2 : 0/0, 10/20, 30/60 ou 100/200 mg/kg/jour	voie orale (gavage)  dose quotidienne unique du 7 <sup>e</sup> au 19 <sup>e</sup> jour de gestation (1 <sup>er</sup> jour = jour de l'insémination)	La terfénaire et le chlorhydrate de pseudoéphédrine administrés en association selon un ratio de 1 : 2 à des doses de 0/0, 10/20, 30/60 ou 100/200 mg/kg/jour à des lapines gravides pendant l'organogenèse n'a entraîné aucun effet tératogène apparent. À la dose la plus élevée, on a noté un effet toxique peu important caractérisé par une faible augmentation de la mortalité chez les mères et une légère réduction du poids des fœtus et des portées.

SD : Sprague Dawley

**Mutagenicité**

Le chlorhydrate de fexofénadine a fait l'objet du test de mutation réverse sur des souches de *Salmonella* et d'*Escherichia coli* cultivées *in vitro* en présence de microsomes de mammifères, du test de mutation de l'enzyme hypoxanthine-guanine-phosphoribosyl transférase sur des cellules d'ovaire de hamster chinois (HGPRT/CHO), ainsi que du test d'aberrations chromosomiques *in vitro* réalisé à partir de lymphocytes de rats. Le produit a obtenu des résultats négatifs lors de tous ces tests, de même que lors du test du micronoyau réalisé *in vivo* à partir de moelle osseuse de souris. Ce dernier test vise à déterminer le risque d'aberration chromosomique et de dysfonctionnement fusorial.

## RÉFÉRENCES

1. Approved Canadian product monograph for Allegra® tablets (June 2, 1997)
2. Approved Canadian product monograph for Claritin Extra tablets (April 16, 1997)
3. Approved Canadian product monograph for Eltor® 120 mg tablets.
4. Agaki M, Mio M, Miyoshi K et al. Antiallergic effects of terfenadine on immediate type hypersensitivity reactions. *Immunopharmacol Immunotoxicol* 1987; 9:257-279.
5. Baldessarini RJ. Drugs and the treatment of psychiatric disorders. In: HJ Goodman, Gilman AG, Limbird LE, eds. *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 9th ed. McGraw-Hill Co, Inc 1996; 440.
6. Bernstein D, Schoenwetter W, Nathan R, et al. Safety and efficacy of fexofenadine HCl in seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 97(1) Part 3 (abstract).
7. Brater DC, Kaojarearn S, Benet LZ, Lin ET, Lockwood T, Morris RC, McSherry EJ,
8. Melmon KL. Renal excretion of pseudoephedrine. *Clin Pharmacol Ther* 1980; 28(5):690-694.
9. Burkhart KK. Intravenous propranolol reverses hypertension after sympathomimetic overdose: Two case reports. *Clin Toxicol* 1992; 30(1):109-114.
10. Bye C, Hill HM, Hughes DTD, Peck AW. A comparison of plasma levels of L(+) pseudoephedrine following different formulations, and their relation to cardiovascular and subjective effects in man. *Eur J Clin Pharmacol* 1975; 8:47-53.
11. Day J, Briscoe M, Welsh A, et al. Onset of action, efficacy and safety of a single dose of 60 mg and 120 mg fexofenadine HCl for ragweed (RW) allergy using controlled antigen exposure in an environmental exposure unit (EEU). *J Allergy Clin Immunol* 1996; 97(1) Part 3 (abstract).
12. Delbeke FT, Debackere M. The influence of diuretics on the excretion and metabolism of doping agents: Part VI. Pseudoephedrine. *Biopharm Drug Dispos* 1991; 12(1):37-48.
13. Dickerson J, Perrier D, Mayersohn M, Bressler R. Dose tolerance and pharmacokinetic studies of (L+) pseudoephedrine capsules in man. *Eur J Clin Pharmacol* 1978; 14:253-259
14. Final Monograph for OTC Nasal Decongestant Drug Products. *Federal Register* 1994; 59(162):43386.
15. Graves DA, Wecker MT, Meyer MC, Straughn AB, Amsel LP, Hinsvark ON, Bhargava AK, Rotenberg KS. Influence of a standard meal on the absorption of a controlled release pseudoephedrine suspension. *Biopharm Drug Dispos* 1988; 9:267-272.

16. Hamke S, Landin R, Cheng W et al. Report K-94-0780-CDS: A placebo-controlled double-blind, randomized parallel study comparing the safety and efficacy of four dosage strengths of MDL 16,455A in the treatment of spring allergies-I. Data on file, Hoechst Marion Roussel Canada Inc.
17. Hamke S, Landin R, Cheng W. Report K-94-0782-CDS: A placebo-controlled, double-blind, randomized, parallel study comparing the safety and efficacy of four dosage strengths of MDL 16,455A in the treatment of spring allergies-II. Data on file, Hoechst Marion Roussel Canada Inc.
18. Kuntzman RG, Tsai I, Brand L, Mark LC. The influence of urinary pH on the plasma half-life of pseudoephedrine in man and dog and a sensitive assay for its determination in human plasma. *Clin Pharmacol Ther* 1971; 12(1):62-67.
19. Lai CM, Stoll RG, Look ZM, Yacobi A. Urinary excretion of chlorpheniramine and pseudoephedrine in humans. *J Pharm Sci* 1979; 68(10):1243-1246.
20. Lo LY, Land G, Bye A. Sensitive assay for pseudoephedrine and its metabolite, norpseudoephedrine in plasma and urine using gas-liquid chromatography with electron-capture detection. *J Chromatog Biomed App* 1981; 222:297-302.
21. Lucarotti RL, Colaizzi JL, Barry H III, Poust RI. Enhanced pseudoephedrine absorption by concurrent administration of aluminum hydroxide gel in humans. *J Pharm Sci* 1972; 61(6):903-905.
22. Lucas BD Jr, Purdy CY, Scarim SK, Benjamin S, Abel SR, Hilleman DE. Terfenadine pharmacokinetics in breast milk in lactating women. *Clin Pharmacol Ther* 1995; 57(4):398-402.
23. Lucas BD Jr, Purdy CY, Scarim SK, Benjamin S, Robbins MF. Terfenadine breast milk excretion and pharmacokinetics in lactating women. *Pharmacotherapy* 1992; 12(6):506.
24. Mariani PJ. Pseudoephedrine-induced hypertensive emergency: Treatment with labetalol. *Am J Emerg Med* 1986; 4(2):141-142.
25. Rao N, Arumugham T, Mosier M et al. Report K-95-0171-DS: Effect of erythromycin on the pharmacokinetics of MDL 16,455A. Data on file, Hoechst Marion Roussel Canada Inc.
26. Ruckh S, Hamke S, Riley E et al. Report K-95-0005-CDS: A double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel study comparing the efficacy and safety of three dosage strengths

- of MDL 16,455A (60, 120 and 240 mg bid) in the treatment of fall allergies. Data on file, Hoechst Marion Roussel Canada Inc.
27. Ruckh S, Hamke S, Riley E et al. Report K-95-0007-CDS: A double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel study comparing the efficacy and safety of three dosage strengths of MDL 16,455A (40, 60 and 120 mg bid) in the treatment of fall allergies. Data on file, Hoechst Marion Roussel Canada Inc.
  28. Russell T, Arumugham T, Mosier M et al. Report K-95-0128-DS: Effect of ketoconazole on the pharmacokinetics of MDL 16,455A. Data on file, Hoechst Marion Roussel Canada Inc.
  29. Russell T, Burgess G, Donahue R et al. Report K-94-0776-CDS: Multiple dose study of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of terfenadine and its major metabolite. Data on file, Hoechst Marion Roussel Canada Inc.
  30. Saclarides TJ, Jakate SM, Coon JS et al. Variable expression of p-glycoprotein in normal, inflamed and dysplastic areas in ulcerative colitis. *Dis Colon Rectum* 1992; 35(8):747-752.
  31. Saitoh H, Aungst B. Possible involvement of multiple p-glycoprotein-mediated efflux systems in the transport of verapamil and other organic cations across rat intestine. *Pharm Res* 1995; 12(9):1304-1310.
  32. Sica DA, Comstock TJ. Case Report: Pseudoephedrine accumulation in renal failure. *Am J Med Sci* 1989; 298(4):261-263.
  33. Simons FER, Simons KJ. Second-generation H1-receptor antagonists. *Ann Allergy* 1991; 66:5-19.
  34. Tasaka K, Mio M, Okamoto O. Intracellular calcium release induced by histamine releasers and its inhibition by some antiallergic drugs. *Ann Allergy* 1986; 56:464-469.
  35. Tinkelman D, Falliers C, Bronsky E, et al. Efficacy and safety of fexofenadine HCl in fall seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 97(1) Part 3 (abstract).
  36. Wecker MT, Graves DA, Amsel LP, Hinsvark ON, Rotenberg KS. Influence of a standard meal on the absorption of controlled-release pseudoephedrine capsules. *J Pharm Sci* 1987; 76(1):29-31.
  37. Williams BO, Liao SHT, Lai AA, Arnold JD, Perkins JG, Blum MR, Findlay JWA. Bioavailability of pseudoephedrine and triprolidine from combination and single-ingredient products. *Clin Pharm* 1984; 3:638-643.

38. Woosley RL, Chen Y, Freiman JP, Gillis RA. Mechanism of the cardiotoxic actions of terfenadine. JAMA 1993; 269(12):1532-1536.

## **LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT**

### **RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LES MÉDICAMENTS**

#### **ALLEGRA®-D**

#### **Caplets à libération prolongée de chlorhydrate de fexofénadine et de chlorhydrate de pseudoéphédrine**

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre **ALLEGRA-D** et à chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout. Parlez de votre état médical et de votre traitement à votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet d'**ALLEGRA-D**

#### **Pourquoi ALLEGRA-D est-il utilisé?**

L'emploi des caplets (comprimés en forme de capsule) à libération prolongée ALLEGRA-D est indiqué pour le soulagement efficace des symptômes d'allergies saisonnières :

- des éternuements
- de l'écoulement nasal
- du larmoiement, de la rougeur des yeux, du picotement du nez, du palais, de la gorge ou des yeux
- et pour le soulagement temporaire de la congestion nasale.

#### **Comment ALLEGRA-D agit-il?**

ALLEGRA-D contient 2 médicaments : le chlorhydrate de fexofénadine et le chlorhydrate de pseudoéphédrine.

Le chlorhydrate de fexofénadine est un antihistaminique qui aide à soulager le larmoiement, le picotement du nez, du palais, de la gorge ou des yeux, l'écoulement nasal et les éternuements.

La pseudoéphédrine est un décongestionnant qui aide à soulager le nez bloqué et les symptômes de congestion nasale ou des sinus.

#### **Quels sont les ingrédients d'ALLEGRA-D**

Ingrédients médicinaux : le chlorhydrate de fexofénadine et le chlorhydrate de pseudoéphédrine

Ingrédients non médicinaux : acide stéarique, amidon de maïs, cellulose microcristalline, cire de carnauba, croscarmellose de sodium, hydroxypropylméthylcellulose, polyéthylène glycol, silice, stéarate de magnésium.

**ALLEGRA-D est offert sous les formes posologiques qui suivent :**

Caplets à libération prolongée, 60 mg de chlorhydrate de fexofénadine et 120 mg de chlorhydrate de pseudoéphédrine

**Ne prenez pas ALLEGRA-D si:**

- vous êtes allergique au chlorhydrate de fexofénadine, au chlorhydrate de pseudoéphédrine ou à tout autre ingrédient contenu dans ALLEGRA-D
- vous avez une pression artérielle élevée
- vous souffrez d'une maladie du cœur
- vous êtes atteint de glaucome
- vous avez de la difficulté à uriner en raison d'une hypertrophie de la prostate
- vous prenez des inhibiteurs de la monoamine oxydase (MAO) ou si vous en avez pris au cours des 14 derniers jours (par exemple, des médicaments antidépresseurs ou pour la maladie de Parkinson)
- vous êtes sensibles aux agents adrénergiques, tels que l'éphédrine; les symptômes sont : insomnie, étourdissements, faiblesse, tremblements ou battements de cœur irréguliers.
- vous avez de la difficulté à avaler

**Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre ALLEGRA-D, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament.**

**Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment si:**

- vous souffrez d'une maladie du rein (votre médecin devrait déterminer si vous avez besoin d'une dose différente)
- vous souffrez de maladie du cœur
- vous souffrez d'un trouble de la thyroïde
- vous avez une augmentation de la pression dans l'œil (glaucome)
- vous avez des problèmes de prostate
- vous êtes atteint de diabète
- vous avez déjà eu une réaction suite à la prise d'un produit contenant de l'éphédrine.
- vous êtes enceintes ou allaitez
- vous êtes âgé de 65 ans ou plus

**Autres mises en garde à connaître**

Si vous présentez de la nervosité, des étourdissements ou que vous avez de la difficulté à dormir, cessez de prendre le produit et consultez un médecin.

**Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez: médicaments; vitamines; minéraux; suppléments naturels; produits alternatifs; etc.**

**Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec ALLEGRA-D:**

- antiacide qui contient de l'hydroxyde d'aluminium ou de magnésium (p. ex., Maalox)
- ne pas prendre ALLEGRA-D dans les 2 heures précédant ou suivant la prise d'un antiacide qui contient de l'hydroxyde d'aluminium ou de magnésium (p. ex., Maalox), car ces substances peuvent réduire l'efficacité d'ALLEGRA-D.

- ne pas prendre avec des jus de fruits
- inhibiteurs de la monoamine oxydase (MAO)
- médicaments utilisés pour traiter la haute pression
- ne pas utiliser ALLEGRA-D avec d'autres antihistaminiques ou décongestionnants.

**Comment prendre ALLEGRA-D:**

Les caplets à libération prolongée ALLEGRA-D doivent être pris à jeun et avalés entiers, avec un verre d'eau, sans les briser ni les mastiquer.

**Dose habituelle:**

Ne pas dépasser la posologie recommandée.

**Chez l'adulte et l'enfant de 12 ans et plus :** avaler 1 caplet aux 12 heures.

Ne pas administrer aux enfants de moins de 12 ans. Les patients de 65 ans ou plus devraient consulter un médecin avant d'utiliser ALLEGRA-D.

Ne pas utiliser de façon prolongée sans avoir consulté un médecin.

**Surdosage:**

Si vous croyez avoir pris trop d'ALLEGRA-D, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même si vous ne présentez pas de symptômes.

Les signes et symptômes d'un surdosage peuvent inclure :

- étourdissements, somnolence
- sécheresse buccale
- euphorie, nervosité
- vomissements
- sensation de chaleur ou sentiment de picotement
- épilepsie ou convulsions

**Dose oubliée:**

Si vous oubliez de prendre une ou plusieurs doses, sautez la dose oubliée et prenez la dose suivante à l'heure prévue et en quantité normale. Ne prenez pas deux doses à la fois.

**Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à ALLEGRA-D?**

En prenant ALLEGRA-D, vous pourriez ressentir d'autres effets secondaires que ceux qui figurent sur cette liste. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Effets secondaires possibles:

- mal de tête

- insomnie
- nausée
- sécheresse de la bouche
- étourdissements
- uriner moins que d'habitude ou pas du tout

<b>Effets secondaires graves et mesure à prendre</b>			
Symptôme ou effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
	Si l'effet est sévère uniquement	Dans tous les cas	
<b>RARE</b> <b>Surdose :</b> confusion, étourdissements, sédation, diminution de la capacité de réaction mentale, hallucinations, tremblements ou convulsions, coma			✓
<b>Dépression respiratoire :</b> Respiration lente, superficielle ou faible			✓
<b>Réaction allergique :</b> éruption cutanée, réactions d'hypersensibilité, pouvant se caractériser par un œdème de Quincke, une anaphylaxie générale			✓
<b>Pression artérielle élevée:</b> mal de tête sévère, vision trouble, difficulté de concentration, douleur thoracique, engourdissement, épilepsie ou convulsions			✓
<b>Fréquence cardiaque rapide, lente ou irrégulière :</b> palpitations cardiaques		✓	

En cas de symptôme ou de malaise pénible non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'un malaise vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

### **Signalement des effets secondaires**

Vous pouvez contribuer à l'amélioration de l'utilisation sécuritaire des produits de santé pour les Canadiens en signalant tout effet secondaire grave ou imprévu à Santé Canada. Votre déclaration peut nous permettre d'identifier des nouveaux effets secondaires et de changer les renseignements liés à l'innocuité des produits.

#### **3 façons de signaler :**

- Faire une déclaration en ligne au MedEffet (<http://hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/index-fra.php>);
- Téléphoner au numéro sans frais 1-866-234-2345; ou
- Envoyer un formulaire de déclaration des effets secondaires du consommateur par télécopieur ou par la poste :
  - Numéro de télécopieur sans frais 1-866-678-6789
  - Adresse postale : Programme Canada Vigilance  
Santé Canada  
Indice de l'adresse : 0701E  
Ottawa (Ontario)  
K1A 0K9

Des étiquettes d'adresse prépayées et le formulaire sont disponibles au MedEffet (<http://hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/index-fra.php>).

*REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.*

### **Conservation**

Conserver les caplets entre 15 et 30 °C.

Conserver le médicament au frais et au sec dans un contenant hermétique.

Protéger de la lumière et de l'humidité.

Garder hors de la portée de et de la vue des enfants.

### **Pour en savoir davantage au sujet d'ALLEGRA-D :**

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Lisez la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements pour les patients sur les médicaments. Ce document est publié sur le site Web de Santé Canada (<http://hc-sc.gc.ca/index-fra.php>); le site Web du fabricant [www.sanofi.ca](http://www.sanofi.ca), ou téléphonant 1-800-265-7927.

Le présent dépliant a été rédigé par Sanofi Santé Grand Public Inc.

Dernière révision 17 janvier 2020