

1. Name of the medicinal product

Zyfen 180 mg Film-Coated Tablets

2. Qualitative and quantitative composition

Each film-coated tablet contains 180 mg of fexofenadine hydrochloride; which is equivalent to 168 mg of fexofenadine.

For the full list of excipients, see section 6.1

3. Pharmaceutical form

Film-coated tablet

4. Clinical particulars

4.1 Therapeutic indications

Fexofenadine hydrochloride 180 mg is indicated in adults and children 12 years and older for the relief of symptoms associated with chronic idiopathic urticaria.

4.2 Posology and method of administration

Posology

For oral use.

Adults and children over 12 years: The recommended dose of fexofenadine hydrochloride for adults is 180 mg once daily.

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients (listed in section 6.1).

Children under 12 years of age as the efficacy and safety of fexofenadine hydrochloride 180 mg has not been studied in children under 12.

4.4 Special warnings and precautions for use

Data relating to administration in the elderly and in patients with renal or hepatic insufficiency are very limited. Fexofenadine hydrochloride should be used with caution in these patients.

Patients with active heart disease should be informed that medications in the antihistamine class have been associated with adverse effects such as tachycardia and palpitations.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Fexofenadine does not undergo hepatic biotransformation. Therefore, it will not interact with other drugs through hepatic mechanisms.

Concomitant administration of fexofenadine hydrochloride with erythromycin or ketoconazole results in 2-3 times higher fexofenadine plasma concentrations. These variations resulted in no effect on the QT interval or an increase in adverse events compared to administration of the drugs alone.

Animal studies have shown that the increase in plasma levels of fexofenadine observed after co-administration of erythromycin or ketoconazole appears to be due to an increase in gastrointestinal absorption associated with a decrease in biliary excretion or of gastrointestinal secretion respectively.

No interaction between fexofenadine and omeprazole has been observed. However, administration of an antacid based on aluminum and magnesium hydroxide gels 15 minutes before taking fexofenadine hydrochloride resulted in a decrease in bioavailability, most likely through binding in the gastrointestinal tract. It is advisable to leave 2 hours between the administration of fexofenadine hydrochloride and the intake of antacids containing aluminum hydroxide and magnesium.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy

The use of fexofenadine hydrochloride in pregnant women has not been adequately studied. Limited animal studies do not indicate direct or indirect harmful effects with respect to pregnancy, embryonic/fetal development, parturition, or postnatal development. Fexofenadine hydrochloride should only be used during pregnancy if absolutely necessary.

Breastfeeding

No data is available on the passage of fexofenadine hydrochloride into human breast milk. However, when terfenadine was administered to lactating women, fexofenadine was found in human breast milk. The administration of fexofenadine hydrochloride is therefore not recommended in breastfeeding women.

Fertility

No data are available on the effects of fexofenadine hydrochloride tablets on human fertility. No signs of impaired fertility were observed in mice given fexofenadine.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

On the basis of the pharmacodynamic profile and reported adverse reactions it is unlikely that fexofenadine hydrochloride tablets will produce an effect on the ability to drive or use machines. In objective tests, fexofenadine hydrochloride has been shown to have no significant effects on central nervous system function. This means that patients may drive or perform tasks that require concentration. However, in order to identify sensitive people who have an unusual reaction to medicinal products, it is advisable to check the individual response before driving or performing complicated tasks.

4.8 Undesirable effects

The following frequency rating has been used, when applicable:

Very common $\geq 1/10$; Common $\geq 1/100$ and $< 1/10$; Uncommon $\geq 1/1,000$ and $< 1/100$; Rare $\geq 1/10,000$ and $< 1/1,000$; Very rare $< 1/10,000$ and not known (frequency cannot be estimated from the available data).

Within each frequency grouping, undesirable effects are presented in order of decreasing seriousness.

In adults, the following undesirable effects have been reported in clinical trials, with an incidence similar to that observed with placebo:

Nervous system disorders

Common: headache, drowsiness, dizziness

Gastrointestinal disorders

Common: nausea

General disorders and administration site conditions

Uncommon: fatigue

In adults, the following undesirable effects have been reported in post-marketing surveillance. The frequency with which they occur is not known (can not be estimated from available data):

Immune system disorders

hypersensitivity reactions with manifestations such as angioedema, chest tightness, dyspnoea, flushing and systemic anaphylaxis

Psychiatric disorders

insomnia, nervousness, sleep disorders or nightmares/excessive dreaming (paroniria)

Cardiac disorders:

tachycardia and, palpitations

Gastrointestinal disorders

Diarrhoea

Skin and subcutaneous tissue disorders

rash, urticaria, pruritus

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product.

4.9 Overdose

Dizziness, drowsiness, fatigue and dry mouth have been reported with overdose of fexofenadine hydrochloride. Single doses up to 800 mg and doses up to 690 mg twice daily for 1 month or 240 mg once daily for 1 year have been administered to healthy subjects without the development of clinically significant adverse reactions as compared with placebo. The maximum tolerated dose of fexofenadine hydrochloride has not been established.

5. Pharmacological properties

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Antihistamines for systemic use, ATC code: R06AX26

Mechanism of action

Fexofenadine hydrochloride is a non-sedating H1 antihistamine. Fexofenadine is a pharmacologically active metabolite of terfenadine.

Clinical efficacy and safety

Human histamine wheal and flare studies following single and twice daily doses of fexofenadine hydrochloride demonstrate that the medicinal product exhibits an antihistaminic effect beginning within one hour, achieving maximum at 6 hours and lasting 24 hours. There was no evidence of tolerance to these effects after 28 days of dosing. A positive dose-response relationship between doses of 10 mg to 130 mg taken orally was found to exist. In this model of antihistaminic activity, it was found that doses of at least 130 mg were required to achieve a consistent effect that was maintained over a 24 hour period. Maximum inhibition in skin wheal and flare areas were greater than 80%.

No significant differences in QTc intervals were observed in seasonal allergic rhinitis patients given fexofenadine hydrochloride up to 240 mg twice daily for 2 weeks when compared to placebo. Also, no significant change in QTc intervals was observed in healthy subjects given fexofenadine hydrochloride up to 60 mg twice daily for 6 months, 400 mg twice daily for 6.5 days and 240 mg once daily for 1 year, when compared to placebo. Fexofenadine at concentrations 32 times greater than the therapeutic concentration in man had no effect on the delayed rectifier K⁺ channel cloned from human heart.

Fexofenadine hydrochloride (5-10 mg/kg po) inhibited antigen induced bronchospasm in sensitised guinea pigs and inhibited histamine release at supratherapeutic concentrations (10-100 µM) from peritoneal mast cells.

5.2 Pharmacokinetic properties

Absorption

Fexofenadine hydrochloride is rapidly absorbed into the body following oral administration, with T_{max} occurring at approximately 1-3 hours post dose. The mean C_{max} value was approximately 494 ng/ml following the administration of a 180 mg dose once daily.

Distribution

Fexofenadine is 60-70% plasma protein bound.

Biotransformation and elimination

Fexofenadine undergoes negligible metabolism (hepatic or non-hepatic), as it was the only major compound identified in urine and faeces of animals and man. The plasma concentration profiles of fexofenadine follow a bi-exponential decline with a terminal elimination half-life ranging from 11 to 15 hours after multiple dosing. The single and multiple dose pharmacokinetics of fexofenadine are linear for oral doses up to 120 mg BID. A dose of 240 mg BID produced slightly greater than proportional increase (8.8%) in steady state area under the curve, indicating that fexofenadine pharmacokinetics are practically linear at these doses between 40 mg and 240 mg taken daily. The major route of elimination is believed to be via biliary excretion while up to 10% of ingested dose is excreted unchanged through the urine.

5.3 Preclinical safety data

Dogs tolerated 450 mg/kg administered twice daily for 6 months and showed no toxicity other than occasional emesis. Also, in single dose dog and rodent studies, no treatment-related gross findings were observed following necropsy.

Radiolabelled fexofenadine hydrochloride in tissue distribution studies of the rat indicated that fexofenadine did not cross the blood brain barrier.

Fexofenadine hydrochloride was found to be non-mutagenic in various in vitro and in vivo mutagenicity tests.

The carcinogenic potential of fexofenadine hydrochloride was assessed using terfenadine studies with supporting pharmacokinetic studies showing fexofenadine hydrochloride exposure (via plasma AUC values). No evidence of carcinogenicity was observed in rats and mice given terfenadine (up to 150 mg/kg/day).

In a reproductive toxicity study in mice, fexofenadine hydrochloride did not impair fertility, was not teratogenic and did not impair pre- or postnatal development.

6. Pharmaceutical particulars

6.1 List of excipients

Pregelatinized starch, micro crystalline cellulose, croscarmellose sodium, lactose, povidone, isopropyl alcohol, magnesium stearate, colloidal anhydrous silica, purified talc, crospovidone, hypromellose, titanium dioxide, macrogols, brilliant blue.

6.2 Incompatibilities

Not Applicable

6.3 Shelf life

3 years

6.4 Special precautions for storage

Store in a cool & dry place below 30°C. Protect from light.

6.5 Nature and contents of container

Blister packed as 1x 10 tablets (Alu- PVC)

6.6 Special precautions for disposal and other handling

No special requirements.

7. Marketing authorization holder

LONDON UNITED EXPORTS LTD.

Luex House, 38 Watford Way,

London NW4 3AL, England.

8. Manufacturer

Fredun Pharmaceuticals Ltd

14,15,16 Zorabian Industrial Complex

Vevoor, Palghar (E) 401 401 India

9. Date of revision of the text

December 2023

10. Prescription status

Liste I

1. Dénomination du médicament

ZYFEN 180 mg, comprimés pelliculé

2. Composition qualitative et quantitative

Chlorhydrate de fexofénadine 180 mg

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. Forme pharmaceutique

Comprimé pelliculé. Voie orale.

4. Données cliniques

4.1. Indications thérapeutiques

Traitement symptomatique du prurit au cours de l'urticaire chronique chez les adultes et les enfants de plus de 12 ans.

4.2. Posologie et mode d'administration

Voie orale.

Réservé à l'adulte et à l'enfant de plus de 12 ans: 180 mg une fois par jour

4.3. Contre-indications

Antécédent d'hypersensibilité à l'un des constituants,

Enfant de moins de 12 ans en l'absence de données d'efficacité et de sécurité.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Les données relatives à l'administration chez le sujet âgé et chez les patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique sont très limitées. Le chlorhydrate de fexofénadine doit être utilisé avec prudence chez ces patients.

Les patients atteints d'une cardiopathie évolutive doivent être informés que les médicaments de la classe des antihistaminiques ont été associés à des effets indésirables à type de tachycardie et de palpitations.

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

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

L'administration concomitante de chlorhydrate de fexofénadine avec l'érythromycine ou le kétoconazole entraîne des concentrations plasmatiques de fexofénadine 2-3 fois plus élevées. Ces variations n'ont entraîné aucun effet sur l'intervalle QT ni aucune augmentation des événements indésirables par rapport à l'administration des médicaments seuls.

Les études chez l'animal ont montré que l'augmentation des taux plasmatiques de fexofénadine observée après co-administration d'érythromycine ou de kétoconazole semble due à une augmentation de l'absorption gastro-intestinale associée à une diminution de l'excrétion biliaire ou de la sécrétion gastro-intestinale respectivement.

Aucune interaction entre la fexofénadine et l'oméprazole n'a été observée. Néanmoins, l'administration d'un anti-acide à base de gels d'hydroxyde d'aluminium et de magnésium 15 minutes avant la prise de chlorhydrate de fexofénadine a entraîné une diminution de la biodisponibilité, très vraisemblablement par liaison dans le tractus gastro-intestinal. Il est conseillé de laisser 2 heures entre l'administration de chlorhydrate de fexofénadine et la prise d'antiacide contenant de l'hydroxyde d'aluminium et du magnésium.

4.6. Grossesse et allaitement

Grossesse

L'utilisation du chlorhydrate de fexofénadine chez la femme enceinte n'a pas été adéquatement étudiée. Des études limitées menées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets néfastes directs ou indirects sur la grossesse, le développement embryonnaire/fœtal, la parturition ou le développement postnatal. Le chlorhydrate de fexofénadine ne doit être utilisé pendant la grossesse qu'en cas d'absolue nécessité.

Allaitement

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

Fertilité

Aucune donnée n'est disponible sur les effets des comprimés de chlorhydrate de fexofénadine sur la fertilité humaine. Aucun signe d'atteinte de la fertilité n'a été observé chez des souris ayant reçu de la fexofénadine.

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

D'après le profil pharmacodynamique et les événements indésirables rapportés, il est peu probable que les comprimés de chlorhydrate de fexofénadine affectent l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Fexofénadine a montré, dans des tests objectifs, qu'il n'a pas d'effets importants sur le système nerveux central. Ceci veut dire que les patients peuvent conduire ou effectuer des tâches nécessitant de la concentration. Néanmoins, afin d'identifier les sujets sensibles qui pourraient avoir une réaction inhabituelle aux médicaments, il est recommandé de contrôler la réponse individuelle avant de conduire un véhicule ou de réaliser des tâches complexes.

4.8. Effets indésirables

La classification des fréquences suivante a été utilisée, le cas échéant :

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

Pour chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité. Chez les adultes, les effets indésirables suivants ont été rapportés dans des essais cliniques avec une fréquence comparable à celle observée avec un placebo :

Affections du système nerveux

Fréquent : céphalées, somnolence, vertiges

Affections gastro-intestinales

Fréquent : nausées

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Peu fréquent : fatigue

Chez des adultes, les effets indésirables suivants ont été rapportés par la surveillance après mise sur le marché. Leur fréquence de survenue n'a pas été déterminée (elle ne peut être estimée sur la base des données disponibles) :

Affections du système immunitaire

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

Affections psychiatriques

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

Affections cardiaques

Tachycardie, palpitations

Affections gastro-intestinales

Diarrhée.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Éruption cutanée, urticaire, prurit

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament.

4.9. Surdosage

Vertiges, somnolence, fatigue et sécheresse buccale ont été rapportés en cas de surdosage de chlorhydrate de fexofénadine. Des doses uniques allant jusqu'à 800 mg, des doses allant jusqu'à 690 mg deux fois par jour pendant un mois ou des doses de 240 mg une fois par jour pendant un an ont été administrées à des sujets sains et n'ont pas entraîné l'apparition d'effets indésirables cliniquement significatifs par rapport à un placebo. La dose maximale tolérée de chlorhydrate de fexofénadine n'a pas été établie.

5. Propriétés pharmacologiques

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : antihistaminiques à usage systémique, code ATC : R06AX26.

Mécanisme d'action

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

Efficacité et sécurité clinique

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

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

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

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Le chlorhydrate de fexofénadine est rapidement absorbé dans l'organisme après une administration orale et le Tmax est atteint environ 1-3 heures après l'administration. La valeur moyenne de la Cmax était d'environ 494 ng/ml après l'administration d'une dose de 180 mg une fois par jour.

Distribution

La fixation de la fexofénadine aux protéines plasmatiques est de 60 à 70 %.

Biotransformation et élimination

Son métabolisme est négligeable (tant hépatique qu'extra-hépatique), puisqu'elle est la seule substance importante retrouvée dans l'urine et les fèces chez les animaux et chez l'Homme. Les courbes des concentrations plasmatiques de fexofénadine suivent une diminution bi-exponentielle avec une demi-vie d'élimination terminale comprise entre 11 et 15 heures après des administrations répétées. La pharmacocinétique de la fexofénadine administrée en dose unique ou à des doses multiples est linéaire pour des doses orales allant jusqu'à 120 mg deux fois par jour. Une dose de 240 mg deux fois par jour produit un accroissement un peu plus que proportionnel (8,8 %) dans l'ASC à l'état d'équilibre, indiquant que la pharmacocinétique de la fexofénadine est pratiquement linéaire aux doses quotidiennes comprises entre 40 mg et 240 mg. L'élimination se fait essentiellement par voie biliaire et jusqu'à 10 % de la dose administrée sont éliminés sous forme inchangée dans l'urine.

5.3. Données de sécurité préclinique

Des chiens ont toléré 450 mg/kg administrés deux fois par jour pendant 6 mois, sans présenter de signes de toxicité hormis quelques vomissements occasionnels. De même, aucune anomalie macroscopique attribuable au traitement n'a été observée après autopsie dans les études à dose unique chez le chien et chez le rongeur.

Des études de distribution tissulaire conduites chez le rat avec du chlorhydrate de fexofénadine radioactif ont indiqué que la fexofénadine ne traverse pas la barrière hémato-encéphalique.

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

Le potentiel cancérigène du chlorhydrate de fexofénadine a été évalué à partir d'études menées avec la terfénadine, en utilisant des études pharmacocinétiques confirmant l'exposition au chlorhydrate de fexofénadine (par les valeurs plasmatiques des aires sous la courbe (ASC)). Il n'a pas été observé de signe de cancérogénicité chez des rats et des souris traités par terfénadine (jusqu'à 150 mg/kg/jour).

Dans une étude de toxicité sur les fonctions de reproduction conduite chez la souris, le chlorhydrate de fexofénadine n'altérait pas la fertilité, n'était pas tératogène et n'altérait pas le développement pré- ou postnatal.

6. Données pharmaceutiques

6.1. Liste des excipients

Amidon prégélatinisé, cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, lactose, povidone, alcool isopropylique, stéarate de magnésium, silice colloïdale anhydre, talc purifiée, crospovidone, hypromellose, dioxyde de titane, macrogol, bleu brillant.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

Conserver dans un endroit frais et sec en dessous de 30°C à l'abri de la lumière.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

10 comprimés sous plaquettes thermoformée (Alu- PVC)

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

7. Titulaire de l'autorisation de mise sur la marche

LONDON UNITED EXPORTS LTD.

Luex House, 38 Watford Way,
London NW4 3AL, England.

8. Nom du fabricant

Fredun Pharmaceuticals Ltd

14,15,16 Zorabian Industrial Complex

Vevoor, Palghar (E) 401 401 India

9. Date de mise à jour du texte

décembre 2023

10. Conditions de prescription et de délivrance

Liste I