

Zetafex

Fexofenadina 30 mg / 5 mL

ANTI-HISTAMÍNICO PARA USO SISTÉMICO



COMPOSICIÓN: Cada cucharadita (5 mL) contiene:

Fexofenadina clorhidrato 30 mg
(equivalente a 28 mg de fexofenadina)
Excipientes c.s.p.

▪ **INFORMACIÓN CLÍNICA:**

INDICACIONES TERAPÉUTICAS:

ZETAFOX 30 mg / 5 mL Suspensión oral está indicado para el alivio de los síntomas asociados a la urticaria a partir de los 6 meses de edad y para el alivio de los síntomas asociados a la rinitis alérgica estacional a partir de los 2 años.

DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN:

Vía de administración: Oral

Dosis Pediatría

Rinitis alérgica y rinitis alérgica estacional:

- Niños de 2 a 11 años: 30 mg (5 mL) dos veces al día, cuando sea necesario.

Urticaria:

- Niños de 6 a 23 meses: 15 mg (2,5 mL) dos veces al día, cuando sea necesario.
- Niños de 2 a 11 años: 30 mg (5 mL) dos veces al día, cuando sea necesario.

Adultos y niños mayores de 12 años:

Rinitis alérgica:

- 60 mg (10 mL) dos veces al día, cuando sea necesario.

Rinitis alérgica estacional:

- 120 mg o 180 mg (20 mL o 30 mL) una vez al día, cuando sea necesario.

Urticaria:

- 180 mg (30 mL) una vez al día, cuando sea necesario.

No es necesario ajustar la dosis en ancianos o en pacientes con insuficiencia hepática o renal.

CONTRAINDICACIONES:

Contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a la fexofenadina, la terfenadina o cualquiera de sus excipientes

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES:

Uso en insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal.

Uso en insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática.

Uso en ancianos

No se requiere ajuste de dosis en ancianos.

Uso pediátrico

No se ha establecido la seguridad y eficacia en niños menores de 2 años para la rinitis alérgica y menores de 6 meses para la urticaria idiopática crónica.

ZETAFOX 30 mg / 5 mL Suspensión oral está destinado a pacientes pediátricos a partir de los 6 meses.

Efectos en las pruebas de laboratorio
Datos no disponibles

Este medicamento contiene metilparabeno por lo que puede causar reacciones alérgicas (posiblemente retrasadas).

INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN:

Dado que la fexofenadina sufre una biotransformación hepática insignificante, es poco probable que interactúe con otros fármacos a través del metabolismo hepático.

La farmacocinética de fexofenadina clorhidrato y pseudoefedrina no se altera cuando ambos fármacos se administran conjuntamente.

Se ha encontrado que la coadministración de fexofenadina con eritromicina o ketoconazol resulta en un aumento de 2 a 3 veces en el nivel de fexofenadina en plasma. Los cambios no estuvieron acompañados de ningún efecto sobre el intervalo QT y no se asociaron con ningún aumento en los eventos adversos en comparación con los medicamentos administrados solos. La fexofenadina no tuvo efecto sobre la farmacocinética de la eritromicina o el ketoconazol.

Los estudios en animales han demostrado que el aumento de los niveles plasmáticos de fexofenadina observado después de la coadministración de eritromicina o ketoconazol parece deberse a un aumento de la absorción gastrointestinal y a una disminución de la excreción biliar o la secreción gastrointestinal, respectivamente.

No se ha observado interacción entre fexofenadina y omeprazol. Sin embargo, la administración de un antiácido que contiene gel de hidróxido de aluminio y magnesio 15 minutos antes de fexofenadina clorhidrato provoca una reducción en la biodisponibilidad, muy probablemente debido a la unión en el tracto gastrointestinal. Se recomienda dejar 2 horas entre la administración de fexofenadina clorhidrato y los antiácidos que contienen hidróxido de aluminio y magnesio.

ADMINISTRACIÓN DURANTE EL EMBARAZO Y LACTANCIA:

Efectos sobre la fertilidad

En estudios de fertilidad en ratas, se observaron reducciones relacionadas con la dosis en los implantes y aumentos en las pérdidas posteriores a la implantación con dosis orales iguales o superiores a 150 mg/kg de terfenadina, respectivamente; estas dosis produjeron valores de AUC en plasma de fexofenadina que fueron iguales o superiores a tres veces el valor terapéutico humano respectivamente (basado en una dosis de 60 mg dos veces al día de fexofenadina clorhidrato).

Uso en el embarazo

Categoría B2. La toxicidad reproductiva de fexofenadina en animales se evaluó a través de la exposición a terfenadina. No se observó evidencia de teratogenicidad en estudios de reproducción en animales (ratas y conejos) cuando se administró terfenadina en dosis orales de hasta 300 mg/kg/día durante la organogénesis, lo que corresponde a niveles de exposición sistémica a fexofenadina 4 y 32 veces mayores, respectivamente, que los previstos en el uso clínico. Se produjo una disminución del peso de las crías y de la supervivencia en ratas cuando se administró terfenadina en dosis orales de 150 mg/kg/día y superiores durante el embarazo y la lactancia.

No existen estudios en mujeres embarazadas expuestas a fexofenadina sola o mediante la administración de terfenadina.

Uso en lactancia

No se recomienda la **fexofenadina** para mujeres lactantes a menos que, a criterio del médico, el beneficio potencial para la paciente supere el riesgo potencial para el bebé. No existen datos sobre el contenido de la leche humana tras la administración de fexofenadina. Sin embargo, cuando se administró terfenadina a madres lactantes, se descubrió que la fexofenadina pasaba a la leche materna humana.

Exposición de ratas a fexofenadina y terfenadina mediante la administración de terfenadina en dosis dietéticas de 150 y 300 mg/kg/día durante el embarazo y la

lactancia (que corresponde a la exposición sistémica a niveles (AUC) aproximadamente 3 y 6 veces superiores a los previstos en uso clínico) causó una disminución en el aumento de peso y la supervivencia de las crías. Se desconocen los riesgos relativos de estos efectos de terfenadina o fexofenadina. Se desconocen los efectos en cachorros expuestos a fexofenadina solo durante la lactancia.

EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD DE CONDUCIR Y USAR MAQUINARIA:

No se han reportado.

REACCIONES ADVERSAS:

Fexofenadina clorhidrato es generalmente bien tolerado. En ensayos controlados con placebo en pacientes con rinitis alérgica estacional y urticaria idiopática crónica, los eventos adversos fueron comparables en pacientes tratados con fexofenadina y con placebo. Los eventos adversos más comunes informados en los ensayos clínicos controlados fueron dolor de cabeza, fatiga, mareos o somnolencia y náuseas. No se revelaron tendencias de dosis aparentes en eventos adversos.

Los eventos que se informaron durante los ensayos controlados que involucraron a pacientes con rinitis alérgica estacional y urticaria idiopática crónica con incidencias menores al 1% y similares al placebo, y que se informaron raramente durante la vigilancia posterior a la comercialización incluyen: fatiga, insomnio, nerviosismo y trastornos del sueño o paroniria. En casos raros, se han notificado reacciones de erupción cutánea, urticaria, prurito e hipersensibilidad con manifestaciones como angioedema, opresión en el pecho, disnea, sofocos y anafilaxia sistémica.

Los eventos adversos informados en los estudios de urticaria idiopática crónica controlados con placebo fueron similares a los informados en los estudios de rinitis alérgica estacional controlados con placebo. En ensayos controlados con placebo en pacientes pediátricos con rinitis alérgica estacional (6 a 11 años de edad), los eventos adversos fueron similares a los observados en ensayos en pacientes con rinitis alérgica estacional de 12 años o más.

En ensayos clínicos controlados que involucraron a pacientes pediátricos de 6 meses a 5 años de edad, no hubo eventos adversos inesperados en pacientes tratados con clorhidrato de fexofenadina.

Al igual que con los adultos, la incidencia de eventos adversos con fexofenadina en pacientes pediátricos fue similar a la del placebo.

Notificación de sospechas de reacciones adversas: Es importante reportar las sospechas de reacciones adversas después de la autorización del medicamento. Esto permite el monitoreo continuo de la relación beneficio / riesgo del medicamento. Se pide a los profesionales de la salud reportar cualquier sospecha de reacción adversa al correo electrónico farmacovigilancia@elifarma.com o al Centro Nacional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia (CENAFyT).

SOBREDOSIS Y TRATAMIENTO:

No hay experiencia clínica con una sobredosis de fexofenadina. La dosis única máxima probada en ensayos clínicos es de 800 mg en seis sujetos sanos. En un estudio de dosis múltiples, se administraron dosis de 690 mg cada 12 horas durante 28,5 días a tres sujetos sanos y, en otro estudio con cuarenta sujetos, se administró una dosis de 400 mg cada 12 horas durante 6,5 días. No se informaron eventos adversos clínicamente significativos en estos estudios.

En caso de sobredosis, se deben emplear las medidas estándar para eliminar cualquier fármaco no absorbido. Se recomienda tratamiento sintomático y de soporte. La hemodiálisis no es un medio eficaz para eliminar la fexofenadina del plasma.

▪ **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS:**

PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS:

Grupo farmacoterapéutico: Antihistamínico para uso sistémico, código ATC: R06AX26

Mecanismo de acción

Los efectos antihistamínicos de la fexofenadina se han demostrado en sistemas animales in vitro e in vivo. La administración oral de fexofenadina a cobayos indicó que la fexofenadina antagonizaba las ronchas cutáneas inducidas por histamina de una manera dependiente de la dosis. La fexofenadina y la terfenadina antagonizaron los efectos contráctiles de la histamina en el ileon de cobayos in vitro. En este modelo, se encontró que la fexofenadina era un antagonista de la histamina más selectivo que la terfenadina.

La fexofenadina inhibió el broncoespasmo inducido por antígeno en cobayos sensibilizados y, en dosis altas (>100 veces más altas que las requeridas para la actividad antihistamínica), inhibió la liberación de histamina de los mastocitos peritoneales de la rata. En animales de laboratorio, no se observaron efectos anticolinérgicos o bloqueadores de los receptores alfa-1-adrenérgicos. Los estudios de distribución de tejidos radiomarcados en ratas indicaron que la fexofenadina no cruza la barrera hematoencefálica.

La fexofenadina no está asociada con anomalías significativas en el ECG. Los estudios han demostrado que la fexofenadina no afecta el potencial de acción ni las corrientes de los canales iónicos (IK, I_{Ca}, I_{Na}) en los miocitos de cobayos o ratas neonatales. La fexofenadina fue 583 veces menos potente que la terfenadina para bloquear un canal de potasio rectificador retardado clonado de corazón humano. Además, las dosis de fexofenadina diez veces mayores que la dosis de terfenadina que produce la prolongación de los intervalos QTC no prolongan los intervalos QTC en conejos anestesiados y perros conscientes.

Ensayos clínicos

Un estudio de dosis aguda creciente demostró actividad antihistamínica a través de la inhibición de erupciones y erupciones cutáneas en dosis que oscilan entre 40 mg y 800 mg, con una inhibición máxima que alcanza una meseta en una dosis de 130 mg. Un estudio de dosis repetidas en aumento demostró una inhibición creciente de la eritema en la piel con dosis dos veces al día que oscilaban entre 20 mg y 690 mg. Durante los estudios de dosis aguda y dosis repetidas, se observó un efecto antihistamínico en una hora, alcanzando el efecto máximo en 2 a 4 horas y con una duración mínima de 12 horas. No hubo evidencia de tolerancia a estos efectos después de 28 días de dosificación.

En estudios de rango de dosis, se demostró que el clorhidrato de fexofenadina alivia los síntomas de la rinitis alérgica estacional, reduciendo significativamente las puntuaciones totales de los síntomas (incluidas las puntuaciones de estornudos, rinorrea, picazón en la nariz, el paladar y/o la garganta, y ojos rojos, llorosos y con picazón) durante un período de tiempo prolongado. rango de dosificación de 40 mg a 240 mg dos veces al día. En un ensayo doble ciego controlado con placebo de 208 pacientes con urticaria idiopática crónica, se encontró que 180 mg y 240 mg de fexofenadina clorhidrato una vez al día durante 6 semanas redujeron significativamente las puntuaciones totales de los síntomas (número de ronchas (urticaria) y prurito).

En un estudio de eficacia clínica doble ciego, controlado con placebo, en el que participaron 821 pacientes con rinitis alérgica estacional, se descubrió que 120 mg y 180 mg de fexofenadina clorhidrato una vez al día eran significativamente superiores al placebo en el alivio de los síntomas de la rinitis alérgica estacional, incluidos estornudos, rinorrea, picor de nariz, paladar y/o garganta, picor, ojos rojos o llorosos y congestión nasal, después de 24 horas. No hubo una diferencia estadísticamente significativa en la eficacia entre las dos dosis de fexofenadina; sin embargo, la dosis de 180 mg mostró una tendencia hacia una mayor reducción en la puntuación total media de los síntomas.

En un estudio doble ciego controlado con placebo, 861 pacientes de 12 a 65 años fueron aleatorizados para recibir 120 mg de fexofenadina o 180 mg de fexofenadina o placebo, una vez al día durante un período de 2 semanas. La medida de eficacia principal fue el cambio desde el valor inicial de la puntuación total media de los

síntomas. Ambas dosis proporcionaron una mejoría significativa ($p \leq 0,05$) en los síntomas de la rinitis alérgica estacional, en comparación con el placebo. Si bien no hubo una diferencia estadísticamente significativa en la eficacia entre las dos dosis, la dosis de 180 mg mostró una tendencia hacia una mayor reducción en la puntuación total promedio de los síntomas.

En un estudio doble ciego controlado con placebo que investigó la calidad de vida, 845 pacientes de 12 a 65 años fueron aleatorizados para recibir 120 mg de fexofenadina o 180 mg de fexofenadina o placebo una vez al día durante un período de 2 semanas. Las medidas primarias de eficacia fueron el cambio desde el inicio en una puntuación de calidad de vida y en una puntuación de deterioro del trabajo/actividad. Los pacientes que recibieron una dosis de 120 mg o 180 mg informaron una mejora significativa ($p \leq 0,006$) en la puntuación general de calidad de vida y una reducción significativa ($p \leq 0,004$) en la puntuación de deterioro del trabajo/actividad, en comparación con el placebo. No se realizó ninguna comparación estadística entre los efectos de las dos dosis de fexofenadina.

La incidencia de somnolencia en ensayos clínicos controlados de rinitis alérgica estacional fue similar cuando se compararon pacientes tratados con fexofenadina y placebo. No hubo un aumento de la somnolencia relacionado con la dosis.

Los efectos de la fexofenadina sobre el intervalo QTc se han investigado en una variedad de estudios a dosis de hasta 800 mg/día. No hubo diferencias estadísticamente significativas en el intervalo QTc entre los pacientes tratados con fexofenadina y con placebo. De manera similar, no hubo diferencias estadísticamente significativas con respecto al placebo o cambios relacionados con la dosis en otros parámetros del ECG como resultado del tratamiento con fexofenadina.

Además, no se observaron cambios estadísticamente significativos en los intervalos QTc en estudios a largo plazo en sujetos sanos que recibieron fexofenadina clorhidrato 60 mg dos veces al día durante 6 meses y 240 mg una vez al día durante 12 meses, en comparación con el placebo.

Los estudios de interacción en voluntarios sanos entre fexofenadina y eritromicina o ketoconazol demostraron que, aunque el AUC plasmático de fexofenadina aumentó aproximadamente 2 - 3 veces, no hubo efectos significativos sobre el QTc medio o máximo, ni hubo efectos sobre la incidencia de eventos adversos. Aunque estos niveles plasmáticos estaban por encima de los observados con la dosis recomendada, estaban dentro del rango de niveles plasmáticos alcanzados en ensayos clínicos de rango de dosis controlada. La fexofenadina no tuvo efecto sobre la farmacocinética de la eritromicina o el ketoconazol (ver sección "Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción" para obtener más información).

En los ensayos clínicos, los pacientes de entre 12 y 16 años recibieron dosis que oscilaron entre 20 mg y 240 mg dos veces al día. Los eventos adversos fueron similares en este grupo en comparación con los pacientes mayores de 16 años.

PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS:

El clorhidrato de fexofenadina se absorbe rápidamente en el cuerpo después de la administración oral, con un $t_{\text{máx}}$ aproximadamente de 1 a 3 horas después de la dosis. Después de la administración de una dosis oral única de 60 mg a voluntarios sanos, el clorhidrato de fexofenadina se absorbió rápidamente, con una $C_{\text{máx}}$ media de 209 ng/ml. Luego de la administración de dosis orales únicas de 120 mg y 180 mg de fexofenadina clorhidrato, los valores medios de $C_{\text{máx}}$ fueron de aproximadamente 427 ng/mL y 494 ng/mL, respectivamente.

Se estimó que la biodisponibilidad absoluta después de la administración de fexofenadina clorhidrato era del 33 %. La coadministración con alimentos no tiene un efecto clínicamente significativo sobre la absorción de fexofenadina clorhidrato. La farmacocinética de dosis únicas y múltiples de fexofenadina es lineal para dosis orales de hasta 120 mg dos veces al día. Una dosis de 240 mg dos veces al día produjo un aumento ligeramente superior al proporcional (8,8 %) en el área bajo la curva en estado estacionario, lo que indica que la farmacocinética de fexofenadina es prácticamente lineal a dosis diarias entre 40 mg y 240 mg. La fexofenadina se une en un 60% a un 70% a las proteínas plasmáticas.

La fexofenadina sufre un metabolismo insignificante. Después de una dosis oral única radiomarcada de 60 mg, aproximadamente el 80 % y el 11 % de la dosis total de [¹⁴C]-fexofenadina se excretó en las heces y la orina, respectivamente.

Los perfiles de concentración plasmática versus tiempo de fexofenadina siguen una disminución biexponencial con una vida media de eliminación terminal promedio que varía de 14 a 15 horas después de dosis múltiples.

La farmacocinética de fexofenadina en pacientes con rinitis alérgica estacional es similar a la de sujetos sanos.

Los estudios indicaron que las mujeres pueden estar expuestas a niveles plasmáticos más altos que los hombres, sin embargo, no hubo indicios de ninguna diferencia en la eficacia o en la frecuencia de los eventos adversos informados. Los pacientes de edad avanzada, los pacientes con insuficiencia hepática y los pacientes con enfermedades cardíacas expuestos a fexofenadina mediante la administración de terfenadina no mostraron diferencias estadísticamente significativas en los parámetros farmacocinéticos de fexofenadina en comparación con individuos sanos. Aunque el nivel plasmático máximo y la vida media aumentaron un 68 % y un 15 % respectivamente en pacientes de edad avanzada y un 54 % y un 19 % respectivamente en pacientes con enfermedad renal, independientemente de la gravedad de la enfermedad, estos niveles se encuentran dentro del rango de niveles plasmáticos que se ha demostrado que son tolerados. en ensayos de rango de dosis a corto plazo.

La farmacocinética de fexofenadina en niños y adultos es similar, incluyendo $t_{m\acute{a}x}$, aclaramiento (corregido por el área de superficie corporal), $t_{1/2}$ y volumen de distribución, porque la fexofenadina experimenta un metabolismo insignificante, eliminándose el 80% de la dosis sin cambios en las heces. Por el contrario, otros antagonistas de los receptores H₁, que se metabolizan ampliamente en el sistema del citocromo P450 hepático, suelen tener valores de vida media más cortos en niños que en adultos.

En niños, los estudios indican que 30 o 60 mg de fexofenadina suprimen la roncha y el brote inducidos por histamina en 1 a 2 horas, y ambas dosis producen una supresión máxima media similar.

Después de la administración oral de una dosis de 30 mg de fexofenadina clorhidrato a sujetos adultos sanos, la $C_{m\acute{a}x}$ media fue de 118,0 ng/ml y se produjo aproximadamente a la hora.

DATOS PRECLÍNICOS DE SEGURIDAD:

Genotoxicidad

La fexofenadina no mostró actividad genotóxica en una serie de ensayos para mutaciones genéticas y daño cromosómico.

Carcinogenicidad

El potencial carcinogénico y la toxicidad reproductiva de fexofenadina clorhidrato se evaluaron mediante estudios de terfenadina. No se observó evidencia de carcinogenicidad cuando ratones y ratas recibieron dosis orales diarias de 50 y 150 mg/kg de terfenadina durante 18 y 24 meses, respectivamente; estas dosis dieron como resultado valores de AUC en plasma de fexofenadina que eran de dos a cuatro veces el valor terapéutico humano (basado en una dosis de 60 mg dos veces al día de fexofenadina clorhidrato).

▪ DATOS FARMACÉUTICOS:

LISTA DE EXCIPIENTES:

Sacarosa, goma xantán, ácido cítrico anhidro, citrato de sodio dihidratado, sorbitol solución no cristalizante (sorbitol al 70%), propilenglicol, edetato disódico, polisorbato 80, sucralosa, metilparabeno, propilparabeno, esencia de frambuesa, esencia de cereza, agua purificada.

INCOMPATIBILIDADES:

No se han descrito.

TIEMPO DE VIDA ÚTIL:

No utilizar **ZETAFEX 30 mg / 5 mL Suspensión oral** después de la fecha de caducidad indicada en el envase, la cual corresponde al último día del mes señalado.

PRECAUCIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN:

Mantener **ZETAFEX 30 mg / 5 mL Suspensión oral** fuera del alcance y de la vista de los niños.

Conservar a no más de 30 °C.

PRECAUCIONES ESPECIALES PARA ELIMINAR EL MEDICAMENTO NO UTILIZADO O LOS RESTOS DERIVADOS DEL MISMO:

La eliminación del medicamento no utilizado y todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo a la normativa local.

FECHA DE REVISIÓN DEL TEXTO DE LA FICHA TÉCNICA:

Agosto 2023.



Laboratorios Elifarma S.A.
Av. Separadora Industrial N° 1823 - Ate, Lima - Perú
Central: +511 4363699
www.elifarma.com