

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Fexofenadine Bluefish 180 mg kalvopäällysteinen tabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 180 mg feksofenadiinihydrokloridia, joka vastaa 168 mg:aa feksofenadiinia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen

Keltainen, kapselinmuotoinen (17 mm x 8 mm), kaksoiskupera, kalvopäällysteinen tabletti, jossa jakouurre toisella puolella.

Jakouurre on tarkoitettu tabletin puolittamiseen vain nielemisen helpottamiseksi eikä yhtä suuriin annoksiin jakamiseksi.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Fexofenadine Bluefish 180 mg on tarkoitettu aikuisten ja vähintään 12-vuotiaiden lasten kroonisen idiopaattisen urtikarian oireiden lievittämiseen.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuiset

Suosittelun annos feksofenadiinihydrokloridia aikuisille on 180 mg kerran vuorokaudessa ennen ateriaa.

Feksofenadiini on farmakologisesti aktiivinen terfenadiinin metaboliitti.

Pediatriset potilaat

- Vähintään 12-vuotiaat lapset

Suosittelun annos feksofenadiinihydrokloridia vähintään 12-vuotiaille lapsille on 180 mg kerran vuorokaudessa ennen ateriaa.

- Alle 12-vuotiaat lapset

Feksofenadiinihydrokloridin 180 mg:n vahvuuden tehoa ja turvallisuutta alle 12-vuotiaille lapsille ei ole tutkittu.

Erityisryhmät

Tutkimukset erityisille riskiryhmille (iäkkäät ihmiset, munuaisten tai maksan vajaatoimintaa sairastavat) viittaavat siihen, että annoksen sovittaminen näitä potilaita hoidettaessa ei ole tarpeen.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Kuten useimmilla uusilla lääkevalmisteilla, on käytöstä iäkkäille ihmisille ja munuaisten tai maksan vajaatoimintaa sairastaville vain vähän tietoa. Feksofenadiinihydrokloridia tulee antaa varoen näille erityisryhmille.

Potilaita, joilla on ollut tai on sydän- ja verisuonisairauksia, on varoitettava antihistamiinien lääkeryhmän haittavaikutuksista, takykardiasta ja sydämentykytyksestä (ks. kohta 4.8).

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Feksofenadiini ei metaboloitu maksassa, eikä se siten ole hepaattisten mekanismien välityksellä vuorovaikutuksessa muiden lääkevalmisteiden kanssa. Samanaikaisen feksofenadiinihydrokloridin ja erytromysiinin tai ketokonatsolin annon on havaittu johtavan 2–3-kertaisiin feksofenadiinipitoisuuksiin plasmassa. Muutoksiin ei liittynyt vaikutuksia QT-aikaan eikä haittavaikutusten lisääntymistä verrattuna lääkevalmisteiden antoon yksinään.

Eläinkokeissa on osoitettu, että feksofenadiinin pitoisuuden nousu plasmassa annettaessa feksofenadiinia samanaikaisesti erytromysiinin tai ketokonatsolin kanssa näyttää johtuvan gastrointestinaalisen imeytymisen lisääntymisestä ja joko sappeen erittymisen (samanaikaisessa käytössä erytromysiinin kanssa) tai gastrointestinaalisen erityksen vähenemisestä (samanaikaisessa käytössä ketokonatsolin kanssa).

Interaktioita feksofenadiinin ja omepratsolin välillä ei ole todettu. Kuitenkin alumiini- ja magnesiumhydroksidigeeliä sisältävien antasidien antaminen 15 minuuttia ennen feksofenadiinihydrokloridia pienensi hyötyosuutta, todennäköisesti johtuen sitoutumisesta ruoansulatuskanavassa. On suositeltavaa jättää kaksi tuntia väliä feksofenadiinihydrokloridin sekä alumiini- ja magnesiumhydroksidia sisältävien antasidien ottamisessa.

4.6 He delmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Riittävät tiedot feksofenadiinihydrokloridin käytöstä raskauden aikana puuttuvat. Vähäisten eläinkokeiden tulokset eivät viittaa siihen, että feksofenadiinilla olisi suoraa tai epäsuoraa haitallista vaikutusta raskauteen, alkion/sikiön kehitykseen, synnytykseen tai syntymän jälkeiseen kehitykseen (ks. kohta 5.3). Feksofenadiinihydrokloridia ei tule käyttää raskauden aikana, ellei se ole erityisestä syystä tarpeen.

Imetys

Tietoja äidinmaidon feksofenadiinihydrokloridipitoisuuksista feksofenadiinin nauttimisen jälkeen ei ole. Kun terfenadiinia annettiin imettäville äideille, havaittiin feksofenadiinin kulkeutuvan äidinmaitoon. Siksi feksofenadiinihydrokloridia ei suositella äideille, jotka imettävät lastaan.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Farmakodynaamisen profiilin ja raportoitujen haittavaikutusten perusteella on epätodennäköistä, että feksofenadiinihydrokloriditabletit vaikuttaisivat ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn. Objektivisissa tutkimuksissa on osoitettu, ettei feksofenadiinihydrokloridilla ole merkitseviä vaikutuksia keskushermoston toimintaan. Siksi potilaat voivat ajaa autoa tai suorittaa keskittymistä vaativia tehtäviä. Kuitenkin poikkeuksellisen herkästi lääkevalmisteisiin reagoivien henkilöiden identifioimiseksi on suositeltavaa tarkistaa yksilöllinen vaste ennen autolla ajamista tai vaikeiden

tehtävien suorittamista.

4.8 Haittavaikutukset

Seuraavia yleisyysluokkia on käytetty soveltuvin osin:

Hyvin yleinen ($\geq 1/10$); Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$); Melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); Harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); Hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$); Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Seuraavia haittavaikutuksia on raportoitu esiintyneen aikuisilla kliinisissä tutkimuksissa. Näiden haittavaikutusten esiintyvyys oli samaa luokkaa kuin lumelääkkeellä.

Hermosto:

Yleinen: päänsärky, uneliaisuus, heitehuimaus

Ruoansulatuselimistö:

Yleinen: pahoinvointi

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat:

Melko harvinainen: uupumus

Seuraavia haittavaikutuksia on raportoitu esiintyneen aikuisilla markkinoilletulon jälkeisessä seurannassa. Haittavaikutusten yleisyys on tuntematon, koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin.

Immuunijärjestelmä:

ylherkkyysoireet, jotka ilmenevät angioedeemana, puristuksena rintakehässä, hengenahdistuksena, punastumisena ja systeemisenä anafylaksiana.

Psyykkiset häiriöt:

unettomuus, hermostuneisuus, unihäiriöt tai painajaiset/lisääntynyt unennäkö (paroniria)

Sydän

takykardia, sydämentykytykset

Ruoansulatuselimistö

ripuli

Iho ja ihonalainen kudokset

ihottuma, urtikaria, kutina

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Heitehuimausta, uneliaisuutta, uupumusta ja suun kuivumista on raportoitu esiintyneen feksofenadiinihydrokloridin yliannostuksen yhteydessä. Terveille tutkittaville on annettu enintään 800 mg:n kerta-annoksia tai enintään 690 mg:n annoksia kahdesti päivässä kuukauden ajan tai 240 mg:n päivittäisiä kerta-annoksia vuoden ajan ilman kliinisesti merkitsevien haittavaikutusten kehittymistä plaseboon verrattuna. Feksofenadiinihydrokloridin suurinta siedettyä annosta ei ole määritetty.

Normaalia hoitokäytäntöä tulee harkita imeytymättömän lääkevalmisteen poistamiseksi. Oireenmukainen tukihoido on suositeltavaa. Hemodialyysi ei poista tehokkaasti feksofenadiinihydrokloridia verestä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Systemiset antihistamiinit, Muut systemiset antihistamiinit. ATC-koodi: R06AX26

Vaikutusmekanismi

Feksofenadiinihydrokloridi on ei-sedatiivinen H_1 -antihistamiini. Feksofenadiini on farmakologisesti aktiivinen terfenadiinin metaboliitti.

Kliininen teho ja turvallisuus

Ihmisillä suoritetuissa histamiinin altistuskokeissa annettaessa feksofenadiinihydrokloridia kerran ja kaksi kertaa vuorokaudessa on osoitettu, että lääkevalmisteen antihistamiinivaikutus alkaa tunnin kuluessa, ja saavuttaa maksiminsa 6 tunnin kuluttua kestäen 24 tuntia. Todisteita toleranssin kehittymisestä ei todettu 28 päivän hoidon jälkeen. Positiivinen annos-vastesuhde todettiin 10–130 mg:n suun kautta nautittujen annosten jälkeen. Tässä antihistamiiniaktiivisuuden mallissa todettiin, että vähintään 130 :n annos tarvitaan tasaisen vaikutuksen saavuttamiseksi 24 tunniksi. Maksimaalinen ihon rakkuloiden ja punoituksen estyminen oli yli 80 %.

Merkittäviä eroja QTc-ajoissa ei havaittu annettaessa feksofenadiinihydrokloridia kausiluonteista allergista nuhaa sairastaville potilaille aina annokseen 240 mg kahdesti vuorokaudessa asti kaksi viikkoa verrattuna plaseboon. Merkittäviä eroja ei myöskään havaittu QTc-ajassa annettaessa terveille henkilöille feksofenadiinihydrokloridia aina annokseen 60 mg kahdesti vuorokaudessa asti 6 kuukautta, aina annokseen 400 mg kahdesti vuorokaudessa asti 6,5 vuorokautta ja 240 mg kerran päivässä vuoden ajan, verrattuna plaseboon. 32 kertaa terapeutista pitoisuutta suurempi feksofenadiinipitoisuus ei vaikuttanut kloonattujen ihmisen sydänlihassolujen delayed rectifier -kaliumkanavan toimintaan.

Feksofenadiinihydrokloridi (5–10 mg/kg suun kautta) esti antigeenin indusoimaa bronkospasmia herkistetyillä marsuilla ja supraterapeuttisina pitoisuuksina (10–100 μ M) histamiinin vapautumisen peritoneaalisista syöttösoluista.

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

Feksofenadiinihydrokloridi imeytyy nopeasti nielemisen jälkeen: T_{max} on noin 1–3 tuntia. Keskimääräinen C_{max} -arvo oli noin 494 ng/ml annoksella 180 mg kerran vuorokaudessa.

Jakautuminen

Feksofenadiini sitoutuu plasman proteiineihin 60–70-prosenttisesti.

Biotransformaatio ja eliminaatio

Feksofenadiini metaboloituu häviävän vähän (maksassa ja sen ulkopuolella), koska se oli ainoa pääasiallinen yhdiste, joka todettiin eläinten ja ihmisten virtsasta ja ulosteesta. Plasman pitoisuusprofiilit feksofenadiinilla noudattavat biekspotentiaalista mallia eliminaation puoliintumisaajan vaihdella 11–15 tuntiin toistuvassa lääkityksessä. Feksofenadiinin oraalisen kerta-annoksen ja toistuvan annon kinetiikat ovat lineaariset aina annokseen 120 mg 2 kertaa vuorokaudessa asti. Annoksella 240 mg 2 kertaa vuorokaudessa saatiin hieman suhteellista suurempi lisäys (8,8 %) vakaan tilan AUC-arvoon. Tämä viittaa siihen, että feksofenadiinin farmakokinetiikka on käytännössä lineaarista annoksilla 40–240 mg vuorokaudessa. Pääasiallisen eliminoitumistien uskotaan olevan erittyminen sapen kautta, kun taas 10 % iin asti annoksesta erittyy muuttumattomana virtsaan.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Koirat sietivät annoksia 450 mg/kg 2 kertaa vuorokaudessa 6 kuukauden ajan eikä satunnaisen oksentelun lisäksi havaittu muuta toksisuutta. Myöskään koirilla ja jyrsijöillä suoritetuissa kerta-annostutkimuksissa ei ruumiinavauksessa todettu hoitoon liittyviä silmin havaittavia löydöksiä.

Radioisotoopilla merkattu feksofenadiinihydrokloridi osoitti kudosjakautumiskokeissa rotalla, ettei feksofenadiini läpäise veri-aivoestettä.

Feksofenadiinihydrokloridi todettiin ei-mutageeniseksi useissa *in vitro* ja *in vivo* -tutkimuksissa.

Feksofenadiinihydrokloridin karsinogeenista potentiaalia arvioitiin käyttäen terfenadiinitutkimuksia ja niitä tukevia farmakokineettisiä tutkimuksia, jotka osoittivat feksofenadiinihydrokloridialtistusta (plasman AUC-arvojen avulla). Karsinogeenisuutta ei todettu hiirillä ja rotilla suoritetuissa tutkimuksissa terfenadiinilla (aina annokseen 150 mg/kg/päivä asti).

Lisääntymistoksisuustutkimuksessa hiirillä feksofenadiinihydrokloridi ei heikentänyt fertiiliteettiä, se ei ollut teratogeeninen eikä heikentänyt pre- tai postnataalista kehitystä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin

Mikrokiteinen selluloosa

Maissitärkkelys

Kroskarmelloosinatrium

Povidoni

Magnesiumstearaatti

Kalvopäällyste

Hypromelloosi

Titaanidioksidi (E171)

Makrogoli

Keltainen rautaoksidi (E172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

2 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

PVC/PVdC/Al-läpipainopakkaukset, jotka on pakattu kartonkilaatikoihin.

Tablettien määrä pakkauksessa on 7, 10, 15, 20, 30, 50, 100 ja 200 (10x20). Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle (ja muut käsittelyohjeet)

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Bluefish Pharmaceuticals AB
P.O. Box 49013
100 28 Tukholma
Ruotsi

8. MYYNTILUVAN NUMERO

18573

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

14.7.2004/16.12.2009

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

14.09.2017