

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Fexorin 120 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 120 mg feksofenadiinihydrokloridia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen

Persikanvärinen, pitkänomainen, kaksoiskupera, kalvopäällysteinen tabletti, jonka kumpikin puoli on sileä. Mitat: 15,00 mm x 6,5 mm.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Fexorin on tarkoitettu aikuisten ja vähintään 12-vuotiaiden nuorten kausiluonteisen allergisen nuhan oireiden lievittämiseen.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuiset

Suosittelun annos feksofenadiinihydrokloridia aikuisille on 120 mg kerran vuorokaudessa ennen ateriaa.

Feksofenadiini on terfenadiinin farmakologisesti aktiivinen metaboliitti.

Pediatriset potilaat

Vähintään 12-vuotiaat nuoret

Suosittelun annos feksofenadiinihydrokloridia vähintään 12-vuotiaille nuorille on 120 mg kerran vuorokaudessa ennen ateriaa.

Alle 12-vuotiaat lapset

Feksofenadiinihydrokloridin 120 mg vahvuuden tehoa ja turvallisuutta alle 12-vuotiailla lapsilla ei ole tutkittu.

Erityisryhmät

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

Antotapa

Fexorin tabletti otetaan suun kautta.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

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

Potilaita, joilla on tai on aikaisemmin ollut sydän- ja verisuonisairauksia, on varoitettava että antihistamiineihin on lääkeaineryhmänä liittynyt haittatapahtumia, takykardiaa ja sydämentykytystä (ks. kohta 4.8).

Apuaine

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Feksofenadiini ei metaboloidu 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 sitä samanaikaisesti erytromysiinin tai ketokonatsolin kanssa näyttää johtuvan gastrointestinaalisen imeytymisen lisääntymisestä ja joko sappeen erittymisen tai vastaavasti gastrointestinaalisen erityksen vähenemisestä.

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

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Riittävät tiedot feksofenadiinihydrokloridin käytöstä raskauden aikana puuttuvat. 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 tulee käyttää raskauden aikana vain, jos sen käyttö on aivan välttämätöntä.

Imetys

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

Hedelmällisyys

Feksofenadiinihydrokloridia sisältävien tablettien vaikutuksesta ihmisen hedelmällisyyteen ei ole tutkimustietoa. Merkkejä hedelmällisyyden heikentymisestä ei todettu, kun feksofenadiinia annettiin hiirille (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Farmakodynaamisen profiilin ja raportoitujen haittatapahtumien perusteella on epätodennäköistä, että feksofenadiinihydrokloriditabletit vaikuttaisivat ajokykyyn tai koneidenkäyttökykyyn. Objektivisissa tutkimuksissa on osoitettu, ettei feksofenadiinihydrokloridilla ole merkittäviä vaikutuksia keskushermoston toimintaan. Siten potilaat voivat ajaa autoa tai suorittaa tarkkuutta vaativia tehtäviä. Kuitenkin poikkeuksellisen herkästi lääkkeeseen reagoivien henkilöiden tunnistamiseksi on suositeltavaa tarkistaa yksilöllinen vaste ennen autolla ajamista tai monimutkaisten 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 esiintyvyyttä 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

yliherkkyysoireet, jotka ilmenevät angioedeemana, puristuksena rinnassa, hengenahdistuksena, punoituksena ja systeemisenä anafylaksiana

Psyykkiset häiriöt

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

Sydän

takykardia, sydämentykytykset

Ruoansulatuselimistö
ripuli

Iho ja ihonalainen kudος
ihottuma, urtikaria, kutina

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: www.fimea.fi
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
PL 55
FI-00034 Fimea

4.9 Yliannostus

Feksofenadiinihydrokloridin yliannostuksen yhteydessä on raportoitu heitehuimausta, uneliaisuutta, uupumista ja suun kuivumista. Terveille vapaaehtoisille 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 merkittävien haittavaikutusten kehittymistä lumelääkkeeseen verrattuna. Feksofenadiinihydrokloridin suurinta siedettyä annosta ei ole määritetty.

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

Erityistä vastalääkettä ei ole.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

Vaikutusmekanismi

Feksofenadiinihydrokloridi on ei-sedatiivinen H₁-antihistamiini. Feksofenadiini on terfenadiinin farmakologisesti aktiivinen metaboliitti.

Kliininen teho ja turvallisuus

Ihmisillä suoritetuissa histamiinin altistuskokeissa annettaessa feksofenadiinihydrokloridia kerran ja kaksi kertaa vuorokaudessa on osoitettu, että lääkkeen antihistamiinivaikutus alkaa tunnin kuluessa, ja saavuttaa maksiminsa 6 tunnin kuluttua kestäen 24 tuntia. Merkkejä toleranssin kehittymisestä ei todettu 28 päivän hoidon jälkeen. Positiivinen annos-vastesuhde todettiin suun kautta nautittujen 10–130 mg:n annosten jälkeen. Tässä antihistamiini-aktiivisuuden mallissa todettiin, että vähintään 130 mg:n annos tarvitaan, jotta tasainen vaikutus saavutetaan 24 tunniksi. Maksimaalinen ihon rakkuloiden ja punoituksen estyminen oli yli 80 %. Kliinisissä kokeissa kausiluonteisen allergisen nuhan hoidossa on 120 mg annos todettu teholtaan riittävän vuorokaudeksi.

Lumelääkkeeseen verrattuna QT_c-ajoissa ei havaittu merkittäviä muutoksia annettaessa feksofenadiinihydrokloridia kausiluonteista allergista nuhaa sairastaville potilaille enintään 240 mg kahdesti vuorokaudessa kahden viikon ajan. Lumelääkkeeseen verrattuna merkittäviä eroja ei myöskään havaittu QT_c-ajassa annettaessa feksofenadiinihydrokloridia terveille koehenkilöille enintään 60 mg kahdesti vuorokaudessa 6 kuukauden ajan, 400 mg kahdesti vuorokaudessa 6,5 vuorokauden ajan ja 240 mg kerran päivässä vuoden ajan. Feksofenadiinipitoisuus, joka oli yli 32-kertainen ihmisellä käytettävään terapeuttiseen tasoon verrattuna, ei vaikuttanut ihmisen sydämestä kloonattuun viivästyneeseen palauttavaan K⁺-kanavaan.

Feksofenadiinihydrokloridi (5–10 mg/kg suun kautta) esti antigeenin indusoimaa bronkospasmia herkistetyillä marsuilla ja supratherapeuttisina pitoisuuksina (10–100 μM) 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 427 ng/ml annoksella 120 mg kerran vuorokaudessa.

Jakautuminen:

Feksofenadiini sitoutuu plasman proteiineihin 60–70-prosenttisesti.

Biotransformaatio ja eliminaatio:

Feksofenadiini metaboloituu vain vähäisessä määrin (maksassa ja sen ulkopuolella), ja se oli ainoa merkittävä yhdiste, jota todettiin eläinten ja ihmisen virtsasta ja ulosteesta. Plasman pitoisuusprofiilit feksofenadiinilla noudattavat bi-eksponentiaalista mallia eliminaation puoliintumisajan vaihdella 11–15 tuntiin toistuvassa annostelussa. Feksofenadiinin oraalisen kerta-annoksen ja toistuvan annon kinetiikat ovat lineaariset aina annokseen 120 mg kahdesti vuorokaudessa asti. Annoksella 240 mg kahdesti vuorokaudessa saatiin hieman suhteellista suurempi lisäys (8,8 %) vakaan tilan AUC-arvoon. Tämä viittaa siihen, että feksofenadiinin farmakokineetiikka on käytännössä lineaarista 40–240 mg:n päivittäisillä annoksilla. Pääasiallisen eliminoitumistien uskotaan olevan erittyminen sapen kautta, kun taas enintään 10 % annoksesta erittyy muuttumattomana virtsaan.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

Radioisotoopilla merkitty feksofenadiinihydrokloridi osoitti kudosjakautumiskokeissa rotilla, ettei feksofenadiini läpäise veri-aivoestettä.

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

Feksofenadiinihydrokloridin karsinogeenista potentiaalia arvioitiin terfenadiinitutkimuksilla, joihin liittyi farmakokineettisiä tutkimuksia (feksofenadiinihydrokloridialtistus plasman AUC-arvojen avulla). Karsinogeenisuutta ei todettu rotilla eikä hiirillä, joille annettiin terfenadiinia enintään 150 mg/kg/vrk.

Hiirillä tehdyssä lisääntymistoksisuuskokeessa feksofenadiinihydrokloridi ei heikentänyt hedelmällisyyttä, ei ollut teratogeeninen eikä haitannut 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)
Punainen 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 pakkaus koot

PVC/PVDC/Al-läpipainopakkaukset, jotka on pakattu kartonkilaatikoihin.
Pakkauksessa on 7, 10, 15, 20, 30, 50, 100 tai 200 (10x20) tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Orion Corporation
Orionintie 1
02200 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

31919

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 01.12.2014

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 25.6.2020

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

13.7.2021

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Fexorin 120 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje tablett innehåller 120 mg fexofenadinhydroklorid.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett.

Persikofärgade avlånga, bikonvexa filmdragerade tabletter släta på båda sidorna.
Storlek: 15,00 mm x 6,5 mm.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Fexorin är avsett för vuxna och ungdomar från 12 år och äldre för symtomlindring vid säsongsbunden allergisk rinit.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Vuxna

Rekommenderad dos av fexofenadinhydroklorid för vuxna är 120 mg en gång dagligen att tas före måltid.

Fexofenadin är en farmakologiskt verksamt metabolit av terfenadin.

Pediatrisk population

Ungdomar 12 år och äldre

Den rekommenderade dosen av fexofenadinhydroklorid hos ungdomar från 12 år och äldre är 120 mg en gång dagligen att tas före måltid.

Barn yngre än 12 år

Effekt och säkerhet av fexofenadinhydroklorid 120 mg hos barn under 12 år har inte studerats.

Speciella populationer

Studier på speciella riskgrupper (äldre eller patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion) visar att det ej är nödvändigt att justera dosen av fexofenadinhydroklorid för dessa patienter.

Administreringsätt

Fexorin tablett är avsedd för oral användning.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Som med de flesta nya läkemedel finns det endast begränsad klinisk erfarenhet avseende behandling av äldre och patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion. Fexofenadinhydroklorid ska användas med försiktighet till dessa patientgrupper.

Patienter med kardiovaskulär sjukdom i anamnesen eller pågående kardiovaskulär sjukdom bör varnas att antihistaminer har associerats med biverkningar i form av takykardi och palpitationer (se avsnitt 4.8).

Hjälpämne

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Fexofenadin metaboliseras ej i levern och interagerar därför inte med andra läkemedels metabolism i levern. Samtidig tillförsel av fexofenadinhydroklorid och erytromycin eller ketokonazol medförde en 2–3 faldig ökning av fexofenadinnivåerna i plasma. Förändringarna orsakade ej några effekter på QT-intervallet och var ej förenade med någon ökning av biverkningarna jämfört med om läkemedlen skulle ha givits var för sig.

Djurstudier har visat att ökningen av plasmanivåerna av fexofenadin som observerats efter samtidig tillförsel av erytromycin eller ketokonazol tycks bero på en ökad gastrointestinal absorption antingen på grund av en minskad gallutsöndring eller minskad gastrointestinal sekretion.

Ingen interaktion har observerats mellan fexofenadin och omeprazol. Tillförsel av antacidageler innehållandes aluminium- och magnesiumhydroxid 15 minuter före fexofenadinhydroklorid minskade biotillgängligheten, troligtvis på grund av bindning i gastrointestinalkanalen. Fexofenadinhydroklorid och antacida innehållande aluminium- och magnesiumhydroxid rekommenderas därför att tas med 2 timmars mellanrum.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga adekvata uppgifter om användningen av fexofenadinhydroklorid hos gravida kvinnor. Ett begränsat antal djurstudier visar inte på några direkta eller indirekta skadliga effekter med avseende på effekter på dräktighet, embryonal/fetal utveckling, födsel samt utveckling efter födseln (se avsnitt 5.3). Fexofenadinhydroklorid bör inte användas under graviditet såvida det inte anses helt nödvändigt.

Amning

Uppgift om koncentration i bröstmjolk efter administrering av fexofenadinhydroklorid saknas. När terfenadin gavs till ammande mödrar passerade emellertid fexofenadin över i bröstmjölken. Fexofenadinhydroklorid rekommenderas därför ej till ammande kvinnor.

Fertilitet

Det finns inga tillgängliga data angående fexofenadinhydroklorids effekt på fertilitet.
Det finns inga tecken på nedsatt fertilitet hos möss som fått fexofenadin (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Med utgångspunkt från den farmakodynamiska profilen samt rapporterade biverkningar är det osannolikt att fexofenadinhydrokloridtabletter påverkar förmågan att köra bil eller använda maskiner. Studier har visat att fexofenadinhydroklorid inte har någon signifikant påverkan på det centrala nervsystemets funktioner. Detta medför att patienterna kan köra bil och utföra arbete som kräver koncentration. Det rekommenderas dock att personer som är speciellt känsliga för läkemedel själva kontrollerar eventuell påverkan innan de kör bil eller utför komplicerade uppgifter.

4.8 Biverkningar

Följande frekvensindelning har använts när tillämpligt:

Mycket vanliga ($\geq 1/10$); Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$);

Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$); Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Hos vuxna har följande biverkningar rapporterats i kliniska studier, med en incidens liknande den som observerats med placebo.

Centrala och perifera nervsystemet

Vanliga: huvudvärk, dåsighet, yrsel

Magtarmkanalen

Vanliga: illamående

Allmänna symtom och symtom vid administreringsstället

Mindre vanliga: trötthet

Hos vuxna har följande biverkningar rapporterats efter marknadsföring. Frekvensen med vilken dessa biverkningar uppkommer är okänd (kan ej beräknas från tillgängliga data).

Immunsystemet

överkänslighetsreaktioner med symtom som angioödem, tryck över bröstet, dyspné, blodvallningar och systemisk anafylaxi

Psykiska störningar

sömlöshet, nervositet, sömnrubbingar eller mardrömmar/överdrivet drömmande (paroniri)

Hjärtat

takykardi, palpitationer

Magtarmkanalen

diarré

Hud och subkutan vävnad

hudutslag, urtikaria, klåda

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till (se detaljer nedan):

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Yrsel, dåsighet, trötthet och muntorrhet rapporterats vid överdoser av fexofenadinhydroklorid.

Engångsdoser upp till 800 mg och doser upp till 690 mg 2 gånger dagligen under 1 månad eller 240 mg dagligen under 1 år har givits till friska personer utan att kliniskt signifikanta biverkningar jämfört med placebo har setts. Den högsta tolererade maxdosen av fexofenadinhydroklorid är inte fastställd.

Standardåtgärder ska vidtas för att avlägsna eventuellt icke absorberat läkemedel. Symtomatisk och understödjande behandling rekommenderas. Fexofenadinhydroklorid avlägsnas ej fullständigt vid hemodialys.

Det finns ingen känd specifik antidot.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antihistaminer för systemiskt bruk, ATC-kod: R06AX26.

Verkningsmekanism

Fexofenadinhydroklorid är en icke-sedativ H₁-antihistamin. Fexofenadin är en farmakologiskt aktiv metabolit av terfenadin.

Klinisk effekt och säkerhet

Humana histaminprovokationsstudier med doseringen en eller två gånger dagligen, visar att läkemedlet har en antihistamin effekt som börjar inom en timme, uppnår maximum efter 6 timmar och kvarstår under 24 timmar. Det fanns inga tecken på tolerans av dessa effekter efter 28 dagars dosering. Det förelåg ett positivt dos-effektförhållande mellan 10–130 mg i singeldoser givna peroralt. I denna modell med antihistaminaktivitet visades att doser på minst 130 mg behövdes för att uppnå en jämn effekt som upprätthölls under en 24 timmars period. Maximal hämning av hudens provokationsområden var över 80 %. Kliniska studier på säsongsbunden allergisk rinit har visat att en dos på 120 mg ger tillräcklig effekt under 24 timmar.

Inga signifikanta skillnader i QT_c intervallen observerades vid säsongsbunden allergisk rinit hos patienter som erhöll fexofenadinhydroklorid upp till 240 mg 2 gånger dagligen under 2 veckor jämfört med placebo. Ej heller noterades några signifikanta skillnader i QT_c-intervallen hos friska frivilliga som fick fexofenadinhydroklorid upp till 60 mg 2 gånger dagligen i 6 månader, 400 mg 2 gånger dagligen i 6,5 dagar och 240 mg 1 gång dagligen i 1 år jämfört med placebo. Fexofenadin i koncentrationer 32 gånger högre än den terapeutiska koncentrationen hos människa hade ingen effekt på K⁺-kanalen klonad från humanhjärta.

Fexofenadinhydroklorid (5–10 mg/kg peroralt) hämmade antigeninducerad bronkialsjäm hos sensibiliserade marsvin samt hämmade histaminfrisättningen från peritoneala mastceller vid supratherapeutiska koncentrationer (10–100 µM).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption:

Fexofenadinhydroklorid absorberas snabbt efter peroral administrering: T_{max} är ca 1–3 timmar. Medelvärde för C_{max} var ca 427 ng/ml efter tillförel av 120 mg en gång dagligen.

Distribution:

Fexofenadin är plasmaproteinbundet till 60–70 %.

Metabolism och eliminering:

Fexofenadin metaboliseras i ringa grad (hepatiskt eller icke-hepatiskt) och var den huvudsakliga substansen som identifierades i urin och faeces hos djur och människa. Plasmakoncentrationskurvan för fexofenadin är bi-exponentiell med en terminal halveringstid på 11–15 timmar efter upprepad dosering. Farmakokinetiken för fexofenadin är linjär efter singeldoser och upprepade doser på upp till 120 mg 2 gånger dagligen. En dos på 240 mg 2 gånger dagligen gav en ökning som var något större än den proportionella ökningen (8,8 %) för ytan under kurvan vid steady state, vilket tyder på att farmakokinetiken för fexofenadin praktiskt taget är linjär vid doser på 40–240 mg dagligen. Elimineringen av fexofenadin förmodas framförallt ske via utsöndring i gallan medan upp till 10 % av intagen dos utsöndras oförändrat via urinen.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Hundar tolererade 450 mg/kg, givet 2 gånger dagligen i 6 månader och visade inga toxiska symtom annat än tillfällig kräkning. I singeldosstudier på hund och gnagare observerades inga makroskopiska behandlingsrelaterade fynd vid obduktion.

Distributionsstudier med radioaktivt märkt fexofenadinhydroklorid på råttor visade att fexofenadin ej passerar blodhjärnbarriären.

Fexofenadinhydroklorid har i olika mutagenicitetstester *in vitro* och *in vivo* visat sig vara icke-mutagent.

Karcinogeniciteten av fexofenadinhydroklorid har utvärderats i studier utförda med terfenadin med hjälp av understödjande farmakokinetiska studier som visade exponeringen för fexofenadinhydroklorid (via plasma AUC-värden). Ingen karcinogenicitet noterades hos råttor och mus som erhållit terfenadin upp till 150 mg/kg/dag.

I en reproduktionsstudie på möss försämrade inte fexofenadinhydroklorid fertiliteten, var inte teratogent och försämrade inte pre- eller postnatal utveckling.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna:

Mikrokristallin cellulosa

Majsstärkelse

Kroskarmellosnatrium

Povidon
Magnesiumstearat

Filmdragering:

Hypromellos
Titandioxid (E171)
Makrogol
Gul järnoxid (E172)
Röd järnoxid (E172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

PVC/PVDC/Al-blister förpackade i kartonger med 7, 10, 15, 20, 30, 50, 100 och 200 (som 10 x 20) tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar för destruktion.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Orion Corporation
Orionvägen 1
FI-02200 Esbo
Finland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

31919

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 1.12.2014
Datum för den senaste förnyelsen: 25.6.2020

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

13.7.2021