

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Alfexodil 180 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Jokainen tabletti sisältää 180 mg feksofenadiinihydrokloridia, joka vastaa 168 mg feksofenadiinia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1

3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti.

Keltainen, pitkänomainen, kaksoiskupera kalvopäällystetty tabletti, jossa ei merkintöjä ja jonka toisella puolella on jakouurre keskellä.

Vaikka tabletissa on jakouurre, tablettia ei saa murtaa.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Alfexodil 180 mg on tarkoitettu aikuisten ja yli 12-vuotiaiden nuorten 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

Yli 12-vuotiaat lapset

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

Alle 12-vuotiaat lapset

Feksofenadiinihydrokloridin 180 mg vahvuuden tehoa ja turvallisuutta alle 12-vuotiailla lapsilla ei ole tutkittu.

Erityisryhmät

Tutkimukset erityisille riskiryhmille (iäkkäät, munuaisten tai maksan vajaatoimintaa sairastavat) viittaavat siihen, että annoksen pienentäminen 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 ja munuaisten tai maksan vajaatoimintaa sairastaville vain vähän tietoa. Siksi feksofenadiinihydrokloridia tulee antaa varoen näille erityisryhmille.

Potilaita, joilla on ollut tai on sydän- ja verisuonisairauksia, tulee varoittaa 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 tai vastaavasti gastrointestinaalisen erityksen vähenemisestä.

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 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 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.

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 koneiden käyttökykyyn

Farmakodynaamisen profiilin ja raportoitujen haittavaikutusten perusteella on epätodennäköistä, että feksofenadiinihydrokloriditabletit vaikuttaisivat ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn. Tutkimuksissa on osoitettu, ettei feksofenadiinihydrokloriditableteilla ole merkittäviä 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).

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

Elinjärjestelmä	Haittavaikutus	Yleisyys
Hermosto	Päänsärky, uneliaisuus, heitehuimaus	Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
Ruoansulatuselimistö	Pahoinvointi	Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Uupumus	Melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)

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

Elinjärjestelmä	Haittavaikutus	Yleisyys
Immuunijärjestelmä	Yliherkkyysoireet, jotka ilmenevät angioedeemana, puristuksena rinnassa, hengenahdistuksena, punoituksena ja systeemisenä anafylaksiana	Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)
Psyykkiset häiriöt	Unettomuus, hermostuneisuus ja unihäiriöt tai painajaiset/lisääntynyt unennäkö (paroniria)	Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)
Sydän	Takykardia, sydämentykytykset	Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)
Ruoansulatuselimistö	Ripuli	Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)
Iho ja ihonalainen kudos	Ihottuma, urtikaria, kutina	Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

Epäilyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäilyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäilyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

FI-00034 Fimea

4.9 Yliannostus

Heitehuimausta, uneliaisuutta, uupumista ja suun kuivumista on raportoitu esiintyneen feksofenadiinihydrokloridin yliannostuksen yhteydessä. 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 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, ATC-koodi: R06AX26

Vaikutusmekanismi

Feksofenadiinihydrokloridi on ei-sedatiivinen H₁-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. 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 tasaisen vaikutuksen saavuttamiseksi 24 tunniksi. Maksimaalinen ihon rakkuloiden ja punoituksen estyminen oli yli 80 %.

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 sydäimestä 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 Farmakokinetiikka

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 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 puoliintumisaajan vaihdella 11–15 tuntiin toistuvassa annossa. 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 farmakokinetiikka 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 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 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 K30

Magnesiumstearaatti

Kalvopäällyste:

Hypromelloosi 2910

Titaanidioksidi (E171)

Makrogoli 400

Makrogoli 4000

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 pakkauskoost

PVC/PVDC/Alumiini-läpipo inopakkaukset, jotka on pakattu pahvipakkauksiin. Pakkauksessa 10, 30 tai 100 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
2300 Kööpenhamina S
Tanska

8. MYYNTILUVAN NUMERO

33769

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

21.12.2016

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

30.11.2017