

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Nefoxef 180 mg filmuhúðaðar töflur.

2. INNIHALDSLÝSING

Hver tafla inniheldur 180 mg af fexófenadínhydróklóríði, sem jafngildir 168 mg af fexófenadíni.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla.

Gular, flangar, tvíkúptar og filmuhúðaðar töflur; sléttar á annarri hliðinni og með deiliskoru á hinni. Deiliskoran er eingöngu til þess að hægt sé að skipta töflunni svo auðveldara sé að kyngja henni en ekki til þess að skipta henni í jafna skammta.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Gegn einkennum sem tengjast langvinnum ofsakláða (chronic idiopathic urticaria).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Fullorðnir og börn 12 ára og eldri:

Ráðlagður skammtur af fexófenadínhydróklóríði fyrir fullorðna og börn 12 ára og eldri er 180 mg einu sinni á dag, fyrir máltíð.

Fexófenadín er lyfjafræðilega virkt umbrotsefni terfenadíns.

Börn

Börn yngri en 12 ára

Verkun og öryggi fexófenadínhydróklóríðs 180 mg hjá börnum yngri en 12 ára hefur ekki verið rannsakað.

Sérstakir áhættuhópar

Rannsóknir hjá sjúklingum í sérstökum áhættuhópum (öldruðum, sjúklingum með skerta nýrna- eða lifrarstarfsemi) sýna að ekki er nauðsynlegt að breyta skömmtum fexófenadínhydróklóríðs hjá þessum hópum sjúklinga.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Eins og fyrir flest ný lyf liggja einungis fyrir takmarkaðar upplýsingar um notkun þess

hjá öldruðum og sjúklingum með skerta nýrna- eða lifrarstarfsemi.
Gæta skal varúðar við notkun fexófenadíns hjá þessum hópum sjúklinga.

Sjúklinga með sögu um eða viðvarandi hjarta- og æðasjúkdóma á að vara við því að andhistamín, sem hópur lyfja, hafa tengst aukaverkunum eins og hröðum hjartslætti og hjartsláttarónotum (sjá kafla 4.8.)

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Fexófenadínhydróklóríð er ekki umbrotið í lifur og hefur því ekki milliverkanir við önnur lyf fyrir tilstilli umbrota í lifur.

Gjöf fexófenadínhydróklóríðs með erytrómýcíni eða ketókónazóli hefur reynst tvö til þrefalda þéttni fexófenadíns í plasma. Þessum breytingum fylgdu engin áhrif á QT bilið og þær tengdust ekki neinni aukningu á aukaverkunum, samanborið við lyfin gefin sitt í hvoru lagi.

Rannsóknir á dýrum hafa sýnt að aukin þéttni fexófenadíns í plasma sem kemur fram eftir samtímis gjöf erytrómýcíns og ketókónazóls virðist vera vegna aukins frásogs í meltingarvegi og annað hvort skerðingar á útskilnaði með galli eða skertrar seytingar í meltingarvegi.

Engar milliverkanir milli fexófenadínhydróklóríðs og ómeprazóls hafa komið fram. Hins vegar veldur inntaka sýrubindandi lyfja sem innihalda ál- eða magnesíumhýdroxíð hlaup 15 mínútum fyrir inntöku fexófenadínhydróklóríðs skertu aðgengi, líklega vegna bindingar í meltingarveginum. Ráðlagt er að láta 2 klst. líða á milli inntöku fexófenadínhydróklóríðs og sýrubindandi lyfja sem innihalda ál- og magnesíumhýdroxíð.

Ofnæmispróf: Notkun fexófenadínhydróklóríðs skal hætt þremur dögum fyrir ofnæmispróf (s.s. húðpróf).

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Engin fullnægjandi gögn eru til varðandi notkun fexófenadínhydróklóríðs hjá þunguðum konum. Takmarkaðar rannsóknir á dýrum benda hvorki til beinna né óbeinna skaðlegra áhrifa hvað varðar áhrif á meðgöngu, fósturvísis-/fósturþroska, fæðingu eða þroska eftir fæðingu (sjá kafla 5.3). Ekki á að nota fexófenadínhydróklóríð á meðgöngu nema brýna nauðsyn beri til.

Brjóstgjöf

Engar upplýsingar liggja fyrir um magn í brjóstamjólk kvenna eftir gjöf fexófenadínhydróklóríðs. Hins vegar barst fexófenadín yfir í brjóstamjólk þegar terfenadín var gefið mjólkandi mæðrum. Því er konum sem hafa börn á brjósti ekki ráðlagt að taka fexófenadínhydróklóríð.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Miðað við lyfhrif lyfsins og þær aukaverkanir sem greint hefur verið frá er ólíklegt að fexófenadínhydróklóríð hafi áhrif á hæfni til aksturs eða stjórnunar véla. Í hlutlægum prófunum, reyndist fexófenadínhydróklóríð ekki hafa nein marktæk áhrif á virkni miðtaugakerfisins. Þetta þýðir að sjúklingar geta ekið og framkvæmt verkefni er krefjast einbeitingar. Hins vegar, til þess að greina einstaklinga sem eru sérlega næmir eða bregðast óvenjulega við lyfinu, er ráðlagt að kanna viðbrögð sjúklingsins við lyfinu áður en hann ekur eða framkvæmir flókin verkefni.

4.8 Aukaverkanir

Eftirtaldir tíðniflokkar eru notaðir eftir því sem við á:

Mjög algengar $\geq 1/10$; algengar $\geq 1/100$ og $< 1/10$; sjaldgæfar $\geq 1/1.000$ og $< 1/100$; mjög sjaldgæfar $\geq 1/10.000$ og $< 1/1.000$; koma örsjaldan fyrir $< 1/10.000$ og tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum).

Innan hvers tíðniflokks eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Greint hefur verið frá eftirtöldum aukaverkunum hjá fullorðnum í klínískum rannsóknum í svipaðri tíðni og komið hefur í ljós með lyfleysu:

Taugakerfi

Algengar: Höfuðverkur, syfja, sundl.

Meltingarfæri

Algengar: Ógleði.

Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað

Sjaldgæfar: Þreyta.

Greint hefur verið frá eftirtöldum aukaverkunum hjá fullorðnum eftir markaðssetningu lyfsins. Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum):

Ónæmiskerfi

Ofnæmi, sem kemur fram sem ofsabjúgur, þyngsli fyrir brjósti, andþrengsli, roði og altækt bráðaofnæmi.

Geðræn vandamál

Svefnleysi, taugaóstyrkur, svefntruflanir eða martraðir/miklar draumfarir (paroniria).

Hjarta

Hraðtaktur, hjartsláttarónot.

Meltingarfæri:

Niðurgangur.

Húð og undirhúð

Útbrot, ofsakláði, kláði.

Tíðni algengra aukaverkana hjá fexófenadíni sem fram komu í klínískum rannsóknum reyndist álíka því sem fram kom með lyfleysu.

Einnig hefur í mjög sjaldgæfum tilfellum verið tilkynnt um aukaverkanir, með tíðni $< 1\%$ og álíka við lyfleysu í samanburðarrannsóknum, í eftirliti eftir markaðssetningu.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmun

Skýrt hefur verið frá sundli, syfju, þreytu og munnþurrki við ofskömmun fexófenadínhýdróklóríðs. Börnum hafa verið gefnir allt að 60 mg skammtar tvisvar á dag í tvær vikur og heilbrigðum fullorðnum einstaklingum hafa verið gefnir stakir skammtar allt að 800 mg og skammtar allt að 690 mg tvisvar sinnum á dag í 1 mánuð eða 240 mg einu sinni á dag í 1 ár án þess að klínískt marktækar aukaverkanir komi fram, samanborið við lyfleysu. Hámarksskammtur fexófenadínhýdróklóríðs sem þolist hefur ekki verið staðfestur.

Íhuga skal staðlaðar aðferðir til að fjarlægja lyf sem ekki hefur frásogast. Mælt er með meðhöndlun einkenna og stuðningsmeðferð. Ekki er hægt að fjarlægja fexófenadínhydróklóríð úr blóði á áhrifaríkan hátt með blóðskilun.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Önnur ofnæmislyf til almennrar verkunar: R 06 A X 26

Verkunarháttur

Fexófenadín er H₁-andhistamín án róandi áhrifa. Fexófenadín er lyfjafræðilega virkt umbrotsefni terfenadíns.

Verkun og öryggi

Áreitniþróf með histamíni hjá mönnum, þar sem fexófenadín var gefið einu sinni og tvisvar á dag, sýndu fram á andhistamín áhrif sem byrja að koma fram innan 1 klst., ná hámarki eftir 6 klst. og vara a.m.k. 24 klst. Engin vísbending var um myndun þols eftir 28 daga meðferð. Jákvæð tengsl voru milli skammta og svörunar við 10 mg-130 mg skammta til inntöku. Í þessu líkani fyrir andhistamín verkun kom í ljós að a.m.k. 130 mg skammtar voru nauðsynlegir til að fá fram stöðuga verkun á 24 klst. tímabili. Hámarks hindrun á áreittu húðsvæði var yfir 80%.

Engar breytingar á QT_c bili komu fram hjá sjúklingum með árstíðabundið ofnæmiskvef, sem fengu allt að 240 mg tvisvar á dag af fexófenadínhydróklóríði í tvær vikur samanborið við þá sem fengu lyfleysu. Engar marktækar breytingar á QT_c bili komu heldur fram hjá heilbrigðum einstaklingum sem fengu fexófenadínhydróklóríð allt að 60 mg tvisvar á dag í sex mánuði, 400 mg tvisvar á dag í 6,5 daga og 240 mg einu sinni á dag í 1 ár, í samanburði við lyfleysu.

Fexófenadín hafði, í þéttni sem var 32 sinnum meiri en sem nemur lækningalegri þéttni, engin áhrif á seinkaða svörun K⁺ ganga (delayed rectifier K⁺ channel) klönuðum úr mannshjarta. Fexófenadín (5-10 mg/kg til inntöku) kom í veg fyrir berkjukrampa af völdum mótefnavaka í næmum naggrísum og hindraði histamínlosun frá mastfrumum í lífhimnu við hærri þéttni en ráðlögð er við meðferð (10-100 míkróm).

5.2 Lyfjahvörf

Frásog

Fexófenadín frásogast hratt eftir inntöku. T_{max} næst u.þ.b. 1-3 klukkustundum eftir inntöku. Meðalgildi C_{max} var u.þ.b. 494 ng/ml eftir gjöf 180 mg skammts einu sinni á dag.

Dreifing

Fexófenadín er 60-70% bundið plasmapróteinum.

Umbrot og brotthvarf

Umbrot fexófenadíns er hverfandi (í lifur eða utan lifrar), en það var eina efnið sem fannst í einhverjum mæli í þvagi og saur dýra og manna.

Plasmáþéttni fexófenadíns lækkar samkvæmt tvíveldisfalli með brotthvarfshelmingunartíma frá 11 til 15 klukkustundir við endurtekna skammta. Lyfjahvörf fexófenadíns eftir stakan skammt og eftir endurtekna skammta eru línuleg allt að 120 mg skammti tvisvar á dag. Við 240 mg skammt tvisvar á dag kom fram aðeins meira en línuleg aukning (8,8%) á AUC við stöðuga þéttni.

Þetta bendir til þess að lyfjahvörf fexófenadíns séu því sem næst línuleg við dagsskammta á milli 40 mg og 240 mg. Talið er að brotthvarf sé aðallega með gallútskilnaði en allt að 10% af gefnum skammti skilst út óbreyttur í þvagi.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Hundar þoldu 450 mg/kg gefin tvisvar á dag í sex mánuði og sýndu engin eitrunareinkenni utan stöku uppkasta. Ennfremur komu engin einkenni sem tengdust meðferðinni fram við krufningu hjá hundum og nagdýrum.

Rannsóknir á dreifingu í vefjum hjá rottum, með geislamerktu fexófenadínhydróklóríði, bentu ekki til að fexófenadín færi yfir blóð-heilaþröskuldinn.

Fexófenadínhydróklóríð reyndist ekki valda stökkbreytingum í ýmsum *in vitro* og *in vivo* stökkbreytingaprófum.

Krabbameinsvaldandi áhrif fexófenadíns voru metin með terfenadín rannsóknum ásamt rannsóknum á lyfjahvörfum sem sýndu útsetningu fexófenadíns (með plasma AUC gildum). Ekkert kom fram sem benti til krabbameinsvaldandi áhrifa á rottur og mýs sem fengu terfenadín (allt að 150 mg/kg/dag).

Í rannsókn á eiturhrifum á æxlun hjá músum, hafði fexófenadínhydróklóríð ekki skaðleg áhrif á frjósemi, olli ekki vansköpun og hafði ekki skaðleg áhrif á þroska ungvíðis fyrir eða eftir fæðingu.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni:

Sellúsi, örkristallaður
Natríumkroskarmellósi
Maíssterkja
Póvidón K30
Magnesíumsterat

Filmuhúð:

Opadry 03C52662
Hýprómellósi
Títantvíoxíð (E 171)
Makrógól 400
Makrógól 4000
Gult járnnoxíð (E 172)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

3 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

6.5 Gerð íláts og innihald

Þynnupakkningar (PVC/PVDC/ál) með 7, 10, 15, 20, 30, 50, 100, 200 og 250 töflum í hverri pakkningu.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Engin sérstök fyrirmæli.
Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Mylan AB
Box 23033
104 35 Stokkhólmur
Svíþjóð

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

IS/1/07/059/02

**9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR
MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis 24. janúar 2008.
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis 2. september 2011.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

1. febrúar 2021.