

1. LEGEMIDLETS NAVN

Altifex 180 mg filmdrasjerte tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 180 mg feksofenadinhydroklorid tilsvarende 168 mg feksofenadin.

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert.

Gulfarget avlang, bikonveks filmdrasjert tablett. Glatt på en side med en midtstilt delestrek på den andre, 17,1 mm i lengde og 8,1 mm i bredde. Delestreken er kun for å lette delingen slik at det blir enklere å svelge tablettene, og ikke for å dele den i like doser.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Altifex 180 mg er indisert til symptomlindring ved sesongrelatert allergisk rhinitt hos voksne og barn over 12 år.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Voksne

Den anbefalte dosen av feksofenadinhydroklorid til voksne er 180 mg én gang daglig før måltid.

Feksofenadin er en farmakologisk aktiv metabolitt av terfenadin.

Pediatrisk populasjon

- *Barn over 12 år*

Anbefalt dose feksofenadinhydroklorid til barn over 12 år er 180 mg én gang daglig før måltid.

- *Barn under 12 år*

Effekt og sikkerhet av feksofenadinhydroklorid 180 mg hos barn under 12 år har ennå ikke blitt fastslått.

Spesielle pasientpopulasjoner

Studier på spesielle pasientpopulasjoner (eldre eller pasienter med nedsatt nyre- eller leverfunksjon) viser at det ikke er nødvendig å justere feksofenadinhydroklorid dosen for disse pasientene.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Det er kun begrensede data når det gjelder bruk hos eldre og pasienter med nedsatt nyre- eller leverfunksjon. Feksofenadinhydroklorid bør administreres med forsiktighet til disse pasientgruppene (se pkt 4.2).

Pasienter med tidligere eller pågående kardiovaskulær sykdom bør advares om at antihistaminer som en legemiddelgruppe har vært forbundet med bivirkningene takykardi og palpitasjoner (se pkt. 4.8).

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver filmdrasjerte tablett, og er så godt som "natriumfritt".

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Feksofenadin gjennomgår ingen metabolisme i leveren og interagerer derfor ikke med andre legemidler gjennom levermekanismer.

Feksofenadin er et p-glykoprotein (P-gp) og et substrat for organisk aniontransportør-polypeptid (OATP). Samtidig bruk av feksofenadin og P-gp-hemmere eller –indusere kan påvirke eksponeringen for feksofenadin. Samtidig administrering av feksofenadinhydroklorid og P-gp hemmere, erytromycin eller ketokonazol førte til 2-3 ganger økning av feksofenadinkonsentrasjon i plasma. Forandringene førte ikke til noen effekter på QT-intervallet og ble ikke assosiert med noen økning i bivirkninger sammenlignet med legemidlene gitt hver for seg.

En klinisk legemiddelinteraksjonsstudie viste at samtidig administrering av apalutamid (en svak P-gp-induser) og en enkelt oral dose på 30 mg feksofenadin resulterte i en reduksjon i AUC for feksofenadin på 30 %.

Det er ikke observert noen interaksjoner mellom feksofenadin og omeprazol. Administrering av et antacid inneholdende aluminium og magnesiumhydroksid 15 minutter før feksofenadinhydroklorid førte derimot til nedsatt biotilgjengelighet, sannsynligvis på grunn av binding i gastrointestinalkanalen. Det anbefales at feksofenadinhydroklorid og antacider som inneholder aluminium og magnesiumhydroksid gis med 2 timers mellomrom.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det foreligger ingen adekvate data på bruk av feksofenadinhydroklorid hos gravide kvinner. Begrensede dyrestudier indikerer verken direkte eller indirekte skadelige effekter på svangerskapsforløp, embryo/føtal utvikling, fødsel eller postnatal utvikling (se 5.3). Feksofenadinhydroklorid bør ikke brukes under graviditet hvis det ikke er absolutt nødvendig.

Amming

Det foreligger ingen data vedrørende utskillelse i morsmelk etter bruk av feksofenadinhydroklorid. Når terfenadin ble brukt av ammende mødre, ble imidlertid feksofenadin funnet å gå over i morsmelken. Feksofenadin anbefales derfor ikke til ammende mødre.

Fertilitet

Det foreligger ingen data fra mennesker vedrørende påvirkning av feksofenadinhydroklorid på fertilitet. Behandling med feksofenadinhydroklorid påvirker ikke fertilitet i mus (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Med utgangspunkt i den farmakodynamiske profilen og rapporterte bivirkninger er det ikke trolig at feksofenadinhydroklorid-tabletter påvirker evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner.

Objektive tester har vist at feksofenadin ikke har noen signifikante effekter på sentralnervesystemets funksjoner. Dette medfører at pasienter kan kjøre bil og utføre arbeid som krever konsentrasjon. For å identifisere sensitive personer med en uvanlig reaksjon på legemidler, er det nødvendig å undersøke individuell respons før bilkjøring eller utføring av komplisert arbeid.

4.8 Bivirkninger

Bivirkninger er klassifisert i et organklassifiseringssystem etter følgende konvensjon:

Svært vanlige ($\geq 1/10$),

Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$),

Mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$),

Sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$),

Svært sjeldne ($\leq 1/10\ 000$) og

Ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)

Innenfor hver frekvensgruppe er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Hos voksne er følgende bivirkninger rapportert i kliniske studier, med frekvens tilsvarende som placebo:

Nevrologiske sykdommer

Vanlige Hodepine, døsighet, svimmelhet

Gastrointestinale sykdommer

Vanlige Kvalme

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet

Mindre vanlige Fatigue

Hos voksne har følgende bivirkninger blitt rapportert etter markedsføring. Frekvensen er ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Forstyrrelser i immunsystemet

Hypersensitivitetsreaksjoner med manifestasjoner som angioødem, brysttetthet, dyspné, rødme og systemisk anafylaksi.

Psykiatriske lidelser

Søvnløshet, nervøsitet, søvnforstyrrelser eller mareritt/overdreven drømming (paroniri)

Hjertesykdommer

Takykardi, palpitasjoner

Gastrointestinale sykdommer

Diaré

Hud- og underhudssykdommer

Utslett, urtikaria, pruritus

Øyesykdommer
Tåkesyn

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Svimmelhet, døsighet, utmattelse og munntørrehet har blitt rapportert ved overdose av feksofenadin. Doser opp til 60 mg to ganger daglig i to uker har vært administrert til barn, og enkelt-doser inntil 800 mg og doser inntil 690 mg to ganger daglig i en måned eller 240 mg en gang daglig i et år, ble administrert til friske frivillige uten klinisk signifikante bivirkninger sammenlignet med placebo. Maksimal tolerert dose av feksofenadin har ikke blitt bestemt.

Standardbehandling bør vurderes for å fjerne ikke-absorbert legemiddel. Symptomatisk og støttende behandling er anbefalt. Hemodialyse fjerner ikke effektivt feksofenadinhydroklorid fra blodet.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Andre antihistaminer til systemisk bruk, ATC-kode: R06 AX26

Virkningsmekanisme

Feksofenadinhydroklorid er en ikke-sederende H₁-antihistamin. Feksofenadin er en farmakologisk aktiv metabolitt av terfenadin.

Klinisk effekt og sikkerhet

Humane histaminprovokasjonsstudier med feksofenadinhydroklorid-doser én eller to ganger daglig viser at legemidlet har antihistamin effekt som begynner innen én time, når maksimum etter 6 timer og varer i 24 timer. Det var ingen tegn på toleranse av disse effektene etter 28 dagers dosering. Det var positiv doserespons med perorale doser på 10 mg til 130 mg. I denne modellen på antihistamin aktivitet ble det funnet at doser på minst 130 mg var nødvendig for å oppnå konstant effekt over en 24-timers periode. Maksimal hemning av hudblommer og flammende områder var høyere enn 80%.

Ingen forandringer i QT_c-intervaller ble observert hos pasienter med sesongrelatert allergisk rhinitt som ble behandlet med feksofenadinhydroklorid 240 mg to ganger daglig i 2 uker sammenlignet med placebo. Det ble heller ikke observert signifikante endringer i QT_c-intervallet sammenlignet med placebo hos friske frivillige som fikk inntil 60 mg feksofenadinhydroklorid to ganger daglig i seks måneder, 400 mg to ganger daglig i 6,5 dager og 240 mg én gang daglig i ett år.

Feksofenadin i konsentrasjoner 32 ganger terapeutisk konsentrasjon hos mennesker påvirket ikke spenningsavhengige K⁺-kanaler klonet fra et menneskehjerte.

Feksofenadinhydroklorid (5-10 mg/kg po) hemmet antigenindusert bronkospasme hos sensibiliserte marsvin og hemmet histaminfrisetting fra peritoneale mastceller ved supratherapeutiske konsentrasjoner (10-100 mikromol).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Feksofenadinhydroklorid blir absorbert hurtig etter peroral administrering med $T_{\max}$ ca. 1-3 timer etter dosering. Gjennomsnittlig $C_{\max}$ -verdi var ca. 494 ng/ml etter administrasjon av 180 mg én gang om dagen.

Distribusjon

Feksofenadin er 60 % til 70 % bundet til plasmaproteiner.

Biotransformasjon

Feksofenadin gjennomgår en begrenset metabolisme (hepatisk og non-hepatisk) og var den eneste vesentlige forbindelsen som ble gjenfunnet i urin og fæces hos dyr og mennesker. Profilen for plasmakonsentrasjonen av feksofenadin følger en bieksponsiell reduksjon med en terminal halveringstid på 11-15 timer etter gjentatt dosering. Feksofenadins farmakokinetikk ved enkeltdoser og gjentatt dosering er lineær for perorale doser inntil 120 mg to ganger daglig. Ved en dose på 240 mg to ganger daglig var det en litt større økning (8,8 %) enn den proporsjonale økningen på "steady state"-AUC, som kunne indikere at farmakokinetikken for feksofenadin er lineær ved daglige doser på 40-240 mg daglig.

Eliminasjon

Eliminasjonen foregår hovedsakelig ved utskillelse via gallen, mens inntil 10 % av dosen utskilles uforandret gjennom urinen.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Hunder tolererte doser på 450 mg/kg gitt to ganger daglig i 6 måneder og viste ingen toksiske symptomer utenom tilfeldig emesis. Der er heller ikke observert synlige behandlingsrelaterte funn i enkeltdosestudier i hund og gnagere etter obduksjon.

Radiomerket feksofenadinhydroklorid i vevs-distribusjonsstudier på rotter indikerte at feksofenadin ikke passerer blod-hjernebarrieren.

Feksofenadin ble funnet å være ikke-mutagent i forskjellige *in vitro* og *in vivo* tester.

Feksofenadins karsinogene potensiale ble utredet i studier med terfenadin ved bruk av farmakokinetiske tester som bestemte eksponeringen av feksofenadin (basert på AUC-verdier i plasma). Det ble ikke observert noen holdepunkter for karsinogenitet hos rotter og mus som ble gitt terfenadin (inntil 150 mg/kg/dag).

I en studie av reproduksjonstoksisitet hos mus reduserte ikke feksofenadin fertilitet, viste ikke teratogenetisitet og svekket ikke pre- eller postnatal utvikling.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpesoffer

Tablettkjerne:

Cellulose, mikrokrySTALLINISK

Krysskarmellosenatrium

Maisstivelse

Povidon

Magnesiumstearat

Drasjélag:

Hypromellose (E464)
Titandioksid (E 171)
Makrogol 400
Makrogol 4000k
Jernoksid, gul (E 172)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant

6.3 Holdbarhet

3 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Blisterbrett. PVC/PVDC/Al blister pakket i en eske.
Pakningsstørrelser: 2, 7, 10, 15, 20, 30, 50, 100 eller 200 (10 x 20) tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Orifarm Generics A/S
Energivej 15
5260 Odense S
Danmark
info@orifarm.com

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

07-4866

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 2007-09-17
Dato for siste fornyelse: 2011-07-12

10. OPPDATERINGSDATO

27.09.2023