

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Fexofenadine HCL Amarox 180 mg, filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 180 mg fexofenadinehydrochloride.

Hulpstof met bekend effect:

Elke tablet bevat 228,6 mg lactose.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet

Perzikkleurige capsulevormige filmomhulde tabletten (17,1 mm ($\pm$ 0,20 mm) x 7,6 mm), met de inscriptie '180' aan de ene kant en 'FX' aan de andere kant.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Fexofenadine HCL Amarox 180 mg is geïndiceerd voor volwassenen en kinderen van 12 jaar en ouder voor de symptomatische verlichting van chronische idiopathische urticaria.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen

De aanbevolen dosering van Fexofenadine HCL Amarox voor volwassenen is 180 mg eenmaal daags en dient voor de maaltijd ingenomen te worden.

Fexofenadine is de farmacologisch actieve metaboliet van terfenadine.

Pediatrische patiënten

- Kinderen van 12 jaar en ouder

De aanbevolen dosering van Fexofenadine HCL Amarox voor kinderen van 12 jaar en ouder is 180 mg eenmaal daags en dient te worden ingenomen voor de maaltijd.

- Kinderen jonger dan 12 jaar

De werkzaamheid en veiligheid van Fexofenadine HCL Amarox 180 mg is niet bestudeerd bij kinderen jonger dan 12 jaar.

Speciale populaties

Studies bij speciale risicogroepen (ouderen, patiënten met nier- of leverinsufficiëntie) tonen aan dat het bij deze patiënten niet nodig is om de dosis van Fexofenadine HCL Amarox aan te passen.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Zoals met de meeste nieuwe geneesmiddelen zijn er slechts beperkte gegevens beschikbaar over het gebruik bij ouderen en bij patiënten met nier- of leverinsufficiëntie. Fexofenadinehydrochloride dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij deze patiëntengroepen.

Patiënten die een cardiovasculaire aandoening hebben of hebben gehad, moeten gewaarschuwd worden dat antihistaminica als geneesmiddelencategorie in verband zijn gebracht met het optreden van de bijwerkingen tachycardie en palpitaties (zie rubriek 4.8).

Fexofenadine HCL AmaroX bevat lactose

Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Fexofenadine HCL AmaroX bevat natrium

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per filmomhulde tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Fexofenadine ondergaat geen biotransformatie door de lever en daarom zijn er geen interacties met andere geneesmiddelen die door levermechanismen worden gemetaboliseerd. Gelijktijdige toediening van fexofenadinehydrochloride met erythromycine of ketoconazol verhoogt de plasmaconcentratie van fexofenadine met een factor 2 tot 3. Deze veranderingen hadden geen invloed op het QT-interval en werden niet in verband gebracht met een toename van bijwerkingen in vergelijking met wanneer het geneesmiddel alleen gegeven werd.

Uit dierstudies blijkt dat de waargenomen verhoogde plasmaconcentratie van fexofenadine na gelijktijdige toediening met erythromycine of ketoconazol veroorzaakt lijkt te worden door een toename van de gastro-intestinale absorptie en een afname in respectievelijk de gal-excretie of gastro-intestinale secretie.

Er werden geen interacties waargenomen tussen fexofenadine en omeprazol. Echter, toediening van een antacidum dat aluminium- en magnesiumhydroxide gellen bevat 15 min voor fexofenadinehydrochloride, verlaagde de biologische beschikbaarheid, waarschijnlijk door binding in het maag-darmkanaal. Het is raadzaam 2 uur te laten tussen de inname van fexofenadinehydrochloride en antacida die aluminium- en magnesiumhydroxide bevatten.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn niet voldoende gegevens over het gebruik van fexofenadinehydrochloride bij zwangere vrouwen. Beperkte dierstudies duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten op de zwangerschap, de embryonale/foetale ontwikkeling, de bevalling of de postnatale ontwikkeling (zie rubriek 5.3). Fexofenadinehydrochloride mag niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt tenzij strikt noodzakelijk.

Borstvoeding

Er zijn geen gegevens over de samenstelling van de moedermelk na toediening van fexofenadinehydrochloride. Maar bij toediening van terfenadine aan vrouwen die borstvoeding gaven, ging fexofenadine over in de moedermelk. Daarom wordt het niet aanbevolen fexofenadinehydrochloride toe te dienen aan vrouwen die borstvoeding aan hun baby's geven.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen humane data beschikbaar over de effecten van fexofenadinehydrochloride op de vruchtbaarheid. Bij muizen die een behandeling kregen met fexofenadinehydrochloride was er geen effect op de vruchtbaarheid (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Gebaseerd op het farmacodynamische profiel en de gemelde bijwerkingen lijkt het onwaarschijnlijk dat fexofenadinehydrochloridetabletten invloed hebben op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Tijdens objectieve testen is aangetoond dat fexofenadinehydrochloride geen significante effecten heeft op het functioneren van het centraal zenuwstelsel. Dit houdt in dat patiënten mogen autorijden of taken uit mogen voeren die concentratie vereisen. Maar om gevoelige mensen die een ongewone reactie op geneesmiddelen hebben te identificeren, is het raadzaam de individuele reactie van de patiënt te controleren voorafgaand aan het rijden of het verrichten van ingewikkelde taken.

4.8 Bijwerkingen

De volgende frequentiegroepen worden gebruikt, waar van toepassing:

Zeer vaak $\geq 1/10$; vaak $\geq 1/100$ en $< 1/10$; soms $\geq 1/1.000$ en $< 1/100$; zelden $\geq 1/10.000$ en $< 1/1.000$; zeer zelden $< 1/10.000$ en niet bekend (frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Binnen elke frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Bij volwassenen zijn de volgende bijwerkingen gemeld in gecontroleerde klinische studies, waarbij de incidentie vergelijkbaar was met placebo:

Systeem/Orgaanklasse	Bijwerking	Frequentie
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn, sufheid, duizeligheid	Vaak
Maagdarmsstelselaandoeningen	Misselijkheid	Vaak
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vermoeidheid	Soms

Bij volwassenen zijn de volgende bijwerkingen gemeld in post-marketing surveillance. De frequentie waarmee deze optreden, is niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald):

Systeem/Orgaanklasse	Bijwerking
Immuunsysteemaandoeningen	Overgevoeligheidsreacties met verschijnselen zoals angio-oedeem, beklemd gevoel op de borst, dyspneu, blozen en systemische anafylaxie
Psychische stoornissen	Slapeloosheid, nervositeit, slaapstoornissen of nachtmerries/overmatig dromen (paroniria)
Hartaandoeningen	Tachycardie, palpitaties
Maagdarmsstelselaandoeningen	Diarree
Huid- en onderhuidaandoeningen	Huiduitslag, urticaria, pruritus

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Bij een overdosering van fexofenadinehydrochloride werden duizeligheid, sufheid, vermoeidheid en droge mond gerapporteerd. Eenmalige doses tot 800 mg en doseringen tot 690 mg tweemaal daags

gedurende een maand of 240 mg eenmaal daags gedurende één jaar werden toegediend aan gezonde proefpersonen zonder de ontwikkeling van klinisch significante bijwerkingen in vergelijking met placebo. De maximale dosis van fexofenadinehydrochloride die nog wordt verdragen, is niet vastgesteld.

Standaardmaatregelen om nog niet geabsorbeerd geneesmiddel te verwijderen, dienen te worden overwogen. Er wordt een symptomatische en ondersteunende behandeling aangeraden. Hemodialyse verwijdert fexofenadinehydrochloride niet effectief uit het bloed.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antihistaminica voor systemisch gebruik, ATC-code: R06A X26.

Werkingsmechanisme

Fexofenadinehydrochloride is een niet-verdovend H₁-antihistaminicum. Fexofenadine is een farmacologisch actieve metaboliet van terfenadine.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Menselijk histamine allergiestudies na een eenmaal en tweemaal daagse dosis van fexofenadinehydrochloride tonen aan dat het geneesmiddel een antihistamine effect heeft beginnende binnen een uur, en met een maximum na 6 uur dat 24 uur voortduurt. Er is geen bewijs van tolerantie voor deze effecten na 28 dagen van dosering. Er werd een positieve dosis-responsrelatie gevonden tussen doses van 10 mg tot 130 mg die oraal werden ingenomen. In dit model van antihistamine-activiteit werd gevonden dat doses van ten minste 130 mg nodig waren om een consistent effect te bereiken dat voortduurde over een 24 uur durende periode. Maximale remming in huidallergietesten waren groter dan 80%.

Er werden geen significante veranderingen van het QTc-interval waargenomen bij patiënten met seizoengebonden allergische rinitis die werden behandeld met fexofenadinehydrochloride tot een dosering van 240 mg tweemaal daags gedurende twee weken, in vergelijking met placebo. Er werden ook geen significante veranderingen van het QTc-interval waargenomen bij gezonde proefpersonen die tot 60 mg fexofenadinehydrochloride tweemaal daags kregen gedurende 6 maanden, 400 mg tweemaal daags gedurende 6,5 dag en 240 mg eenmaal daags gedurende 1 jaar, in vergelijking met placebo. Fexofenadineconcentraties die 32 maal hoger waren dan de therapeutische concentratie bij de mens, hadden geen invloed op het delayed-rectifier K⁺-kanaal dat werd gekloond uit een humaan hart.

Fexofenadinehydrochloride (5-10 mg/kg oraal) verlaagde de antigeen geïnduceerde bronchospasmen bij gesensitiseerde cavia's en remde de vrijgave histamine bij suprathérapeutische concentraties (10-100 µM) van peritoneale mestcellen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Fexofenadinehydrochloride wordt na orale toediening snel in het lichaam geabsorbeerd. De T_{max} wordt bereikt ongeveer 1-3 uur na toediening. De gemiddelde C_{max}-waarde was ongeveer 494 ng/ml na toediening van een dosering van 180 mg eenmaal daags.

Distributie

Fexofenadine bindt voor 60% tot 70% aan de plasmaeiwitten.

Biotransformatie en eliminatie

Fexofenadine wordt nauwelijks gemetaboliseerd (hepatisch of non-hepatisch) en was het enige belangrijke bestanddeel dat bij dieren en de mens werd teruggevonden in de urine en de feces. Het profiel van de plasmaconcentratie van fexofenadine volgt een bi-exponentiële daling met een

terminale halfwaardetijd van 11-15 uur na herhaalde toediening. De farmacokinetiek van eenmalige en herhaalde toediening van fexofenadine is lineair voor orale doseringen tot 120 mg tweemaal daags. Met een dosering van 240 mg tweemaal daags werd een enigszins grotere stijging waargenomen (8,8%) dan de proportionele stijging van de oppervlakte onder de curve (AUC) in evenwichtstoestand. Dat kan erop wijzen dat de farmacokinetiek van fexofenadine lineair is met doseringen tussen 40 en 240 mg per dag. De voornaamste eliminatieroute is naar alle waarschijnlijkheid via de galexcretie, terwijl tot ongeveer 10% van de opgenomen dosis onveranderd wordt uitgescheiden via de urine.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Honden verdroegen 450 mg/kg tweemaal daags toegediend gedurende 6 maanden en vertoonden geen tekenen van toxiciteit behalve incidenteel braken. Bij autopsie werden geen duidelijke, aan de behandeling gerelateerde, bevindingen waargenomen bij studies met honden en knaagdieren met een enkele dosis.

Studies van de weefseldistributie van radioactief gelabeld fexofenadinehydrochloride bij ratten hebben aangetoond dat fexofenadine niet door de bloed-hersenbarrière gaat.

Fexofenadinehydrochloride bleek niet-mutageen in verschillende in-vitro- en in-vivo mutageniciteitstests.

Het carcinogene potentieel van fexofenadinehydrochloride werd beoordeeld met behulp van terfenadinestudies met begeleidende farmacokinetische studies die de blootstelling aan fexofenadinehydrochloride aan toonden (door middel van de plasma-AUC-waarden). Er werd geen bewijs van carcinogeniciteit waargenomen bij ratten en muizen die terfenadine kregen toegediend (tot 150 mg/kg/dag).

In een studie van de reproductietoxiciteit bij muizen verstoorde fexofenadinehydrochloride de vruchtbaarheid niet, was het niet teratogeen en verstoorde het de pre- en postnatale ontwikkeling niet.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern:

Lactosemonohydraat,
LS-hydroxypropylcellulose (E 463)
Gepregelatineerd zetmeel
Colloïdaal watervrij siliciumdioxide (E551)
Microkristallijne cellulose (E460)
Natriumcroscarmellose (E468)
Magnesiumstearaat (E470b)

Filmomhulling:

Hypromellose (E464)
Povidon (E1201)
Titaniumdioxide (E171)
Rood ijzeroxide (E172)
Geel ijzeroxide (E172)
Colloïdaal watervrij siliciumdioxide (E551)
Macrogol

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Alu-PVC/PVdC, Alu/PVC/PE/ACLAR blisterverpakkingen van 10 en 30 tabletten.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Amarox Pharma B.V.
Rouboslaan 32
2252 TR Voorschoten
Nederland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Fexofenadine HCL Amarox 180 mg, filmomhulde tabletten: RVG 127015

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 11 februari 2022

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST