

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Rhinix 180 mg, filmomhulde tabletten 180 mg

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 180 mg fexofenadinehydrochloride equivalent aan 168 mg fexofenadine.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet

Gele, langwerpige, biconvexe filmomhulde tablet met afmetingen van 16,9-17,3 mm x 7,9-8,3 mm; aan een kant glad en met een centrale breukstreep op de andere kant. De breukstreep is enkel bestemd om de tablet in twee te breken om de inname te vergemakkelijken, niet om de tablet in gelijke helften te verdelen.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1. Therapeutische indicaties

Fexofenadine 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 fexofenadinehydrochloride voor volwassenen is 180 mg eenmaal daags en dient voor de maaltijd te worden ingenomen.

Fexofenadine is een farmacologische actieve metabooliet van terfenadine.

Pediatische patiënten

- Kinderen van 12 jaar en ouder

De aanbevolen dosering van fexofenadinehydrochloride 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 fexofenadinehydrochloride is niet bestudeerd bij kinderen jonger dan 12 jaar.

Specifieke populaties

Studies bij speciale risicogroepen (ouderen en patiënten met een verstoorde nier- of leverfunctie) tonen aan dat het niet nodig is om de dosis van fexofenadinehydrochloride aan te passen.

4.3. Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of 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 patiënten met nier- of leverstoornissen. 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 geneesmiddelen categorie in verband zijn gebracht met het optreden van de bijwerkingen tachycardie en palpaties (zie rubriek 4.8).

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

4.5. Interactie 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 plasmaconcentraties van fexofenadine met een factor 2 tot 3. Deze veranderingen hadden geen invloed op het QT-interval en leidden niet tot een toename van bijwerkingen in vergelijking met wanneer de geneesmiddelen alleen gegeven werden.

Uit dierstudies blijkt dat de verhoogde plasmaconcentratie van fexofenadine na gelijktijdige toediening van erythromycine en 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. Toediening van antacida, echter, die aluminium- of magnesiumhydroxide bevatten, 15 min voor fexofenadinehydrochloride, verlaagde de biologische beschikbaarheid van fexofenadine, waarschijnlijk door binding in het maag-darmkanaal. Het is raadzaam 2 uur te laten tussen de inname van fexofenadinehydrochloride en antacida die aluminium- of magnesiumhydroxide bevatten.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn niet voldoende gegevens over het gebruik van fexofenadine bij zwangere vrouwen.

Beperkt experimenteel onderzoek bij dieren duidt 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 Rhinix 180 mg invloed heeft op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te gebruiken. 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 af te wachten voor te gaan rijden of ingewikkelde taken te verrichten.

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 (op basis van de beschikbare gegevens kan de frequentie niet worden vastgesteld).

Samenvatting van de Productkenmerken

RVG 35229

Versie: februari 2020

Binnen elke frequentiegroep worden de bijwerkingen genoemd op basis van afnemende ernst.

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

Zenuwstelselaandoeningen

Vaak: hoofdpijn, slaperigheid, duizeligheid.

Maag-darmstelselaandoeningen

Vaak: nausea.

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Soms: vermoeidheid.

In 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):

Immuunsysteemaandoeningen

Overgevoeligheidsreacties met verschijnselen zoals angio-oedeem, beklemd gevoel in de borstkas, dyspneu, blozen en systemische anafylaxie.

Psychische stoornissen

Slapeloosheid, nervositeit, slaapstoornissen of nachtmerries/overmatig dromen (paroniria).

Hartaandoeningen

Tachycardie, palpitaties.

Maagdarmstelselaandoeningen

Diarree.

Huid- en onderhuidaandoeningen

Rash, 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, slaperigheid, 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 een jaar werden toegediend aan gezonde vrijwilligers 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 voldoende uit het bloed.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: andere antihistaminica voor systemisch gebruik

ATC-code: R 06 AX 26

Werkingsmechanisme

Samenvatting van de Productkenmerken

RVG 35229

Versie: februari 2020

Fexofenadinehydrochloride is een niet sedatief H₁-antihistaminum. Fexofenadine is een farmacologisch actieve metaboliet van terfenadine.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Menselijk histamine allergiestudies na een eenmaal en tweemaal daagse dosis van fexofenadinehydrochloride toonden aan dat het geneesmiddel een antihistamine effect heeft beginnende binnen een uur en met een maximum na 6 uur die 24 uur voortduurt. Er is geen bewijs van tolerantie voor deze effecten na 28 dagen van dosering. Er werd een positieve dosis-response relatie tussen doses van 10 mg tot 130 mg die oraal werden ingenomen, gevonden. 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 huid allergietesten waren groter dan 80%.

Er werden geen significante veranderingen van QT_c-intervallen waargenomen bij patiënten met seizoengebonden allergische rinitis die werden behandeld met fexofenadinehydrochloride tot een dosis van 240 mg tweemaal daags gedurende twee weken, in vergelijking met de placebo. Er werden ook geen significante veranderingen van QT_c-interval waargenomen in vergelijking met de placebo bij gezonde vrijwilligers die tot 60 mg fexofenadinehydrochloride tweemaal daags kregen gedurende 6 maanden, 400 mg tweemaal daags gedurende 6,5 dagen of 240 mg eenmaal daags gedurende 1 jaar.

Fexofenadineconcentraties die 32-maal hoger waren dan de therapeutische spiegel bij de mens, hadden geen invloed op het delayed-rectifier K_v-kanaal dat werd gekloond uit een humaan hart.

Fexofenadinehydrochloride (5-10 mg/kg oraal) verlaagde de antigeen geïndiceerde bronchospasmen bij gesensitiseerde hamsters en verlaagde de histamine release bij suprathérapeutische concentratie (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 dosis van 180 mg eenmaal daags.

Distributie

Fexofenadine bindt voor 60- 70% aan de plasmaproteïnen.

Biotransformatie en eliminatie

Fexofenadine wordt nauwelijks gemetaboliseerd (hepatisch en 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 of herhaalde toediening van fexofenadine is lineair met orale doseringen tot 120 mg tweemaal daags.

Met een dosering van 240 mg tweemaal daags werd een licht hogere stijging waargenomen (8,8%) dan de proportionele stijging van de oppervlakte onder de curve in evenwichtstoestand. Dat kan erop wijzen dat de farmacokinetiek van fexofenadine lineair is met doseringen tussen 40 mg en 240 mg per dag. Fexofenadine wordt vermoedelijk voornamelijk geëlimineerd door biliaire excretie; tot 10% van de toegediende dosis wordt in onveranderde vorm in de urine uitgescheiden.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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

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

Fexofenadinehydrochloride vertoonde geen tekenen van mutageniciteit in allerhande *in-vitro*- en *in-vivotests*.

Samenvatting van de Productkenmerken

RVG 35229

Versie: februari 2020

Het carcinogene potentieel van fexofenadine in terfenadinestudies werd onderzocht door middel van farmacokinetische tests die de blootstelling aan fexofenadinehydrochloride bepaalden (gebaseerd op de plasma-AUC-waarden). Er werden geen tekenen van carcinogeniciteit waargenomen bij ratten en muizen die werden behandeld met terfenadine (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

Kern van de tablet:

Microkristallijne cellulose

Natriumcroscarmellose

Maiszetmeel

Povidon

Magnesiumstearaat

Filmomhulling:

Hypromellose (E464)

Titaniumdioxide (E 171)

Macrogol 400

Macrogol 4000

IJzeroxide, geel (E 172)

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

Blisterverpakking. PVC/PVDC/Al-blisterverpakkingen verpakt in een kartonnen doos. 2, 7, 10, 15, 20, 30, 50, 100 of 200 (10 x 20) tabletten per verpakking.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Niet gebruikte producten of afvalmateriaal moeten worden verwijderd conform de plaatselijke vereisten.

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

Mylan Healthcare B.V.

Krijgsman 20

1186 DM Amstelveen

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 35229

Samenvatting van de Productkenmerken

RVG 35229

Versie: februari 2020

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING

Eerste verlening van de vergunning: 10 september 2007

Hernieuwing van de vergunning: 4 maart 2012

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

De laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 3, 4.4 en 4.6: 19 mei 2020.