

Telfast®

M R F

Sanofi AB

Filmdragerad tablett 180 mg

(persikofärgad, kapselformad, präglat 018 på ena sidan och ett tryckt e på den andra)

Antihistamin. H1-antagonist

Aktiv substans:

Fexofenadin

ATC-kod:

R06AX26

Läkemedel från Sanofi AB omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

FASS-text: *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

Texten är baserad på produktresumé: 2018-07-17.

Indikationer

Telfast 180 mg är avsett för vuxna och barn från 12 år och äldre för symtomlindring vid kronisk idiopatisk urtikaria.

Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt Innehåll.

Dosering

Vuxna

Rekommenderad dos av fexofenadinhydroklorid för vuxna är 180 mg en gång dagligen att tas före måltid.

Fexofenadin är en farmakologiskt verksamt metabolit av terfenadin.

Pediatrik population

- *Barn 12 år och äldre*

Den rekommenderade dosen av fexofenadinhydroklorid hos barn från 12 år och äldre är 180 mg en gång dagligen att tas före måltid.

- *Barn yngre än 12 år*

Erfarenhet av behandling med fexofenadinhydroklorid 180 mg på barn under 12 år saknas.

Speciella riskpopulationer

Studier på speciella riskgrupper (äldre eller patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion) visar att det ej är nödvändigt att justera dosen för dessa patienter.

Varningar och försiktighet

Endast begränsad klinisk erfarenhet avseende behandling av äldre och patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion föreligger.

Fexofenadinhydroklorid ska användas med försiktighet till dessa patientgrupper. Patienter med kardiovaskulär sjukdom i anamnesen eller pågående kardiovaskulär sjukdom bör varnas att antihistaminer har associerats med biverkningar i form av takykardi och palpitationer (se avsnitt Biverkningar).

Interaktioner

Fexofenadin metaboliseras ej i levern och interagerar därför inte med andra läkemedels metabolism i levern.

Samtidig tillförsel av fexofenadinhydroklorid och erytromycin eller ketokonazol medförde en 2-3 faldig ökning av fexofenadinnivåerna i plasma. Förändringarna orsakade ej några effekter på QT-intervallet och var ej förenade med någon ökning av biverkningarna jämfört med om läkemedlen skulle ha givits var för sig.

Djurstudier har visat att ökningen av plasmanivåerna av fexofenadin som observerats efter samtidig tillförsel av erytromycin eller ketokenazol tycks bero på en ökad gastrointestinal absorption antingen på grund av en minskad gall utsöndring eller minskad gastrointestinal sekretion.

Ingen interaktion har observerats mellan fexofenadin och omeprazol.

Tillförsel av antacidageler innehållandes aluminium- och magnesiumhydroxid 15 minuter före fexofenadinhydroklorid minskade biotillgängligheten, troligtvis på grund av bindning i gastrointestinalkanalen. Fexofenadinhydroklorid och antacida innehållande aluminium- och magnesiumhydroxid rekommenderas därför att tas med 2 timmars mellanrum.

Graviditet

Kategori B:2.

Det finns inga adekvata uppgifter om användningen av fexofenadinhydroklorid hos gravida kvinnor. Ett begränsat antal djurstudier visar inte på några direkta eller indirekta skadliga effekter med avseende på effekter på dräktighet, embryonal/fetal utveckling, födsel samt utveckling efter födseln (se avsnitt Prekliniska uppgifter). Fexofenadinhydroklorid bör inte användas under graviditet såvida det inte anses helt nödvändigt.

Amning

Grupp IVb.

Uppgift om koncentration i bröstmjolk efter administrering av fexofenadinhydroklorid saknas. När terfenadin gavs till ammande mödrar passerade emellertid fexofenadin över i bröstmjölken. Fexofenadinhydroklorid rekommenderas därför ej till ammande kvinnor.

Fertilitet

Inga data angående effekten på människa vad gäller fertilitet finns tillgänglig för fexofenadinhydroklorid. Hos möss sågs ingen påverkan på fertiliteten vid behandling med fexofenadinhydroklorid (se avsnitt Prekliniska uppgifter).

Trafik

Med utgångspunkt från den farmakodynamiska profilen samt rapporterade biverkningar är det osannolikt att fexofenadinhydrokloridtablett påverkar förmågan att köra bil eller använda maskiner. Studier har visat att Telfast inte har någon signifikant påverkan på det centrala nervsystemets funktioner. Detta medför att patienterna kan köra bil och utföra arbete som kräver koncentration. Det rekommenderas dock att personer som är speciellt känsliga för läkemedel själva kontrollerar eventuell påverkan innan de kör bil eller utför komplicerade uppgifter.

Biverkningar

Följande frekvensindelning har används när tillämpligt, Mycket vanliga: $\geq 1/10$; Vanliga: $\geq 1/100$, $< 1/10$; Mindre vanliga: $\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$; Sällsynta $\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$; Mycket sällsynta; $< 1/10\ 000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Hos vuxna har följande biverkningar rapporterats i kliniska studier, med en incidens liknande den som observerats med placebo.

Centrala och perifera nervsystemet

Vanliga: huvudvärk, dåsighet, yrsel.

Magtarmkanalen

Vanliga: illamående

Allmänna symtom och symtom vid administreringsstället

Mindre vanliga: trötthet

Hos vuxna har följande biverkningar rapporterats efter marknadsföring. Frekvensen med vilken dessa biverkningar uppkommer är okänd (kan ej beräknas från tillgängliga data):

Immunsystemet

Överkänslighetsreaktioner med symtom som angioödem, tryck över bröstet, dyspné, blodvallningar och systemisk anafylaxi

Psykiska störningar

sömnlöshet, nervositet, sömnrubbningar eller mardrömmar/överdrivet drömmande (paroniri).

Hjärtat

takykardi, palpitationer

Magtarmkanalen

diarré

Hud och subkutan vävnad

hudutslag, urtikaria, klåda

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se. Postadress

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Överdoser

Yrsel, dåsighet, trötthet och muntorrhet rapporterats vid överdoser av fexofenadinhydroklorid. Engångsdoser upp till 800 mg och doser upp till 690 mg 2 gånger dagligen under 1 månad eller 240 mg dagligen under 1 år har givits till friska personer utan att kliniskt signifikanta biverkningar jämfört med placebo har setts.

Den högsta tolererade maxdosen av fexofenadinhydroklorid är inte fastställd.

Standardåtgärder ska vidtas för att avlägsna eventuellt icke absorberat läkemedel.

Symtomatisk och understödjande behandling rekommenderas.

Fexofenadinhydroklorid avlägsnas ej fullständigt vid hemodialys.

Farmakodynamik

Verkningsmekanism

Fexofenadinhydroklorid är en icke-sedativ H_1 -antihistamin.

Fexofenadin är en farmakologiskt aktiv metabolit av terfenadin.

Klinisk effekt och säkerhet

Humana histaminprovokationsstudier med doseringen en eller två gånger dagligen, visar att läkemedlet har en antihistamin effekt som börjar inom en timme, uppnår maximum efter 6 timmar och kvarstår under 24 timmar. Det fanns inga tecken på tolerans av dessa effekter efter 28 dagars dosering. Det förelåg ett positivt dos-effektförhållande mellan 10-130 mg i singeldoser givna peroralt. I denna modell med antihistaminaktivitet visades att doser på minst 130 mg behövdes för att uppnå en jämn effekt som upprätthölls under en 24 timmars period. Maximal hämning av hudens provokationsområden var över 80 %.

Inga signifikanta skillnader i QT_c intervallen observerades vid säsongsbunden allergisk rinit hos patienter som erhöll fexofenadinhydroklorid upp till 240 mg 2 gånger dagligen under 2 veckor jämfört med placebo. Ej heller noterades några signifikanta skillnader i QT_c -intervallen hos friska frivilliga som fick fexofenadinhydroklorid upp till 60 mg 2 gånger dagligen i 6 månader, 400 mg 2 gånger dagligen i 6,5 dagar och 240 mg 1 gång dagligen i 1 år jämfört med placebo. Fexofenadin i

koncentrationer 32 gånger högre än den terapeutiska koncentrationen hos människa hade ingen effekt på K⁺ kanalen klonad från humanhjärta.

Fexofenadinhydroklorid (5-10 mg/kg peroralt) hämmade antigeninducerad bronkialsjasm hos sensibiliserade marsvin samt hämmade histaminfrisättningen från peritoneala mastceller vid supratherapeutiska koncentrationer (10-100 mikrom).

Farmakokinetik

Absorption

Fexofenadinhydroklorid absorberas snabbt efter peroral administrering med T_{max} ca 1 - 3 timmar efter dosering.

Medelvärdet för C_{max} var ca 494 ng/ml efter tillförsel av 180 mg en gång dagligen.

Distribution

Fexofenadin är plasmaproteinbundet till 60-70 %.

Biotransformation och eliminering

Fexofenadin metaboliseras i ringa grad (hepatiskt eller icke-hepatiskt) och var den huvudsakliga substansen som identifierades i urin och faeces hos djur och människa.

Plasmakoncentrationskurvan för fexofenadin är bi-exponentiell med en terminal halveringstid på 11 - 15 timmar efter upprepad dosering. Farmakokinetiken för fexofenadin är linjär efter singeldoser och upprepade doser på upp till 120 mg 2 gånger dagligen. En dos på 240 mg 2 gånger dagligen gav en ökning som var något större än den proportionella ökningen (8,8 %) för ytan under kurvan vid steady state, vilket tyder på att farmakokinetiken för fexofenadin praktiskt taget är linjär vid doser på 40-240 mg

dagligen. Eliminationen av fexofenadin förmodas framförallt ske via utsöndring i gallan medan upp till 10 % av intagen dos utsöndras oförändrat via urinen.

Prekliniska uppgifter

Hundar tolererade 450 mg/kg, givet 2 gånger dagligen i 6 månader och visade inga toxiska symtom annat än tillfällig kräkning. I singeldosstudier på hund och gnagare observerades inga makroskopiska behandlingsrelaterade fynd vid obduktion.

Distributionsstudier med radioaktivt märkt fexofenadinhydroklorid på råtta visade att fexofenadin ej passerar blodhjärnbarriären.

Fexofenadinhydroklorid har i olika mutagenicitetstester *in vitro* och *in vivo* visat sig vara icke-mutagent.

Karcinogeniciteten av fexofenadinhydroklorid har utvärderats i studier utförda med terfenadin med hjälp av understödjande farmakokinetiska studier som visade exponeringen för fexofenadinhydroklorid (via AUC-värden). Ingen karcinogenicitet noterades hos råtta och mus som erhållit terfenadin (upp till 150 mg/kg/dag).

Hos mus påverkades inte fertiliteten eller den pre-postnatala utvecklingen negativt av fexofenadinhydroklorid.

Fexofenadinhydroklorid var inte teratogent i mus.

Innehåll

Varje tablett innehåller 180 mg fexofenadinhydroklorid vilket motsvarar 168 mg fexofenadin. *Tablettkärna:* mikrokristallin cellulosa, pregelatiniserad majsstärkelse, kroskarmellosnatrium,

magnesiumstearat. *Filmdragering*: hypromellos, povidon, titandioxid (E171), vattenfri kolloidal kiseldioxid, makrogol 400, järnoxid (E172).

Miljöpåverkan

Fexofenadin

Miljörisk: Användning av fexofenadin har bedömts medföra försumbar risk för miljöpåverkan.

Nedbrytning: Fexofenadin är potentiellt persistent.

Bioackumulering: Fexofenadin har låg potential att bioackumuleras.

Detaljerad miljöinformation

Environmental Risk Classification

Predicted Environmental Concentration (PEC)

PEC is calculated according to the following formula:

$$PEC (\mu\text{g/l}) = (A \cdot 10^9 \cdot (100 - R)) / (365 \cdot P \cdot V \cdot D \cdot 100) = 1.5 \cdot 10^{-6} \cdot A \cdot (100 - R)$$

$$PEC = 0.12 \mu\text{g/l}$$

Where:

A = 827.7423 kg (total sold amount API in Sweden year 2015, data from IMS Health)

R = 0% removal rate (due to loss by adsorption to sludge particles, by volatilization, hydrolysis or biodegradation)

P = number of inhabitants in Sweden = $9 \cdot 10^6$

V (L/day) = volume of wastewater per capita and day = 200 (ECHA)

default) (Ref I).

D = factor of dilution of waste water by surface water flow = 10
(ECHA default) (Ref I).

Predicted No Effect Concentration (PNEC)

Ecotoxicological studies

Algae (Desmodesmus subspicatus):

EC₅₀ 72 h (biomass): >200 000 µg/L

NOEC: 25 000 µg/L

(Protocol: OECD 201)

(Ref II)

Crustacean (Daphnia magna):

Acute toxicity:

EC₅₀ 48 h (immobilization): 780 000 µg/L

(Protocol: FDA 4.08/OECD 202)

(Ref III)

Fish (Lepomis macrochirus):

Acute toxicity:

LC₅₀ 96 h (mortality): >940 000 µg/l

(Protocol: FDA 4.11/OECD 203)

(Ref IV)

Other ecotoxicity data:

PNEC=200 µg/L

The PNEC ($\mu\text{g/L}$) = lowest $\text{EC}_{50}/1000$, was calculated using results from the most sensitive toxicity endpoint and an assessment factor of 1000 (At least one short-term L(E)C_{50} from each of three trophic levels of the base set), to add a safety margin to the toxicity endpoint. The most sensitive species was *Desmodesmus subspicatus* for which the EC_{50} 72 h was $> 200\,000\ \mu\text{g/l}$.

Environmental Risk Classification (PEC/PNEC ratio)

$$\text{PEC/PNEC} = 0.12/200 = 0.0006$$

$\text{PEC/PNEC} \leq 0.1$ which justifies the phrase "*Use of fexofenadin has been considered to result in insignificant environmental risk*".

Degradation

Biotic degradation

Ready biodegradation:

Test showed 0% degradation in 28 days (FDA 3.11/OECD 301)
(Ref V)

Justification of chosen degradation phase:

Fexofenadin fails to pass the criteria for ready biodegradability which justifies the phrase "*Fexofenadin is potentially persistent*".

Bioaccumulation

Partitioning coefficient:

Fexofenadin has low potential for bioaccumulation, as indicated by a $\log K_{ow}$ of 0.3 at pH 7 (Test method 1552B).

Description of the method: this protocol is based on a high performance liquid chromatography (HPCL) method. The solutions were prepared according to a ratio of octanol/water 5:1 at 11 different pHs (ranging from 2 to 12). System suitability test was performed to ensure that the chromatographic system was suitable for Fexofenadin assay. After defining the standard curve, samples were run in triplicate and the median area was used to calculate the substance concentration.

(Ref VI)

Excretion (metabolism)

The substance is excreted as 80% as parent compound and only a small fraction as metabolites (Ref VII). Metabolites identified are methyl ester metabolite and inactive metabolite (azacyclonol). The pharmacological activity of the metabolites is not known.

References

- I. ECHA, European Chemicals Agency, 2008 Guidance on information requirements and chemical safety assessment.
- II. Sanofi, internal report: Growth inhibition test with freshwater algae (*Desmodesmus subspicatus*). OECD 201. Report # PT02-0046. November 2002.
- III. Sanofi, internal report: Acute toxicity of MDL 16,455A to *Daphnia magna*. FDA 4.08. Report # 42115. December 1995.
- IV. Sanofi, internal report: Static acute toxicity of MDL 16,455A to bluegill (*Lepomis macrochirus*). FDA 4.11. Report # 42116. April 1995.
- V. Sanofi, internal report: Aerobic biodegradation of 14C-MDL 16,455A in water. FDA 3.11. Report # 42129. May 1995.

- VI. Sanofi, internal report (NDA20-625): Partitioning profile of MDL 16.455A in n-octanol/water. Test Method 1552B. Report #S3-V1.11-P65. April 1993.
- VII. PubChem, online consultation, February 2014:
<http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/summary/summary.cgi?cid=334>

Förpackningsinformation

Filmdragerad tablett 180 mg (persikofärgad, kapselformad,präglat 018 på ena sidan och ett tryckt e på den andra)

100 tablett(er) blister, 451:47, F

30 tablett(er) blister, *tillhandahålls för närvarande ej*