

*Дахин хянасан: 2024 оны 5-р сар (2 дахь хувилбар)
Дахин хянасан: 2013 оны 8-р сар (1 дэх хувилбар)

хучууЯпон Улсын Барааны стандарт ангилал №
87449

Харшлын өвчний эмчилгээний бэлдмэл

Япон Фармакопей

Фексофенадин гидрохлорид шахмал

ФЕКСОФЕНАДИН ГИДРОХЛОРИД ШАХМАЛ 30мг "ТОВА" / ШАХМАЛ 60мг "ТОВА"
FEXOFENADINE HYDROCHLORIDE TABLETS 30mg "TOWA" / TABLETS 60mg "TOWA"

Фексофенадин гидрохлорид аманд уусдаг (ОД) шахмал

ФЕКСОФЕНАДИН ГИДРОХЛОРИД ОД ШАХМАЛ 30мг "ТОВА" / ОД ШАХМАЛ 60мг "ТОВА"
FEXOFENADINE HYDROCHLORIDE OD TABLETS 30mg "TOWA" / OD TABLETS 60mg "TOWA"

Хадгалах нөхцөл:

Тасалгааны хэмд хадгална.

Хадгалах хугацаа:

5 жил (шахмал 30мг, шахмал 60мг)

3 жил (ОД шахмал 30мг, ОД шахмал 60мг)

Олгох нөхцөл: Жоргүй олгоно.

	шахмал 30мг	шахмал 60мг
Зөвшөөрлийн дугаар №	22500AMX00256	22500AMX00255
Япон Улсад анх нийлүүлж эхэлсэн огноо	2013 оны 6 сар	
	ОД шахмал 30мг	ОД шахмал 60мг
Зөвшөөрлийн дугаар №	22500AMX00258	22500AMX00257
Япон Улсад анх нийлүүлж эхэлсэн огноо	2013 оны 7 сар	

2. ХОРИГЛОХ ЗААЛТ (Дараах эмчлүүлэгчид хэрэглэхийг хориглоно).

Энэ эмийн найрлаганд орсон аль нэг бодист хэт мэдрэгшлийн өгүүлэмжтэй эмчлүүлэгч хэрэглэхийг хориглоно.

3. ЭМИЙН НАЙРЛАГА БА ЕРӨНХИЙ ШИНЖ

3.1 Найрлага

Эмийн нэр	ФЕКСОФЕНАДИН ГИДРОХЛОРИД ШАХМАЛ 30мг "ТОВА"	ФЕКСОФЕНАДИН ГИДРОХЛОРИД ШАХМАЛ 60мг "ТОВА"
1 шахмал дахь идэвхтэй бодис	Фексофенадин гидрохлорид (JP) 30мг	Фексофенадин гидрохлорид (JP) 60мг
Туслах бодис	Лактоз гидрат, урьдчилан хэсэгчилж желатинжуулсан цардуул, бичил талстат целлюлоз, кроскармеллоз натри, магнийн стеарат, гипромеллоз, гидроксипропилцеллюлоз, тальк, титаний исэл, төмрийн улаан исэл, төмрийн шар исэл	

Эмийн нэр	ФЕКСОФЕНАДИН ГИДРОХЛОРИД ОД ШАХМАЛ 30мг "ТОВА"	ФЕКСОФЕНАДИН ГИДРОХЛОРИД ОД ШАХМАЛ 60мг "ТОВА"
1 шахмал дахь идэвхтэй бодис	Фексофенадин гидрохлорид (JP) 30мг	Фексофенадин гидрохлорид (JP) 60мг
Туслах бодис	Д-маннитол, гидроксипропилцеллюлоз, тальк, аминоксил метакрилат кополимер Е, цахиурын усгүй сул хүчил, аспартам (Л-фенилаланиний найрлага), үнэртүүлэгч, магнийн стеарат бусад 3 найрлага	

3.2 Ерөнхий шинж

Эмийн нэр	ФЕКСОФЕНАДИН ГИДРОХЛОРИД ШАХМАЛ 30мг "ТОВА"	ФЕКСОФЕНАДИН ГИДРОХЛОРИД ШАХМАЛ 60мг "ТОВА"
Ерөнхий шинж/Хэлбэр	Цайвар улбар шар өнгийн хальсан бүрхүүлтэй шахмал	Зураас бүхий цайвар улбар шар өнгийн хальсан бүрхүүлтэй шахмал
Тодорхойлох тэмдэг	Tw343	Tw344
Харагдах байдал		
Дээд гадаргуу		

	Доод гадаргуу		
	Хажуу тал		
Диаметр (мм)		6.0	8.1
Зузаан (мм)		3.1	3.7
Хүнд (мг)		94	186

Эмийн нэр		ФЕКСОФЕНАДИН ГИДРОХЛОРИД ОД ШАХМАЛ 30мг "ТОВА"	ФЕКСОФЕНАДИН ГИДРОХЛОРИД ОД ШАХМАЛ 60мг "ТОВА"
Ерөнхий шинж/Хэлбэр		Цагаан өнгөтэй аманд уусдаг шахмал	Зураас бүхий цагаан өнгөтэй аманд уусдаг шахмал
Тодорхойлох тэмдэг	Урд	FEXOFENADINE OD 30 TOWA	FEXO 60
	Ард		FEXOFENADINE OD 60 TOWA
Харагдах байдал	Дээд гадаргуу		
	Доод гадаргуу		
	Хажуу тал		
Диаметр (мм)		8.5	11.0
Зузаан (мм)		4.0	4.9
Хүнд (мг)		235	470

4. ХЭРЭГЛЭХ ЗААЛТ

- Харшлын ринит
- Чонон хөрвөс
- Загатнаат арьсны эмгэгүүд (экзем, дерматит, арьсны загатнаа, атопик дерматит).

6. ТУН БА ХЭРЭГЛЭХ АРГА

Насанд хүрэгчдэд фексофенадин гидрохлоридийг 60мг тунгаар өдөрт 2 удаа ууж хэрэглэхийг зөвлөдөг.

Хүүхдэд дараах тунгаар хэрэглэхийг зөвлөнө. Үүнд:

7-12 насны хүүхэд фексофенадин гидрохлоридийг 30мг тунгаар өдөрт 2 удаа.

12 ба түүнээс дээш насны хүүхэд фексофенадин гидрохлоридийг 60мг тунгаар өдөрт 2 удаа ууж хэрэглэнэ.

Эмчлүүлэгчдэд илэрч буй шинж тэмдгээс хамааран тунг тохируулан хэрэглэж болно.

8. ОНЦГОЙ АНХААРУУЛГА

Бүх хэрэглэх заалтад хамаарна

8.1 Энэ эмийг эмчилгээнд хэрэглэснээс хойш үр дүн үзүүлээгүй эмчлүүлэгчдэд, эмийг удаан хугацааны туршид хэрэглэж болохгүй гэдгийг анхааруулах нь зүйтэй.

Харшлын ринит

8.2 Улирлын харшилтай эмчлүүлэгчдэд харшил сэдрэх улирлыг харгалзан эмчилгээг улирал эхлэхийн өмнө эхлэн хэрэглэж, улирал дуусах хүртэл үргэлжлүүлэхийг зөвлөнө.

9. ДОР ДУРДСАН ӨГҮҮЛЭМЖТЭЙ ЭМЧЛҮҮЛЭГЧДИЙН БОЛГООМЖЛОЛ

9.5 Жирэмсэн эмэгтэйчүүд

Энэ эмийг жирэмсэн ба жирэмслэсэн байх магадлалтай эмэгтэйчүүдэд зөвхөн эмчилгээний үр ашиг нь үүсч болзошгүй эрсдлээсээ илт давсан тохиолдолд хэрэглэнэ.

9.6 Хөхүүл эмэгтэйчүүд

Энэ эмийн эмчилгээний ач холбогдол болон хөхөөр хооллолтын ашиг тусыг харгалзан хөхөөр хооллолтыг үргэлжлүүлэх эсвэл зогсоох талаар авч үзнэ. Амьтан(харх)-д хийсэн судалгаагаар, энэ эм хөхний сүүгээр ялгардаг болох нь мэдээлэгдсэн.

9.7 Хүүхдийн хэрэглээ

Бага жинтэй төрсөн нярай, нярай, хөхүүл нярай болон хүүхдэд энэ эмийн үр нөлөө ба аюулгүй байдлыг үнэлэх эмнэлзүйн судалгаа хийгдээгүй.

9.8 Өндөр настны хэрэглээ

Хэрэв ямар нэгэн шинж тэмдэг илэрвэл зохих арга хэмжээг авах шаардлагатай. Өндөр настай эмчлүүлэгчдийн бөөрний үйл ажиллагаа ихэвчлэн буурсан байдаг тул бөөрөөр ялгардаг энэ эмийн цусан дахь концентрац нэмэгдэж болзошгүй. [16.6.3 хэсгийг үзнэ үү.]

*10. ЭМИЙН ХАРИЛЦАН НӨЛӨӨЛӨЛ

10.2 Хамт хэрэглэх үеийн болгоомжлол (Дараах эмүүдтэй хамт болгоомжтой хэрэглэнэ.)

Эмүүд	Илрэл, эмнэлзүйн шинж тэмдэг ба эмчилгээ	Механизм ба эрсдэлт хүчин зүйлс
Эритромицин [16.7.1 ба 17.3.2 хэсгийг үзнэ үү.]	Эритромицинтэй хавсарч хэрэглэхэд цусны сийвэн дэх энэ эмийн концентрацийг ихэсгэдэг болохыг мэдээлсэн.	Цусны сийвэн дэх фексофенадины концентрац ихсэх нь, Р-гликопротеины дарангуйлалтаас шалтгаалан энэ эмийн клиренсийн хэмжээ буурч, шингээлтийн түвшин нэмэгдсэнтэй холбоотой гэж үздэг.
Хөнгөн цагааны гидроксид-магнийн гидроксид агуулсан бэлдмэлүүд [16.7.2 хэсгийг үзнэ үү.]	Эдгээр эмүүдтэй хавсарч хэрэглэхэд энэ эмийн үр нөлөөг бууруулж болзошгүй тул хавсарч хэрэглэхгүй байх талаар анхаарах хэрэгтэй.	Энэ эмийн шимэгдэлт нь хөнгөн цагааны гидроксид/магнийн гидроксидоор саатуулагддаг тул эмийн шимэгдэлтийн хэмжээ багасахад хүргэдэг.
*Апалутамид	Энэ эмийг апалутамидтай хавсарч хэрэглэснээр цусны цусны сийвэн дэх фексофенадины концентрац нь буурч, улмаар эмийн үйлдлийн идэвх багасч болзошгүй.	Р-гликопротеины идэвхжилийн улмаас энэ эмийн цусны сийвэн дэх концентрац буурдаг талаар мэдээлэгдсэн.

11. ГАЖ НӨЛӨӨ

Дараах гаж нөлөө илэрч болзошгүй. Эмчлүүлэгчдэд сайтар хяналт тавьж, ямар нэгэн гаж өөрчлөлт илэрвэл энэ эмийн хэрэглээг зогсоох зэрэг тохирох арга хэмжээг авна.

11.1 Эмнэлзүйн ач холбогдол бүхий гаж нөлөө

11.1.1 Шок, анафилакси (тохиолдол тодорхойгүй)

Хэрэв амьсгаадах, цусны даралт буурах, ухаан алдах, судаслаг-хаван үүсэх, цээжээр өвдөх, арьс улайх зэрэг хэт мэдрэгшлийн шинж тэмдгүүд илэрвэл энэ эмийн хэрэглээг зогсоон тохирох арга хэмжээг авах шаардлагатай.

11.1.2 Элэгний үйл ажиллагааны алдагдал, шарлалт (тохиолдол тодорхойгүй)

АсАт(GOT), АлАт(GPT), ү-ГГТ(ү-GTP), ШФ(AL-P) эсвэл ЛДГ(LDH)-ийн түвшин ихэссэнээс шалтгаалан элэгний үйл ажиллагааны алдагдал эсвэл шарлалт үүсч болзошгүй.

11.1.3 Агранулоцитоз (тохиолдол тодорхойгүй), лейкопени (0.2%), нейтропени (<0.1%) зэрэг гаж нөлөө илэрсэн.

11.2 Бусад гаж нөлөө

	0.1%-<5%	>0.1%	Тохиолдол тодорхойгүй
Сэтгэц-мэдрэлийн талаас	Толгой өвдөх, нойрмоглох, ядрах, бие сульдах, толгой эргэх, нойргүйдэх, бухимдах	Хар дарах, нойр хямрах, бадайрах.	
Хоол боловсруулах эрхтэн тогтолцооны талаас	Дотор муухайрах, бөөлжих, ам цангах, хэвлийн өвдөлт, суулгалт, диспепси	Өтгөн хаталт	

Хэт мэдрэгшилт	Загатнаа тууралт гарах	Чонон хөрвөс, тууралт, нүүр улайх	Судаслаг хаван
Элэгний талаас	АсАТ(GOT), АлАТ(GPT) ихсэх		
Бөөр, шээс ялгаруулах эрхтэн тогтолцооны талаас		Поллакури	Дизури
Зүрх судасны талаас		Зүрх дэлсэх, даралт ихсэх	
Бусад		Амьсгаадах, амтлах чадвар алдагдах, хавагнах, цээжээр өвдөх, сарын тэмдгийн эмгэг	

Дээрх тохиолдлуудын давтамж нь эмийн хэрэглээний дараах судалгаанд суурилсан мэдээлэлд үндэслэсэн болно.

12. ЛАБОРАТОРИЙН ШИНЖИЛГЭЭНД ҮЗҮҮЛЭХ НӨЛӨӨ

Энэ эм нь харшил үүсгэгч аллергений арьсан доорх урвалыг дарангуйлдаг тул арьсан дор харшлын сорил хийлгэхээс 3-5 хоногийн өмнө хэрэглэхийг зогсооно.

13. ТУН ХЭТРЭЛТ

13.1 Шинж тэмдэг

Япон Улсаас бусад улс орнуудад энэ эмийн тунг хэтрүүлж хэрэглэсэн 2 тохиолдол бүртгэгдсэн: 1800мг тунгаар уусан 1 тохиолдолд шинж тэмдэг илрээгүй, 3600мг тунгаар уусан 1 тохиолдолд толгой эргэх, нойрмоглох, ам цангах шинж тэмдэг илэрсэн.

13.2 Тун хэтрэлтийн менежмент

Энэ эмийг гемодиализаар биеэс гадагшлуулах боломжгүй.

14. ХЭРЭГЛЭЭТЭЙ ХОЛБООТОЙ АНХААРУУЛГА

14.1 Эмийг олгохтой холбоотой анхааруулга

Шахмал/ОД шахмалд хамаарна

14.1.1 РТР (press-through package) савлагаатай эмийг хэрэглэхийн өмнө савлагаанаас бүрэн салгаж хэрэглэх талаар эмчлүүлэгчдэд зааварчилна. РТР савлагааг санамсаргүйгээр залгисан тохиолдолд түүний хурц ирмэг нь улаан хоолойн салстыг гэмтээж, цоорол үүсгэж болзошгүй бөгөөд улмаар голтын үрэвсэл зэрэг ноцтой хүндрэл үүсэх эрсдэлтэй.

ОД шахмалд хамаарна

14.1.2 ФЕКСОФЕНАДИН ГИДРОХЛОРИД ОД ШАХМАЛ “ТОВА” нь амны хөндийд шүлстэй харилцан үйлчилж задран уусдаг тул усгүйгээр хэрэглэх боломжтой.

Шаардлагатай тохиолдолд усаар даруулж хэрэглэж болно.

14.1.3 Хэвтрийн дэглэм баримтлах шаардлагатай эмчлүүлэгчид ОД шахмалыг усгүйгээр хэрэглэх боломжгүй.

16. ФАРМАКОКИНЕТИК

16.1 Цусан дахь түвшин

16.1.1 Насанд хүрэгчид

Эрүүл, насанд хүрсэн 8 эрэгтэйд өлөн үед нь фексофенадин гидрохлоридын капсулыг 60мг тунгаар нэг удаа ууж хэрэглүүлсний дараа цусны сийвэн дэх концентрацийн үзүүлэлтүүдийг доорх хүснэгтэд үзүүлэв. Давтан ууж хэрэглэсний дараа эм хуримтлагдах хандлага ажиглагдаагүй.¹⁾

¹⁾ Фексофенадин гидрохлорид капсул болон фексофенадин гидрохлорид шахмал 60мг нь биотэнцэхүйц болох нь тогтоогдсон.²⁾

Цусны сийвэн дэх концентрацийн үзүүлэлтүүд

Тун	AUC _{0-∞} (нг·цаг/мл)	t _{max} (цаг)	C _{max} (нг/цаг)	t _{1/2} (цаг)	CL/F (л/цаг)
60мг	1445 (35.8)	2.2 (38.5)	248 (45.0)	9.6 (59.5)	44.4 (41.1)
120мг	3412 (28.4)	1.9 (37.0)	564 (39.1)	13.8 (64.9)	35.0 (26.7)

Дундаж (хэлбэлзлийн коэффициент [CV]%)

16.1.2 Хүүхэд

Жилийн турш үргэлжилдэг харшлын риниттэй эмчлүүлэгчдэд фексофенадин гидрохлорид шахмалыг 30мг болон 60мг тунгаар (7–11 насны 50 эмчлүүлэгчдэд 30мг, 12–15 насны 19 эмчлүүлэгчдэд 60мг) өдөрт 2 удаа 28 хоногийн турш эмчилгээг хийж, сүүлчийн тунгийн дараах цусны сийвэн дэх фексофенадины концентрацийн үзүүлэлтүүдийг доорх хүснэгтэд үзүүлэв.³⁾

Цусны сийвэн дэх концентрацийн үзүүлэлтүүд

Эмчлүүлэгчид	Нас (жилээр)	Тун	Эмчлүүлэгчдийн тоо	AUC _{0-∞} (нг·цаг/мл)	C _{max} (нг/мл)	t _{1/2} (цаг)	CL/F (л/цаг)
Эмчлүүлэгч хүүхэд-Япон Улс ²⁾	7-11	30мг	50	851 (38.2)	150 (51.7)	15.8 (68.4)	40.1 (36.4)
	12-15	60мг	19	1215 (22.1)	185 (41.8)	12.3 (75.0)	51.6 (21.1)
Эмчлүүлэгч хүүхэд-Бусад Улс ³⁾ (Лавлагаа: 1 удаагийн ууж хэрэглэсэн тун)	7-12	30мг	14	1091 (36.7)	184 (48.1)	8.8 (34.5)	29.1 (36.3)

Дундаж (CV%)

Үзүүлэлт тус бүрийн тооцооллын арга

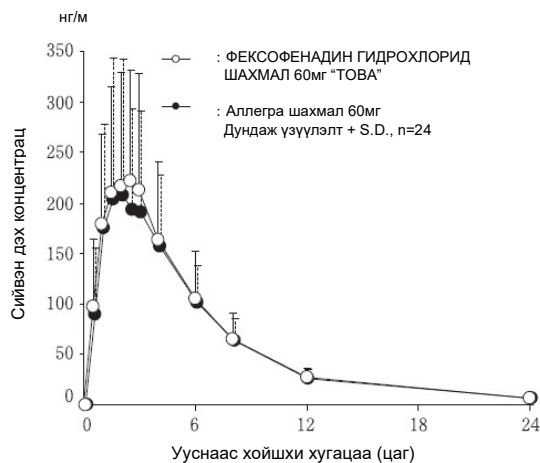
²⁾ NONMEM программ ашигласан Байесын статистикийн аргаар үнэлсэн

³⁾ Тасалгаат бус фармакокинетикийн шинжилгээ

16.1.3 Биотэнцэхүйн сорил

ФЕКСОФЕНАДИН ГИДРОХЛОРИД ШАХМАЛ 60мг

ФЕКСОФЕНАДИН ГИДРОХЛОРИД ШАХМАЛ 60мг “ТОВА” ба Аллегра шахмал 60мг (фексофенадин гидрохлорид 60мг) тус бүр нэг нэгийг насанд хүрсэн харьцангуй эрүүл эрэгтэйд өлөн үед нь нэг удаагийн тунгаар уулгаж, солбицон турших арга судалгааны загвараар цусан дахь хувираагүй эмийн концентрацийг хэмжсэн. 90%-ийн итгэх интервалтайгаар статистик дүн шинжилгээ хийж, фармакокинетикийн үзүүлэлтүүдийг (AUC, C_{max}) тогтоосон. Энэ судалгааны дүнгээр, эдгээр эмийн биотэнцэхүйн нь log(0.80) - log (1.25)-ийн хооронд байсан нь батлагдсан.⁴⁾



Фармакокинетикийн үзүүлэлтүүд

	Тогтоогдсон үзүүлэлтүүд		Лавлагаа үзүүлэлтүүд	
	AUC ₀₋₂₄ (нг·цаг/мл)	C _{max} (нг/мл)	T _{max} (цаг)	T _{1/2} (цаг)
ФЕКСОФЕНАДИН ГИДРОХЛОРИД ШАХМАЛ 60мг "ТОВА"	1527±624	251.3±125.2	2.02±0.76	5.18±0.59
Аллегра шахмал 60мг	1454±606	238.9±126.9	1.94±1.11	5.22±0.78

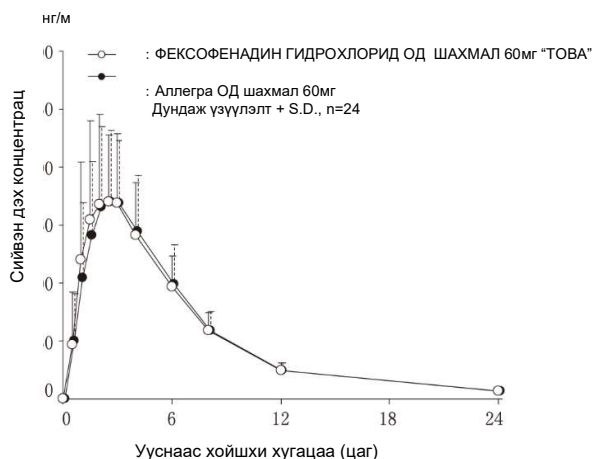
(Дундаж үзүүлэлт + S.D., n=24)

Цусны сийвэн дэх эмийн концентрац болон AUC болон Cmax зэрэг үзүүлэлтүүд нь судалгаанд оролцогчид ба биеийн шингэний дээж цуглуулах давтамж/хугацааг сонгох зэрэг нөхцөлөөс хамааран өөр байж болно.

ФЕКСОФЕНАДИН ГИДРОХЛОРИД ОД ШАХМАЛ 60мг

ФЕКСОФЕНАДИН ГИДРОХЛОРИД ОД ШАХМАЛ 60мг "ТОВА" ба Аллегра ОД шахмал 60мг (фексофенадин гидрохлорид 60мг) тус бүр нэг нэгийг насанд хүрсэн харьцангуй эрүүл эрэгтэйд өлөн үед нь нэг удаагийн тунгаар уулгаж (устай ба усгүй), солбицон турших арга судалгааны загвараар цусан дахь хувираагүй эмийн концентрацийг хэмжсэн. 90%-ийн итгэх интервалтайгаар статистик дүн шинжилгээ хийж, фармакокинетикийн үзүүлэлтүүдийг (AUC, Cmax) тогтоосон. Энэ судалгааны дүнгээр, эдгээр эмийн биотэнцэхүйн нь $\log(0.80) - \log(1.25)$ -ийн хооронд байсан нь батлагдсан.⁵⁾

(1) ОД шахмалыг усгүйгээр уусан



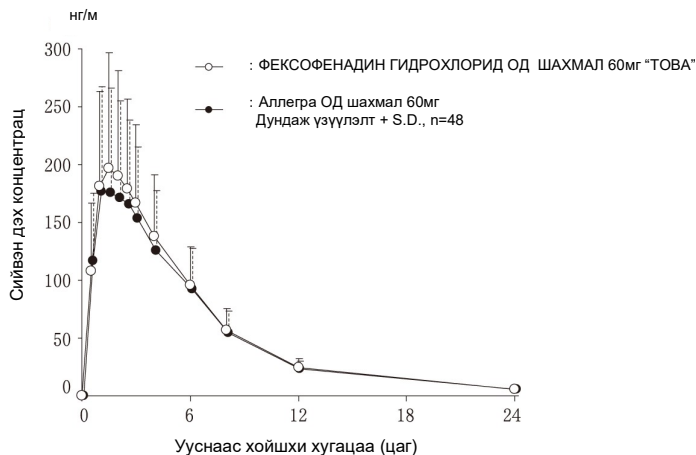
Фармакокинетикийн үзүүлэлтүүд

	Тогтоогдсон үзүүлэлтүүд		Лавлагаа үзүүлэлтүүд	
	AUC ₀₋₂₄ (нг·цаг/мл)	Cmax (нг/мл)	Tmax (цаг)	T _{1/2} (цаг)
ФЕКСОФЕНАДИН ГИДРОХЛОРИД ОД ШАХМАЛ 60мг "ТОВА"	1275 ± 356	200.0±77.3	2.24±1.00	5.01±0.53
Аллегра ОД шахмал 60мг	1266±327	202.8±64.4	2.33±1.04	5.16±0.64

(Дундаж үзүүлэлт + S.D., n=48)

Цусны сийвэн дэх эмийн концентрац болон AUC болон Cmax зэрэг үзүүлэлтүүд нь биеийн шингэний дээж цуглуулах давтамж/хугацааг сонгох зэрэг нөхцөлөөс хамааран өөр байж болно.

(2) ОД шахмалыг усаар даруулж уусан



Фармакокинетикийн үзүүлэлтүүд

	Тогтоогдсон үзүүлэлтүүд		Лавлагаа үзүүлэлтүүд	
	AUC ₀₋₂₄ (нг·цаг/мл)	C _{max} (нг/мл)	T _{max} (цаг)	T _{1/2} (цаг)
ФЕКСОФЕНАДИН ГИДРОХЛОРИД ОД ШАХМАЛ 60мг "ТОВА"	1351±471	213.8±100.2	1.69± 0.71	5.06±0.56
Аллегра ОД шахмал 60мг	1271±468	198.0±94.3	1.72±0.78	5.06±0.73

(Дундаж үзүүлэлт + S.D., n=48)

Цусны сийвэн дэх эмийн концентрац болон AUC болон C_{max} зэрэг үзүүлэлтүүд нь судалгаанд оролцогчид ба биеийн шингэний дээж цуглуулах давтамж/хугацааг сонгох зэрэг нөхцөлөөс хамааран өөр байж болно.

16.2 Шимэгдэлт

Солбицон турших судалгааны арга загвараар фексофенадин гидрохлорид 120мг шахмалыг⁴ эрүүл, насанд хүрсэн 22 эрэгтэйд өлөн үед нь болон хоолны дараа(их хэмжээний өөх тос агуулсан хоол) нэг удаагийн тунгаар уулган судалсан.

Хоолны дараа фексофенадины AUC_{0-∞} болон C_{max} үзүүлэлтүүд нь өлөн үед хэрэглэсэнтэй харьцуулахад 15% болон 14%-иар тус тус буурсан байна (Япон Улсаас бусад улсад хийгдсэн судалгааны мэдээлэл).⁶⁾

⁴⁾ Фексофенадин гидрохлоридын насанд хүрэгчдийн батлагдсан тун нь 60мг-аар өдөрт 2 удаа ууна.

16.3 Тархалт

Судалгаанд хамрагдсан насанд хүрсэн эрүүл оролцогчдод фексофенадин гидрохлоридыг өдөрт 2 удаа 40мг, 200мг, 400мг тунгаар⁽⁴⁾ уулгаснаас 1 цаг, 12 цагийн дараа *in vivo* нөхцөлд фексофенадины плазмын уурагтай холбогдох нь 60%–82%(дунджаар 69.4%±5.9%) байсан. Энэ нь 13–7359нг/мл концентрацийн хязгаарт ажиглагдсан.⁷⁾

16.5 Ялгаралт

Насанд хүрсэн, эрүүл 8 эрэгтэйд фексофенадин гидрохлорид капсул 60мг тунг нэг удаагийн тунгаар уулгаснаас хойш 48 цагийн хугацаанд шээсээр ялгарсан фексофенадины дундаж хуримтлагдсан ялгаралтын хувь 11.1% байсан.

Мөн насанд хүрсэн эрүүл эрэгтэйд ¹⁴C-фексофенадин гидрохлоридын уусмал 60мг тунг нэг удаа уулгасны дараа 11 хоногийн доторх шээс болон өтгөнөөр ялгарсан фексофенадины нийт ялгаралтын хувь 91.5% байсан. Радио идэвхжил илэрсэн фракцуудын ихэнхийг фексофенадин эзэлж байсан бөгөөд үүнээс ойролцоогоор 80% нь өтгөнөөр, 11.5% нь шээсээр тус тус ялгарсан байна (Япон Улсаас бусад улсад хийгдсэн судалгааны мэдээлэл).⁸⁾

16.6 Доорх онцгой өгүүлэмжтэй эмчлүүлэгчид

16.6.1 Бөөрний эмгэгийн нөлөө

Бөөрний үйл ажиллагаа нь алдагдсан насанд хүрсэн 29 эмчлүүлэгчдэд фексофенадин гидрохлорид капсул 80мг⁽⁴⁾-ийг тунг нэг удаа ууж хэрэглүүлсэн.

Креатинины клиренс 41-80мл/мин болон 11-40мл/мин байсан эмчлүүлэгчдийн бүлэгт фексофенадины C_{max} нь эрүүл насанд хүрсэн хүмүүстэй харьцуулахад 1.5 дахин ба 1.7 дахин тус тус өндөр байсан. Мөн эдгээр хоёр бүлэгт эмийн дундаж хагас задралын хугацаа нь эрүүл хүмүүстэй харьцуулахад 1.6 дахин ба 1.8 дахин тус тус урт байсан. Диализ хийлгэж буй(креатинины клиренс: ≤10мл/мин) эмчлүүлэгчдийн бүлэгт фексофенадины C_{max} нь эрүүл насанд хүрсэн хүмүүсээс 1.5 дахин өндөр байсан бөгөөд хагас задралын дундаж хугацаа нь эрүүл хүмүүстэй харьцуулахад 1.4 дахин урт байв. Фексофенадин гидрохлоридын энэ тун нь эмнэлзүйн хувьд сайн тэсвэрлэгдсэн(гаж нөлөөгүй) байна (Япон Улсаас бусад улсад хийгдсэн судалгааны мэдээлэл).^{9),10)}

16.6.2 Элэгний эмгэгийн нөлөө

Элэгний үйл ажиллагаа нь алдагдсан насанд хүрсэн 17 эмчлүүлэгчдэд фексофенадин гидрохлорид капсул 80мг⁽⁴⁾ нэг удаа ууж хэрэглүүлсэн. Элэгний үйл ажиллагаа нь алдагдсан эдгээр эмчлүүлэгчдэд фексофенадины фармакокинетик үзүүлэлтүүд нь хувь хүн хооронд ихээхэн хэлбэлзэлтэй байсан ба элэгний эмгэгийн хүндрэлийн зэргээс хамаарсан фармакокинетикийн ялгаа ажиглагдаагүй. Child-Pugh ангиллын B эсвэл C1 үе шатанд байгаа элэгний үйл ажиллагаа нь алдагдсан эмчлүүлэгчдэд фексофенадины

AUC_{0-∞}, Стах болон хагас задралын хугацаа ($t_{1/2}$) нь тус тус 2176нг-цаг/мл, 281нг/мл, 16.0 цаг байсан бөгөөд эдгээр үзүүлэлтүүд нь судалгааны эрүүл залуу оролцогчидтой харьцуулахад тус тус 1.2, 1.1 болон 1.2 дахин өндөр байв. Фексофенадин гидрохлоридын тун нь эмнэлзүйн хувьд сайн тэсвэрлэгдсэн(гаж нөлөөгүй) байна (Япон Улсаас бусад улсад хийгдсэн судалгааны мэдээлэл).^{11),12)}

16.6.3 Өндөр настай эмчлүүлэгчид

Эрүүл, 65 ба түүнээс дээш настай 20 өндөр настанд фексофенадин гидрохлорид капсул 80мг⁽⁴⁾ тунг нэг удаа ууж хэрэглүүлсэн. Судалгааны үр дүнд, фексофенадины AUC_{0-∞}, Стах болон ялгаралтын хагас задралын хугацаа ($t_{1/2}$) нь тус тус 2906нг-цаг/мл, 418нг/мл, нийт 15.2 цаг байсан бөгөөд эдгээр үзүүлэлтүүд нь эрүүл залуу судалгаанд оролцогчидтой харьцуулахад тус тус 1.6, 1.6 болон 1.1 дахин өндөр байв.

Фексофенадин гидрохлоридын тун нь эмнэлзүйн хувьд сайн тэсвэрлэгдсэн байна(гаж нөлөөгүй) (Япон Улсаас бусад улсад хийгдсэн судалгааны мэдээлэл).^{11),12)} [9.8 хэсгийг үзнэ үү]

16.7 Эмийн харилцан нөлөөлөл

16.7.1 Эритромицин

Насанд хүрсэн 18 эрүүл эрэгтэйд фексофенадин гидрохлорид дугуй хэлбэр бүхий шахмалыг⁽⁵⁾ 120мг тунгаар өдөрт 2 удаа⁽⁴⁾ 7 хоногийн турш, эритромицин 300мг тунг өдөрт 4 удаа 7 хоногийн турш хавсарч уулгасан. Фексофенадин гидрохлоридыг дангаар нь хэрэглэсэнтэй харьцуулахад, эритромицинтэй хавсарч хэрэглэсний дараа цусны сийвэн дэх фексофенадины Стах ойролцоогоор 2 дахин нэмэгдсэн байна. Фексофенадин гидрохлоридтой хамт хэрэглэснээр цусны сийвэн дэх эритромициний концентрац өөрчлөгдөөгүй.

Амьтанд хийсэн судалгааны дүнд үндэслэн, фексофенадины цусны сийвэн дэх концентрац нэмэгдсэн механизм нь Р-гликопротеины дарангуйллаас шалтгаалан фексофенадины клиренс буурах, мөн шимэгдэлтийн хурд нэмэгдсэнтэй холбоотой гэж таамагласан.¹⁷⁾ [10.2 ба 17.3.2 хэсгийг үзнэ үү]

⁵⁾ Фексофенадин гидрохлоридын дугуй хэлбэр бүхий шахмал болон фексофенадин гидрохлорид шахмал 60мг нь биотэнцэхүйц байсан.¹⁸⁾

16.7.2 Хөнгөн цагааны гидроксид, магнийн гидроксид агуулсан бэлдмэлүүд

Насанд хүрсэн 22 эрүүл эрэгтэйд фексофенадин гидрохлорид капсул 120мг⁽⁴⁾ тунг уухаас 15 минутын өмнө хөнгөн цагааны гидроксид, магнийн гидроксид агуулсан бэлдмэлийг нэг удаа уулгасан. Фексофенадин гидрохлоридыг дангаар нь хэрэглэсэнтэй харьцуулахад, хавсарч хэрэглэсний дараа фексофенадины AUC₀₋₃₀ болон Стах үзүүлэлтүүд ойролцоогоор 40%-иар буурсан байна (Япон Улсаас бусад улсад хийгдсэн судалгааны мэдээлэл).¹⁹⁾ [10.2 хэсгийг үзнэ үү]

16.7.3 Кетоконазол

Насанд хүрсэн 23 эрүүл эрэгтэйд фексофенадин гидрохлорид капсул 120мг тунг өдөрт 2 удаа⁽⁴⁾, кетоконазол шахмал 400мг тунг өдөрт 1 удаа 7 хоногийн турш хавсарч уулгасан. Фексофенадин гидрохлоридыг дангаар нь хэрэглэсэнтэй харьцуулахад, кетоконазолтой хавсарч уухад цусны сийвэн дэх фексофенадины концентрац ойролцоогоор 2 дахин нэмэгдсэн байна. Харин кетоконазолын цусны сийвэн дэх концентрац өөрчлөгдөөгүй. Фексофенадины цусны сийвэн дэх концентрац нэмэгдсэн энэ механизм нь эритромицинтэй хавсарч хэрэглэсэнтэй адил гэж үзэж байна (Япон Улсаас бусад улсад хийгдсэн судалгааны мэдээлэл).²⁰⁾

16.7.4 Омепразол

Насанд хүрсэн 23 эрүүл эрэгтэйд фексофенадин гидрохлорид капсул 120мг⁽⁴⁾ тунг уухаас 11 цагийн өмнө омепразол капсул 20мг тунг, мөн 1 цагийн өмнө 40мг тунг тус бүр нэг удаа уулгасан. Энэ судалгааны дүнд, фексофенадин гидрохлоридын фармакокинетик үзүүлэлтүүдэд нөлөө ажиглагдаагүй байна(Япон Улсаас бусад улсад хийгдсэн судалгааны мэдээлэл).¹⁹⁾

16.8 Бусад

ФЕКСОФЕНАДИН ГИДРОХЛОРИД ШАХМАЛ 30мг

ФЕКСОФЕНАДИН ГИДРОХЛОРИД ШАХМАЛ 30мг-ийн биотэнцэхүйн сорилыг гүйцэтгэхэд жишиг эм болгон ФЕКСОФЕНАДИН ГИДРОХЛОРИД ШАХМАЛ 60мг-ийг ашигласан.

Туршилтын эм болон Жишиг эмийн уусалтын муруйнууд тэнцэхүйц гэж үнэлэгдсэн бөгөөд үүний үндсэн дээр эдгээр хоёр эмийг биотэнцэхүйц гэж үзсэн.⁴⁾

ФЕКСОФЕНАДИН ГИДРОХЛОРИД ОД ШАХМАЛ 30мг

ФЕКСОФЕНАДИН ГИДРОХЛОРИД ОД ШАХМАЛ 30мг-ийн биотэнцэхүйн сорилыг хийхдээ Жишиг эм болгон ФЕКСОФЕНАДИН ГИДРОХЛОРИД ОД ШАХМАЛ 60мг-ийг ашигласан. Туршилтын эм болон Жишиг эмийн уусалтын муруйнууд тэнцэхүйц байсан нь эдгээр хоёр эмийг биотэнцэхүйц гэж үзсэн.⁵⁾

17. ЭМНЭЛЗҮЙН СУДАЛГАА

17.1 Аюулгүй байдал ба үр нөлөөний талаарх эмнэлзүйн судалгаа

Чонон хөрвөс

17.1.1 Япон Улсад хийгдсэн III шатны судалгаа(насанд хүрэгчид)

Архаг чонон хөрвөстэй эмчлүүлэгчдийг(214 хүн хамрагдсан) хамруулсан double-blind параллель бүлгийн харьцуулсан судалгаанд фексофенадин гидрохлорид 10мг^(*) ба 60мг тунг өдөрт 2 удаа 7 хоногийн турш уулгасан ба загатнах болон тууралтын нийт шинж тэмдгийн онооны өөрчлөлтийн зэргийг доорх хүснэгтэд үзүүлэв.

Япон Улсад хийгдсэн үндсэн эмнэлзүйн судалгааны үр дүн
(шинж тэмдгийн онооны өөрчлөлт, дундаж $\pm$ SE)

Эмчилгээний бүлэг	Эмчлүүлэгчийн тоо	Суурь үзүүлэлт	Өөрчлөлтийн хэмжээ	Шинжилгээ (ковариацийн дүн)
10мг	74	5.68 $\pm$ 0.25	-2.12 $\pm$ 0.34	p=0.0042
60мг	68	6.40 $\pm$ 0.21	-3.53 $\pm$ 0.33	

Дээрх судалгаанууд нь фексофенадин гидрохлоридыг 10мг, 60мг, 120мг тунгаар өдөрт 2 удаа хэрэглэсэн 3 өөр бүлгийг харьцуулан шинжлэх зорилгоор хийсэн. Тухайн хүснэгтэд фексофенадин гидрохлоридын 10мг ба 60мг тунгаар уусан бүлгүүд хоорондын харьцуулалтын шинжилгээний үр дүнг харуулсан болно.

Фексофенадин гидрохлорид 60мг тунгаар уусан бүлгийн 25.3% (19/75)-д нь гаж нөлөө илэрсэн ба хамгийн түгээмэл гаж нөлөө нь нойрмоглох 10.7% (8/75), бие сулрах 4.0% (3/75) байсан.^{21),22)}

^{*)} Фексофенадин гидрохлоридын насанд хүрэгчдийн батлагдсан тун нь 60мг-аар өдөрт 2 удаа уух байна.

17.1.2 Япон Улсаас бусад улсад хийгдсэн III шатны судалгаа

Архаг чонон хөрвөстэй эмчлүүлэгчдийг(439 хүн хамрагдсан) хамруулсан плацебо эм ба хяналтын эмийг харьцуулсан double-blind судалгаанд фексофенадин гидрохлоридыг 60мг тунгаар өдөрт 2 удаа 4 долоо хоногийн турш уулгасан. Судалгааны үр дүнд, фексофенадин гидрохлорид уусан бүлэгт арьсны загатнааны дундаж оноо нь плацебо эм уусан бүлэгтэй харьцуулахад статистикийн хувьд ач холбогдолтойгоор буурсан байна.

Япон Улсаас бусад улсад хийгдсэн үндсэн эмнэлзүйн судалгааны үр дүн
(шинж тэмдгийн онооны өөрчлөлт, дундаж $\pm$ SE)

Эмчилгээний бүлэг	Эмчлүүлэгчийн тоо	Суурь үзүүлэлт	Өөрчлөлтийн хэмжээ	Шинжилгээ (ковариацийн дүн)
Плацебо эм	90	1.92 $\pm$ 0.09	-0.47 $\pm$ 0.07	p=0.0001
60мг	86	1.98 $\pm$ 0.10	-1.07 $\pm$ 0.07	

Япон Улсаас бусад улсад хийгдсэн судалгаанууд нь(12-15 насны оролцогчид) фексофенадин гидрохлоридыг(20мг, 60мг, 120мг, 240мг) 4 өөр тунгаар өдөрт 2 удаа ууж хэрэглэн плацебо бүлэгтэй харьцуулан шинжлэх зорилгоор хийсэн. Тухайн хүснэгтэд фексофенадин гидрохлоридын 60мг тун болон плацебо бүлгүүд хоорондын харьцуулалтын шинжилгээний үр дүнг харуулсан болно.

Фексофенадин гидрохлорид 60мг тунгаар уусан бүлгийн 21.3%(19/89)-д нь гаж нөлөө илэрсэн ба хамгийн түгээмэл гаж нөлөө нь толгойн өвдөлт 10.1%(9/89) байсан.^{23),24)}

Харшлын ринит

17.1.3 Япон Улсад хийгдсэн III шатны судалгаа (насанд хүрэгчид)

Улирлын харшлын риниттэй эмчлүүлэгчдийг(307 хүн хамрагдсан) хамруулсан double-blind, параллель бүлгийн, тунг харьцуулсан судалгаагаар плацебо эм болон фексофенадин гидрохлоридыг 60мг тунгаар өдөрт 2 удаа 14 хоногийн турш уулгасан.

Найтаах, хамар битүүрэх, нүдний шинж тэмдгүүдийн нийт онооны өөрчлөлтийн зэргийг доорх хүснэгтэд үзүүлэв.

Япон Улсад хийгдсэн үндсэн эмнэлзүйн судалгааны үр дүн
(шинж тэмдгийн онооны өөрчлөлт, дундаж $\pm$ SE)

Эмчилгээний бүлэг	Эмчлүүлэгчийн тоо	Суурь үзүүлэлт	Өөрчлөлтийн хэмжээ	Шинжилгээ (ковариацийн дүн)
Плацебо эм	105	6.74 ± 0.14	0.07 ± 0.18	p=0.0244
60мг	100	6.64 ± 0.14	-0.36 ± 0.18	

Дээрх судалгаа нь фексофенадин гидрохлоридыг 60мг болон 120мг тунгаар өдөрт 2 удаа хэрэглэсэн бүлгүүд, плацебо бүлэг гэсэн нийт 3 бүлгийг харьцуулах зорилгоор хийгдсэн. Тухайн хүснэгтэд плацебо бүлэг болон фексофенадин гидрохлоридын 60мг тунгаар уусан бүлэг хоорондын харьцуулалтын шинжилгээний үр дүнг харуулсан болно.

Фексофенадин гидрохлорид 60мг тунгаар уусан бүлгийн 9.9%(10/101)-д нь гаж нөлөө илэрсэн ба хамгийн түгээмэл гаж нөлөө нь нойрмоглох 3.0%(3/101), лейкопени 3.0%(3/101) байсан.²⁵⁾

17.1.4 Япон Улсаас бусад улсад хийгдсэн III шатны судалгаа (насанд хүрэгчид)

Намрын улиралд сэдэрдэг харшлын риниттэй эмчлүүлэгчдийг(570 хүн хамрагдсан) хамруулсан double-blind, плацебо болон хяналтын эмийг харьцуулсан судалгаанд плацебо ба фексофенадин гидрохлоридыг 60мг тунгаар өдөрт 2 удаа 14 хоногийн турш (double-blind) уулгасан. Судалгааны үр дүнд, фексофенадин гидрохлоридын бүлэгт шинж тэмдгийн оноо нь плацебо бүлэгтэй харьцуулахад статистикийн хувьд ач холбогдолтойгоор буурсан байна.

Япон Улсаас бусад улсад хийгдсэн үндсэн эмнэлзүйн судалгааны үр дүн
(шинж тэмдгийн онооны өөрчлөлт, дундаж $\pm$ SE)

Эмчилгээний бүлэг	Эмчлүүлэгчийн тоо	Суурь үзүүлэлт	Өөрчлөлтийн хэмжээ	Шинжилгээ (ковариацийн дүн)
Плацебо эм	141	8.88 ± 0.14	-1.56 ± 0.20	p=0.0001
60мг	141	8.81 ± 0.14	-2.64 ± 0.20	

Япон Улсаас бусад улсад хийгдсэн дээрх судалгаанууд нь(12-15 насны оролцогчид) фексофенадин гидрохлоридыг(60мг, 120мг, 240мг) 3 өөр тунгаар өдөрт 2 удаа ууж хэрэглэн плацебо бүлэгтэй харьцуулан шинжлэх зорилгоор хийсэн. Тухайн хүснэгтэд фексофенадин гидрохлоридын 60мг тун болон плацебо бүлэг хоорондын харьцуулалтын шинжилгээний үр дүнг харуулсан болно.

Фексофенадин гидрохлорид 60мг тунгаар уусан бүлгийн 14.2%(20/141)-д нь гаж нөлөө илэрсэн ба хамгийн түгээмэл гаж нөлөө нь толгой өвдөх 2.8%(4/141), толгой эргэх 2.1%(4/141), лейкопени 2.1%(3/141) байсан.^{26),27)}

17.1.5 Япон Улсад хийгдсэн III шатны судалгаа (хүүхэд)

Жилийн турш үргэлжилдэг харшлын риниттэй эмчлүүлэгчдийг(127 хүүхэд хамрагдсан) хамруулсан double-blind харьцуулсан судалгаанд фексофенадин гидрохлорид ба(7-11 насныханд 30мг тунгаар өдөрт 2 удаа, 12-15 насны оролцогчдод 60мг тунгаар өдөрт 2 удаа) Хяналтын эм болгон кетотифен фумаратын хуурай сиропыг(1гр тунгаар өдөрт 2 удаа) 4 долоо хоногийн турш уулгасан. Найтаах, хамрын шүүрэл ихсэх, хамар битүүрэх зэрэг шинж тэмдгийн нийт онооны өөрчлөлтийн зэргийн хувьд фексофенадин гидрохлоридын үйлдэл нь Хяналтын эмтэй адил болох нь батлагдсан.

Япон Улсад хийгдсэн үндсэн эмнэлзүйн судалгааны үр дүн
(шинж тэмдгийн онооны өөрчлөлт, дундаж $\pm$ SE)

Эмчилгээний бүлэг	Эмчлүүлэгчийн тоо	Суурь үзүүлэлт	Өөрчлөлтийн хэмжээ	Шинжилгээний дүн (ковариацийн дүн) ^{*2)}
Фексофенадин гидрохлорид	64	6.09 ± 0.20	-2.06 ± 0.19	Ялгааны цэгэн үнэлгээ: -0.227 ; 95%-ийн нэг талт дээд итгэлцлийн хязгаар, 0.172 (бага бус байдлын хязгаар = 0.9)
Кетотифен фумарат	63	6.10 ± 0.19	-1.83 ± 0.20	

*2) Ковариацийн шинжилгээг суурь оноо болон насны бүлгийг ковариатууд болгон ашигласан бөгөөд хоёр бүлгийн хоорондын ялгааны тохируулсан цэгэн үнэлгээ болон түүний 95%-ийн нэг талт дээд итгэлцлийн хязгаарыг үзүүлэв.

Фексофенадин гидрохлорид уусан бүлгийн 5.3%(4/75)-д нь гаж нөлөө илэрсэн ба хамгийн түгээмэл гаж нөлөө нь нойрмоглох 2.7%(2/75) байсан.²⁸⁾

Атопик дерматит

17.1.6 Япон Улсад хийгдсэн III шатны судалгаа (насанд хүрэгчид)

Атопик дерматиттай эмчлүүлэгчдийг(400 хүн хамрагдсан) хамруулсан double-blind, плацебо болон Хяналтын эмийг харьцуулсан судалгаанд плацебо ба фексофенадин гидрохлоридыг 60мг тунгаар өдөрт 2 удаа(double-blind аргаар 7 хоногийн турш) уулгасан. Арьс загатнах шинж тэмдэгийн онооны өөрчлөлтийн зэргийг хүснэгтэд үзүүлэв.

Япон Улсад хийгдсэн үндсэн эмнэлзүйн судалгааны үр дүн
(Шинж тэмдгийн онооны дундаж)
[95%-ийн итгэх интервал]

Эмчилгээний бүлэг	Эмчлүүлэгчийн тоо	Суурь үзүүлэлт	Өөрчлөлтийн хэмжээ	Шинжилгээ (ковариацийн дүн)
Плацебо эм	199	4.79 [4.68, 4.89]	-0.50 [-0.62, -0.38]	p=0.0005
60мг	201	4.68 [4.59, 4.78]	-0.75 [-0.88, -0.62]	

Фексофенадин гидрохлорид 60мг тунг уусан бүлгийн 23.2% (48/207)-д нь гаж нөлөө илэрсэн ба хамгийн түгээмэл гаж нөлөө нь нойрмоглох 3.9% (8/207), цусны сийвэн дэх билирубин ихсэх 1.4% (3/207)-д байсан.²⁹⁾

17.1.7 Япон Улсад хийгдсэн III шатны судалгаа (хүүхэд)

Атопик дерматиттай эмчлүүлэгчдийг(162 хүүхэд хамрагдсан) хамруулсан double-blind харьцуулсан судалгаанд фексофенадин гидрохлорид ба(7-11 насныханд 30мг тунгаар өдөрт 2 удаа, 12-15 насны оролцогчдод 60мг тунгаар өдөрт 2 удаа) Хяналтын эм болгон кетотифен фумаратын хуурай сиропыг(1гр тунгаар өдөрт 2 удаа) 4 долоо хоногийн турш уулгасан. Энэ судалгааны үр дүнд, фексофенадин гидрохлоридын үйлдэл Хяналтын эмтэй адил болох нь батлагдсан.

Япон Улсад, хүүхдэд хийгдсэн үндсэн эмнэлзүйн судалгааны үр дүн
(шинж тэмдгийн онооны өөрчлөлт, дундаж ± SE)

Эмчилгээний бүлэг	Эмчлүүлэгчийн тоо	Суурь үзүүлэлт	Өөрчлөлтийн хэмжээ	Шинжилгээний дүн (ковариацийн дүн) ³⁾
Фексофенадин гидрохлорид	77	2.32±0.05	-0.50±0.06	Ялгааны цэгэн үнэлгээ: -0.050; 95%-ийн нэг талт дээд итгэлцлийн хязгаар, 0.185 (бага бус байдлын хязгаар = 0.37)
Кетотифен фумарат	85	2.38±0.05	-0.58±0.06	

³⁾ Ковариацийн шинжилгээг суурь оноо болон насны бүлгийг ковариатууд болгон ашигласан бөгөөд хоёр бүлгийн хоорондын ялгааны тохируулсан цэгэн үнэлгээ болон түүний 95%-ийн нэг талт дээд итгэлцлийн хязгаарыг үзүүлэв.

Фексофенадин гидрохлорид уусан бүлгийн 10.8%(9/83)-д нь гаж нөлөө илэрсэн ба хамгийн түгээмэл гаж нөлөө нь нойрмоглох 3.6% (3/83)-д байсан.^{30),31)}

17.3 Бусад

17.3.1 Сэтгэц-хөдөлгөөний үйл ажиллагаанд үзүүлэх нөлөө

(1) Эрүүл, насанд хүрсэн судалгаанд оролцогчдод фексофенадин гидрохлорид 120мг^(*), I үеийн антигистамин эм ба плацебо эмийг нэг удаагийн тунгаар уулган double-blind, 3 эмчилгээ-3 үе шаттай турших судалгааны аргаар, үг боловсруулах програмд бичих тестийн гүйцэтгэлд үзүүлэх нөлөөг үнэлсэн. Судалгааны үр дүнд, фексофенадин гидрохлоридын нөлөө нь I үеийн антигистаминаас статистикийн хувьд ач холбогдолтойгоор бага, мөн плацеботой ойролцоо байсан.³²⁾

(2) Эрүүл, насанд хүрсэн судалгаанд оролцогчдод фексофенадин гидрохлорид 120мг, II-үеийн антигистамин, ба плацебо эмийг нэг удаагийн тунгаар уулган double-blind, турших

судалгааны аргаар позитрон-эмиссийн томографи (РЕТ) ашиглан тархинд эмийн бодисын хүрэх байдлыг судалсан. Судалгааны үр дүнд, фексофенадин нь тархины гадаргын гистамины Н1 рецептортой маш багаар холбогдож байгааг харуулсан. Мөн харааны өдөөлтөд үзүүлэх урвалын хугацааны сорилуудад плацеботой ялгаа ажиглагдаагүй байна.³³⁾

(3) Буудай цэцгийн харшилтай эмчлүүлэгчдэд фексофенадин гидрохлорид 60мг, I-үеийн антигистамин, согтууруулах ундаа ба плацебо эмийг нэг удаагийн тунгаар уулган double-blind, 4 эмчилгээ-4 үе шаттай турших судалгааны аргаар автомашин жолоодох сорилыг ашиглан жолоодлогын чадварт үзүүлэх нөлөөг үнэлсэн. Судалгааны үр дүнд, фексофенадин гидрохлорид жолоодлогын чадварт үзүүлэх нөлөө нь I-үеийн антигистаминаас статистикийн хувьд ач холбогдолтойгоор бага, мөн плацеботой ойролцоо байсан (Япон Улсаас бусад улсад хийгдсэн судалгааны мэдээлэл).³⁴⁾

17.3.2 Зүрх судасны үйл ажиллагаанд үзүүлэх нөлөө

(1) Улирлын харшлын риниттэй насанд хүрсэн эмчлүүлэгчдэд фексофенадин гидрохлоридыг өдөрт 2 удаа, 240мг хүртэлх тунгаар^(*) 2 долоо хоногийн турш уулгахад, QTc интервалд плацеботой харьцуулахад статистикийн хувьд ач холбогдолтой өөрчлөлт ажиглагдаагүй (Япон Улсаас бусад улсад хийгдсэн судалгааны мэдээлэл).^{35),36)}

(2) Эрүүл, насанд хүрсэн судалгаанд оролцогчдод фексофенадин гидрохлоридыг 60мг тунгаар өдөрт 2 удаа 6 сарын турш уулган дараа нь 400мг тунгаар өдөрт 2 удаа^(*) 1 долоо хоног, цаашид 240мг тунгаар өдөрт 1 удаа^(*) 1 жилийн турш уулгасан. Эдгээр тун бүрт QTc интервалд плацеботой харьцуулахад статистикийн хувьд ач холбогдолтой өөрчлөлт ажиглагдаагүй (Япон улсаас бусад улсад хийгдсэн судалгааны мэдээлэл).^{37),38),39)}

(3) Эрүүл, насанд хүрсэн судалгаанд оролцогчдод фексофенадин гидрохлорид болон эритромициний харилцан үйлчлэлийг судалсан. Фексофенадин гидрохлорид 120мг тунгаар өдөрт 2 удаа 7 хоног, мөн эритромицинийг 300мг тунгаар өдөрт 4 удаа 7 хоног уулгасан. Эритромицинтэй хамт хэрэглэснээр цусны сийвэн дэх фексофенадины концентрац ойролцоогоор 2 дахин нэмэгдсэн ч QTc зэрэг зүрхний цахилгаан бичлэгийн хэмжилтэд аюулгүй байдлын аливаа асуудал илрээгүй.¹⁶⁾ [10.2 ба 16.7.1 хэсгийг үзнэ үү.]

(4) Фексофенадины Стах нь батлагдсан тунгаас 10 дахин буюу түүнээс их тунтай болсон нөхцөлд хийсэн судалгаануудад зүрхний цахилгаан бичлэгт нөлөө ажиглагдаагүй, мөн гаж нөлөөний давтамж нэмэгдээгүй байна (Япон Улсаас бусад улсад хийгдсэн судалгааны мэдээлэл).^{38),40)}

(5) Фексофенадин гидрохлорид нь хүний зүрхний калийн(K⁺) ионы суваг(лабораторид клонжуулсан загвар)-т нөлөө үзүүлэхгүй болох нь тогтоогдсон.⁴¹⁾

18. ЭМ СУДЛАЛ

18.1 Үйлдлийн идэвх

Фексофенадин гидрохлорид нь гистамины Н1 рецепторыг сонгомлоор хориглохоос гадна үрэвслийн цитокинуудын ялгаралт, эозинофилийн шилжилт хөдөлгөөн, мөн төрөл бүрийн химийн медиаторуудын ялгаралтыг дарангуйлдаг.⁴²⁾

18.2 Гистамины Н1 рецепторыг хориглох үйлдэл

Фексофенадин гидрохлорид нь гистамины Н1 рецептортой өрсөлдөн холбогдож, туршилтын амьтан болох далайн гахайн нарийн гэдэс ба цагаан мөгөөрсөн хоолойн сорьцод гистаминаар өдөөгдсөн агшилтыг дарангуйлсан (10^{-7} – 3×10^{-6} М). Далайн гахайд фексофенадин гидрохлоридыг бие махбодод системчилсэн байдлаар хэрэглэснээр гистаминаар өдөөгдсөн амьсгалын замын агшилт болон арьсны урвалыг дарангуйлсан. Фексофенадин нь адреналин, ацетилхолин, серотонин зэрэг бусад рецепторууд болон L-кальцийн сувгуудад нөлөөлдөггүй, өөрөөр хэлбэл зөвхөн харшлын урвалд голчлон оролцдог замд үйлчилдэг.⁴²⁾

18.3 Эозинофил, үрэвслийн цитокин болон эс наалдуулах молекулд үзүүлэх нөлөө

Фексофенадин гидрохлорид нь улирлын харшлын риниттэй эмчлүүлэгчдийн хамрын салстын хучуур эсийн өсгөврийн шингэнээр өдөөгдсөн хүний эозинофил эсүүдийн шилжилт хөдөлгөөнийг 10^{-6} М ба түүнээс дээш концентрац дээр дарангуйлсан. Улирлын харшлын риниттэй эмчлүүлэгчдийн хамрын салстын хучуур эсүүдийг идэвхжүүлсэн хүний

эозинофил эсүүдтэй хамт өсгөвөрлөх үед өсгөврийн шингэнд ялгардаг үрэвслийн цитокинууд болох IL-8, GM-CSF-ийн ялгаралтыг тус тус IL-8-д $\geq 10^{-6}$ М, GM-CSF-д $\geq 10^{-9}$ М концентрац дээр дарангуйлсан. Түүнчлэн эс наалдуулах молекул болох sICAM-1-ийн түвшинг $\geq 10^{-9}$ М концентрац дээр бууруулсан.⁴³⁾

18.4 Химийн медиаторуудын ялгаралтыг дарангуйлах үйлдэл

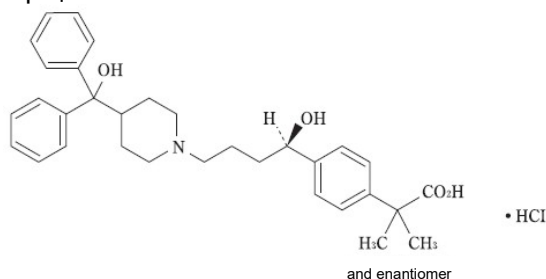
Хүний IgE эсрэг биеийн эсрэг өдөөгдсөн нөхцөлд фексофенадин гидрохлорид нь эрүүл насанд хүрэгчдийн захын цусны базофил эсүүд, мөн атопийн дерматиттай эмчлүүлэгчдийн захын цусны цагаан эсүүдээс гистамины ялгаралтыг 10^{-6} - 10^{-5} М концентрац дээр дарангуйлсан. Антигенаар өдөөгдсөн цочмог багтраа үүсгэсэн туршилтын амьтан болох далайн гахайн бронх-альвеолын шингэн дэх лейкотриений түвшинг бууруулсан.⁴²⁾

18.5 I хэлбэрийн харшлын урвалд үүсгэсэн амьтны загварт үзүүлэх нөлөө

Фексофенадин гидрохлорид нь туршилтын амьтад болох далайн гахайд антигенаар өдөөгдсөн харшлын ринит, харханд идэвхгүй арьсны анафилакси урвал, харханд антигенаар өдөөгдсөн системийн анафилаксын урвал, далайн гахайд антигенаар өдөөгдсөн шууд багтраа төст урвалыг тус тус дарангуйлсан.⁴²⁾

19. ФИЗИК, ХИМИЙН ШИНЖ ЧАНАР

Бүтцийн томъёо:



Худалдааны нэршил: Фексофенадин гидрохлорид

Химийн нэршил: 2-(4-((1*RS*)-1-гидрокси-4-[4-(гидроксидифенилметил) пиперидин-1-ил] бутил} фенил)-2-метилпропионий хүчлийн моногидрохлорид

Молекулын томъёо: $C_{32}H_{39}NO_4 \cdot HCl$

Молекул жин: 538.12

Ерөнхий шинж: Фексофенадин гидрохлорид нь цагаан өнгөтэй талстат нунтаг болно. Энэ нь метанолд маш сайн уусдаг, этанолд уусдаг (99.5) ба усанд бага зэрэг уусдаг. Метанол дахь фексофенадин гидрохлоридийн уусмал(100-аас 3 нь) нь оптик эргэлт байхгүй шинж чанарыг үзүүлдэг болно. Фексофенадин гидрохлорид кристалл полиморфизм шинж чанарыг үзүүлдэг.

20. ХАДГАЛАЛТЫН АНХААРУУЛГА

Шахмал

Шахмалын өнгө нь гэрэлд бүдгэрч болзошгүй ч энэ эмийн чанар, үйлчилгээнд ямар нэгэн нөлөө үзүүлэхгүй.

22. САВЛАГАА

ФЕКСОФЕНАДИН ГИДРОХЛОРИД ШАХМАЛ 30мг "ТОВА"

100 шахмал [10 шахмал x 10: РТР]

ФЕКСОФЕНАДИН ГИДРОХЛОРИД ШАХМАЛ 60мг "ТОВА"

100 шахмал [10 шахмал x 10: РТР]

500 шахмал [10 шахмал x 50: РТР]

140 шахмал [14 шахмал x 10: РТР]

700 шахмал [14 шахмал x 50: РТР]

300 шахмал [шилэн флакон]

ФЕКСОФЕНАДИН ГИДРОХЛОРИД ОД ШАХМАЛ 30мг "ТОВА"

100 шахмал [10 шахмал x 10: РТР]

ФЕКСОФЕНАДИН ГИДРОХЛОРИД ОД ШАХМАЛ 60мг "ТОВА"

100 шахмал [10 шахмал x 10: РТР]

500 шахмал [10 шахмал х 50: PTP]
300 шахмал [шилэн флакон]

23. ЭШЛЭЛҮҮД

- 1) Pharmacokinetics in healthy adult subjects (Allegra Tablets: approved on September 22, 2000; Summary of Application Data F. III. 1.(1))
- 2) Bioequivalence test (Allegra Tablets: approved on September 22, 2000; Summary of Application Data F. III. 4.(1))
- 3) Pharmacokinetics in children (Allegra Tablets: approved on October 20, 2006; Summary of Application Data 2.5.3.(2), 2.7.6.(2))
- 4) Tanaka, T., et al.: Japanese Journal of Medicine and Pharmaceutical Science. 2013; 69 (3): 441-452
- 5) Tanaka, T., et al.: Japanese Journal of Medicine and Pharmaceutical Science. 2013; 69 (3): 453-472
- 6) Food effect (Allegra Tablets: approved on September 22, 2000; Summary of Application Data F. III.1.(1))
- 7) Protein binding in healthy adults (Allegra Tablets: approved on September 22, 2000; Summary of Application Data F. II. 2.(4))
- 8) Metabolism in healthy adults (Allegra Tablets: approved on September 22, 2000; Summary of Application Data F. III. 1.(2), F. III. 1.(3))
- 9) Pharmacokinetics in patients with renal impairment (Allegra Tablets: approved on September 22, 2000; Summary of Application Data F. III. 3.(4))
- 10) Safety study in patients with renal impairment (Allegra Tablets: approved on September 22, 2000; Summary of Application Data G. V. 2.(2))
- 11) Pharmacokinetics in patients with hepatic impairment (Allegra Tablets: approved on September 22, 2000; Summary of Application Data F. III. 3.(3))
- 12) Safety study in patients with hepatic impairment (Allegra Tablets: approved on September 22, 2000; Summary of Application Data G. V. 2.(3))
- 13) Pharmacokinetics in the elderly (Allegra Tablets: approved on September 22, 2000; Summary of Application Data F. III. 3.(2))
- 14) Safety study in the elderly (Allegra Tablets: approved on September 22, 2000; Summary of Application Data G. V. 2.(1))
- 15) Urae, A., et al.: Japanese Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics. 2000; 31 (5): 639-648
- 16) Interactions with erythromycin (Allegra Tablets: approved on September 22, 2000; Summary of Application Data F. III. 2.(1), G. I. 5.(1))
- 17) Drug-drug interactions (in dogs) (Allegra Tablets: approved on September 22, 2000; Summary of Application Data F. II. 5.(3))
- 18) Bioequivalence test (Allegra Tablets: approved on September 22, 2000; Summary of Application Data F. III. 4.(2))
- 19) Interactions with omeprazole and aluminum hydroxide gel/magnesium hydroxide (Allegra Tablets: approved on September 22, 2000; Summary of Application Data F. III. 2.(3), F. III. 2.(4))
- 20) Interactions with ketoconazole (Allegra Tablets: approved on September 22, 2000; Summary of Application Data F. III. 2.(2))
- 21) Kawashima, M., et al.: Int. Arch. Allergy Immunol. 2001; 124(1-3): 343-345
- 22) Japanese phase III study in patients with urticaria (Allegra Tablets: approved on September 22, 2000; Summary of Application Data G. II. 1.(1))
- 23) Finn, A. F., et al.: J. Allergy Clin. Immunol. 1999; 104(5): 1071-1078
- 24) Phase III study in patients with chronic urticaria conducted outside Japan (Allegra Tablets: approved on September 22, 2000; Summary of Application Data G. IV. 1.(1))
- 25) Dose-comparison study in patients with seasonal allergic rhinitis (Allegra Tablets: approved on September 22, 2000; Summary of Application Data G. II. 2.(2))
- 26) Bernstein, D. I., et al.: Ann. Allergy Asthma Immunol. 1997; 79(5): 443-448
- 27) Double-blind, placebo-controlled, dose-comparison study in patients with seasonal allergic rhinitis (Allegra Tablets: approved on September 22, 2000; Summary of Application Data G. IV. 2.(1))

- 28) Baba, K.: Practica Oto-Rhino-Laryngologica. 2007; 100 (2) Suppl. (119): 1-20
- 29) Kawashima. M., et al.: Br. J. Dermatol. 2003; 148(6): 1212-1221
- 30) Nakagawa, H., et al.: The Nishinihon Journal of Dermatology. 2006; 68 (5): 553-565
- 31) Double-blind comparison study in pediatric patients with atopic dermatitis (Allegra Tablets: approved on October 20, 2006; Summary of Application Data 2.7.6.(2))
- 32) Urae, A., et al.: Japanese Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics. 2000; 31 (5): 649-658
- 33) Tashiro, M., et al.: J. Clin. Pharmacol. 2004; 44(8): 890-900
- 34) Weiler, J. M., et al.: Ann. Intern. Med. 2000; 132: 354-363
- 35) Pratt, C. M., et al.: Am. J. Cardiol. 1999; 83: 1451-1454
- 36) Dose-response in patients with allergic rhinitis (Allegra Tablets: approved on September 22, 2000; Summary of Application Data G. IV. 2.(1))
- 37) Pratt. C.. et al.: Clin. Exp. Allergy. 1999; 29(Suppl.3): 212-216
- 38) Study on ECG examination following high-dose administration (Allegra Tablets: approved on September 22, 2000; Summary of Application Data G. I. 5.(4))
- 39) Long-term administration study in healthy adults (Allegra Tablets: approved on September 22, 2000; Summary of Application Data G. V. 1.(1), G. V. 1.(2))
- 40) Long-term administration study in healthy adults (Allegra Tablets: approved on September 22, 2000; Summary of Application Data F. III. 3.(1))
- 41) Study on the possibility of QTc interval prolongation (Allegra Tablets: approved on September 22, 2000; Summary of Application Data E. II. 2.(1))
- 42) Pharmacology study (Allegra Tablets: approved on September 22, 2000; Summary of Application Data E. I)
- 43) Abdelaziz, M. M.. et al.: J. Allergy Clin. Immunol. 1998; 101: 410-420

26. МАРКЕТИНГИЙН ЗӨВШӨӨРӨЛ ЭЗЭМШИГЧ, г.м.

26.1 Маркетингийн зөвшөөрөл эзэмшигч

ТОВА ФАРМАЦЕВТИКАЛ КО., ЛТД.
2-11, Шинбаши-чо, Кадома, Осака 571-8580
ЯПОН УЛС