

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Kestine Lyo 20 mg tabletti, kylmäkuivattu

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 tabletti sisältää 20 mg mikronisoitua ebastiinia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:
Aspartaami 2 mg.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kylmäkuivattu
Pyöreä, valkoinen, kylmäkuivattu tabletti.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Kausiluonteisen ja ympärivuotisen allergisen riniitin ja konjunktiviitin oireiden hoito.

4.2 Annostus ja antotapa

Allergisen nuhan vaikeiden oireiden hoitoon 20 mg kerran vuorokaudessa.. Lievemmissä tapauksissa ja pitempiaikaiseen hoitoon suositellaan 10 mg:n annosta kerran vuorokaudessa.

Erytispotilasryhmät: Kestine Lyo 20 mg kylmäkuivatut tabletit on tarkoitettu vain aikuisten ja yli 12-vuotiaiden lasten hoitoon. Annoksen soveltamiseen ei ole tarvetta hoidettaessa potilaita, joilla on lievä, keskivaikea tai vaikea munuaisten vajaatoiminta tai lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta. Yli 10 mg:n annoksista ei ole kokemusta potilailla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta, siksi 10 mg:n annosta ei saa ylittää, jos potilaalla on vaikea maksan vajaatoiminta. Hoitoa voi jatkaa, kunnes oireet ovat kadonneet.

Antotapa

Kylmäkuivattu tabletti asetetaan kielen päälle, jossa se liukenee välittömästi.
Vettä tai muuta nestettä ei tarvitse käyttää.

Läpipainopakkauksen päällä oleva folio poistetaan varovasti juuri ennen käyttöä ja kylmäkuivattu tabletti otetaan pakkauksesta kuivin käsin sitä murskaamatta. Tabletti on otettava heti kun läpipainopakkaus on avattu.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys ebastiinille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Kestine Lyo 20 mg kylmäkuivattujen tablettien käyttö on vasta-aiheista, jos potilaalla on vaikea maksan vajaatoiminta.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Koska ebastiinin yhteiskäyttö imidatsolin tyyppisten sienilääkkeiden, kuten ketokonatsolin ja itrakonatsolin, makrolidiantibioottien, kuten erytromysiinin tai tuberkuloosilääkkeiden, kuten rifampisiinin kanssa aiheuttaa farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia (ks. kohta 4.5), varovaisuutta tulisi noudattaa määrättäessä ebastiinia potilaille, jotka käyttävät näihin lääkeryhmiin kuuluvia lääkkeitä.

Ebastiinia tulee käyttää varoen, jos potilaalla on maksan vajaatoiminta (ks. kohdat 4.2, 4.3 ja 5.2).

Tämä lääkevalmiste sisältää 2 mg aspartaamia per yksi kylmäkuivattu tabletti.

Aspartaami on fenyylialaniinin lähde. Voi olla haitallinen henkilöille, joilla on fenyyliketonuria (PKU), harvinainen perinnöllinen sairaus, jossa fenyylialaniinia kertyy elimistöön, koska elimistö ei kykene poistamaan sitä riittävästi.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Ebastiinin yhteiskäyttö ketokonatsolin tai erytromysiinin kanssa suurentaa plasman ebastiinipitoisuutta ja vähemmässä määrin karebastiinipitoisuutta. Tähän liittyy vähäistä QTc-ajan pitenemistä, mutta tämä ei ole kliinisesti merkittävää.

Ebastiinia, kuten muitakin ei-sedatiivisia antihistamiineja, on syytä kuitenkin antaa varoen potilaille, joilla on lääkitys, jonka tiedetään pidentävän QTc-väliä. Tällaisia lääkkeitä ovat luokkiin I ja III kuuluvat rytmihäiriölääkkeet, trisykliset masennuslääkkeet, neuroleptit ja/tai lääkkeet, jotka estävät CYP3A4-entsyymijärjestelmän toimintaa. CYP3A4-entsyymijärjestelmän toimintaa estäviä lääkkeitä ovat mm. atsolisienilääkkeet, kuten ketokonatsoli ja itrakonatsoli ja makrolidiantibiootit, kuten erytromysiini (ks. kohta 4.4).

Farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia on havaittu, kun ebastiinia käytetään rifampisiinin kanssa. Nämä yhteisvaikutukset pienentävät ebastiinin plasmapitoisuuksia ja vähentävät sen antihistamiinivaikutuksia.

Ebastiinin ja teofylliinin, varfariinin, simetidiinin, diatsepaamin ja alkoholin yhteisvaikutuksia ei ole raportoitu.

Ebastiinin ottaminen ruoan kanssa ei muuta sen kliinistä tehoa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

On vain vähän tietoa ebastiinin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeet eivät osoita suoria tai epäsuoria haitallisia lisääntymistoksisia vaikutuksia. Varotoimenpiteenä on suositeltavaa välttää ebastiinin käyttöä raskauden aikana.

Imetys

Ei tiedetä erittykö ebastiini ihmisen rintamaitoon. Ebastiini ja sen päämetaboliitti, karebastiini sitoutuvat suuressa määrin proteiineihin (> 97 %), mikä ei viittaa lääkkeen erittymiseen rintamaitoon. Varotoimenpiteenä on suositeltavaa välttää ebastiinin käyttöä imetyksen aikana.

Hedelmällisyys

Tietoja ebastiinin vaikutuksista ihmisen hedelmällisyyteen ei ole.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Ihmisillä psykomotorisia toimintoja on tutkittu laajasti ja vaikutuksia ei löytynyt. Kestine Lyo ei suositeltuina terapeuttisina annoksina haittaa ajokykyä tai koneiden käyttökykyä. Herkkien ihmisten, jotka

reagoivat ebastiiniin epätavallisesti, on suositeltavaa kuitenkin tietää yksilöllisistä reaktioistaan ennen kuin he ajavat autoa tai suorittavat monimutkaisia toimintoja: uneliaisuutta tai huimausta voi esiintyä (ks. kohta 4.8).

4.8 Haittavaikutukset

Yhdistetyssä analyysissä lumekontrolloiduista kliinisistä tutkimuksista, joissa 5708 potilasta sai ebastiinia, yleisimmin raportoituja haittavaikutuksia olivat päänsärky, suun kuivuminen ja uneliaisuus.

Kliinisissä tutkimuksissa raportoidut haittavaikutukset lapsilla (n=460) olivat samanlaiset kuin aikuisilla.

Alla olevassa taulukossa on lueteltu haittavaikutukset kliinisissä tutkimuksissa ja markkinoille tulon jälkeen havaitut haittavaikutukset: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100 - <1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1000 - <1/100$), harvinainen ($\geq 1/10000 - <1/1000$), hyvin harvinainen ($< 1/10000$) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen	Yleinen	Harvinainen	Tuntematon
Immuunijärjestelmä			Yliherkkyysoireet (kuten anafylaksia ja angioedeema)	
Aineenvaihdunta ja ravitsemus				Lisääntynyt ruokahalu
Psykkiset häiriöt			Hermostuneisuus, unettomuus	
Hermosto	Päänsärky	Uneliaisuus	Heitehuimaus, tuntohäiriöt, makuhäiriöt	
Sydän			Sydämentykytys, takykardia	
Ruoansulatuselimistö		Suun kuivuminen	Vatsakipu, oksentelu, pahoinvointi, dyspepsia	
Maksa ja sappi			Maksatulehdus, kolestaasi, poikkeavat maksan toimintakokeiden tulokset (kohonneet transaminaasit, gamma-GT, alkalinen fosfataasi ja bilirubiini)	
Iho ja ihonalainen kudus			Nokkosihottuma, ihottuma, ihotulehdus	
Sukupuolielimet ja rinnat			Kuukautishäiriöt	
Yleiset oireet ja antopaikassa todettavat haitat			Turvotus, voimattomuus	
Tutkimukset				Painonnousu

Epäilyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäilyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäilyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

4.9 Yliannostus

Suurilla annoksilla tehdyissä tutkimuksissa ei ole tullut esiin kliinisesti merkitseviä löydöksiä eikä oireita annostuksen ollessa enintään 100 mg kerran päivässä. Ebastiinille ei ole tunnettua vastalääkettä. Kokemukset huomattavasti 100 mg:aa suuremmista annoksista ovat vähäisiä.

Oireet: Mahdollisia ovat päänsärky, uneliaisuus ja erittäin suurten annosten yhteydessä mahdollisesti tajuttomuus. Suun kuivuus, mahdollisesti mydriaasi. Mahdollisia ovat takykardia, vasodilataatio, verenpaineen aleneminen. Erittäin suurissa yliannostustapauksissa QT-ajan pidentyminen, kammioeräisten rytmihäiriöiden riski ("torsade de pointes").

Hoito: Tarvittaessa mahahuuhtelu, lääkehiilen anto. Suurten annosten yhteydessä peruselintoimintojen seuranta mukaan lukien jatkuva EKG-seuranta. "Torsade de pointes"-tapauksissa isoprenaliini-infuusio tai magnesiumsulfaatti, mahdollisesti tahdistin. Muutoin hoito on oireenmukaista.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Muut systeemiset antihistamiinit, ATC-koodi: R06AX22

Kestine Lyo -valmisteen vaikuttava aine, ebastiini, muuttuu lähes täydellisesti suoliston limakalvon ja maksan entsyymijärjestelmässä aktiiviseksi metaboliitiksi, karebastiiniksi. Sekä ebastiinilla että karebastiinilla on voimakas affiniteetti H_1 -histamiinireseptoreihin. *In vitro*- ja *in vivo*-tutkimusten tulokset osoittavat, että ebastiini ja karebastiini ovat voimakkaita, pitkävaikutteisia ja selektiivisiä H_1 -histamiinireseptoreiden salpaajia, joilla ei ole merkittäviä keskushermostoon kohdistuvia antikolinergisia vaikutuksia.

Ihon histamiinipaukamattutkimuksissa karebastiinilla on tilastollisesti ja kliinisesti merkitsevä antihistamiinivaikutus, joka alkaa 1 tunnin kuluttua lääkkeen ottamisesta ja kestää yli 48 tuntia. Viiden päivän ebastiinikuurin päätyttyä antihistamiinivaikutus säilyy havaittavalla tasolla 72 tuntia. Vaikutuksen kesto vastaa ebastiinin tärkeimmän aktiivisen metaboliitin, karebastiinin, pitoisuuksia plasmassa. Toistuvan annon jälkeen perifeeristen H_1 -reseptorien salpaus pysyy vakaana eikä toleranssia ole esiintynyt. Tulokset viittaavat siihen, että vähintään 10 mg:n ebastiiniannoksina karebastiinilla on nopea, tehokas ja pitkään kestävä perifeerisiä H_1 -histamiinireseptoreita salpaava vaikutus. Tämä tukee ebastiinin ottoa kerran päivässä.

Eräässä kliinisessä tutkimuksessa, jossa ebastiini annettiin kerta-annoksena todettiin, että kylmäkuivattu tabletti oli lääkemuotona hyvin siedetty ottaen huomioon standardien mukaiset turvallisuustestit, lääkärintarkastukset, vitaalitoiminnot sekä EKG. Lisäksi todettiin, että kylmäkuivattu ebastiinitabletti oli bioekvivalentti kalvopäällysteisen tabletin kanssa. Siten kylmäkuivattujen ebastiinitablettien tehon oletetaan olevan sama kuin kalvopäällysteisten ebastiinitablettien.

Ebastiinilla ja karebastiinilla on heikko sedatiivinen vaikutus. Sedaatiota on tutkittu farmako-EEG:n, kognitiivisen suorituskyvyn, visuaalis-motoristen koordinaatiotestien ja subjektiivisten arviointien avulla. Kliinisesti merkitsevää karebastiinista johtuvaa sedaation lisääntymistä ei havaittu, kun ebastiinia käytettiin suositellulla annostuksella.

Suositteluja ebastiiniannoksia käytettäessä ei kliinisissä tutkimuksissa ole havaittu sydämeen kohdistuvia vaikutuksia, ei myöskään QT-ajan pidentymistä. Kun koehenkilöille annettiin 500 mg kerta-annoksena, QT-aika lyheni lievästi.

5.2 Farmakokineetiikka

Oraalisen annon jälkeen ebastiini muuttuu alkureitin metabolian aikana suoliston limakalvossa ja maksassa CYP3A4-entsyymijärjestelmän kautta aktiiviseksi metaboliitiksi, karebastiiniksi. Koska ebastiinin pitoisuudet plasmassa ovat erittäin pieniä, sen farmakokineettiset tutkimukset pohjautuvat karebastiinin määrytyksiin. Koska CYP3A4-entsyymijärjestelmässä ei esiinny polymorfiaa, suurta yksilöiden välistä vaihtelua ebastiinin metaboliassa ei ole odotettavissa.

Kun ebastiinia otetaan suun kautta 10 mg, karebastiinin huippupitoisuus plasmassa (80-100 ng/ml) saavutetaan 2,6-6 tunnissa. Huippupitoisuuden saavuttamisen jälkeen karebastiinin pitoisuudet plasmassa pienenevät monoeksponentiaalisesti. AUC-arvot olivat 1,75-2,94 mg/l/h. Kun ebastiini otetaan aterian yhteydessä, karebastiinin huippupitoisuudet kaksinkertaistuvat ja AUC-arvot ovat 50 % suurempia kuin paastonneilla henkilöillä, mutta aika huippupitoisuuden saavuttamiseen ei kuitenkaan muutu. Jos ebastiinin hyötyosuus ekstrapoloidaan karebastiinin pitoisuuksista, se on suuri ja ruoan samanaikainen nauttiminen lisää hyötyosuutta. Kun ebastiinia annetaan toistuvasti kerran vuorokaudessa, karebastiinin vakaan tilan pitoisuudet saavutetaan 3- vuorokaudessa, jolloin huippupitoisuudet ovat 130–160 ng/ml. Yhden 20 mg:n kerta-annoksen jälkeen ebastiinin huippupitoisuus plasmassa, keskimäärin 2,8 ng/ml, saavutetaan 1-3 tunnin kuluttua. Ebastiinin metaboliitin, karebastiinin, huippupitoisuus plasmassa on keskimäärin 157 ng/ml.

Terveille vapaaehtoisille suoritettut tutkimukset osoittivat, että karebastiinin farmakokineetiikka on lineaarista, kun ebastiinia annetaan alle 40 mg:n kerta-annoksina tai toistuvasti. Suositeltua suurempia ebastiinin kerta-annoksia (80 mg, 150 mg, 300 mg ja 500 mg) käytettäessä ebastiinin huippupitoisuudet lisääntyivät suhteessa annoksen suuruuteen, kun taas AUC-arvot suurenevät enemmän kuin annosta vastaavasti. Karebastiinin vastaavat huippupitoisuudet ja AUC-arvot suurenevät vähemmän kuin annosvastaavuuden suhteen voitiin odottaa. Tulokset viittasivat siihen, että ebastiinin metabolia saturoituu käytettäessä erittäin suuria annoksia.

Ebastiini ja karebastiini sitoutuvat > 97-prosenttisesti plasman proteiineihin. Karebastiinin terminaalinen puoliintumisaika on 15-18 tuntia, ja se on sama nuorilla ja iäkkäillä aikuisilla. Karebastiinin puhdistuma on $1,8 \pm 0,3$ l/tunti ja jakautumistilavuus vakaassa tilassa 33 ± 6 l, ja se on riippumaton käytetystä annoksesta.

Suun kautta otettu ebastiini ja sen metaboliitti karebastiini eivät läpäise kliinisesti merkitsevästi veriaivoestettä. Tiedot ebastiinin ja karebastiinin kulkeutumisesta ihmisen istukan läpi ovat puutteellisia. Rotilla suoritettut tutkimukset osoittavat, ettei karebastiini läpäise istukkaa.

Ebastiini metaboloituu pääasiassa karebastiiniksi CYP3A4-isoentsyymin välityksellä. Lisäksi on todettu useita muita vähäisempiä metaboliitteja. Ebastiini ja erityisesti karebastiini hajoavat edelleen oksidatiivisen demetylaation kautta. Suurin osa suun kautta otetusta annoksesta (80 %) erittyy pääasiassa konjugoituina metaboliitteina ja vain alle 1 % muuttumattomana karebastiininä munuaisten kautta. Ulosteeeseen erittyy ebastiinia (1 %), karebastiinia ja hydroksi-4-karebastiinia.

Karebastiinin eliminaation puoliintumisaika on sama nuorilla ja iäkkäillä (65-75 -vuotiailla) aikuisilla. Annoksen mukauttaminen ei näin ollen ole tarpeen iäkkäitä henkilöitä hoidettaessa.

Ensimmäisenä ja viidentenä hoitopäivänä saavutettut ebastiini- ja karebastiinipitoisuudet plasmassa olivat terveillä vapaaehtoisilla koehenkilöillä samat kuin lievää, keskivaikeaa tai vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa tai lievää tai keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, joille annettiin 20 mg ebastiinia vuorokaudessa, sekä vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, joita hoidettiin 10 mg:lla ebastiinia vuorokaudessa. Ebastiinin ja sen metaboliittien farmakokineettinen profiili ei siis olennaisesti muutu maksan tai munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä riippumatta vajaatoiminnan vaikeusasteesta.

Eräässä crossover-tutkimuksessa, jossa ebastiini annettiin kerta-annoksena todettiin, että kylmäkuivatun ebastiinitabletti oli bioekvivalentti kalvopäällysteisen tabletin kanssa. Veden nauttimisella kylmäkuivatun tabletin ottamisen jälkeen ei ollut merkitystä ebastiinin farmakokinetiikkaan.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Prekliiniset tutkimustulokset hiirillä, rotilla ja koirilla suoritetuista kokeista osoittivat, että suun kautta annetun ebastiinin toksisuus on pieni. Pääasiallisin todettu vaikutus (keltarauhasten määrän väheneminen rotilla käytettäessä hyvin suuria annoksia) liittyi todennäköisesti ebastiinin farmakologiseen vaikutukseen. Sama vaikutus on todettu muillakin antihistamiineilla.

Ebastiinilla ei ollut vaikutusta koe-eläinten lisääntymiseen, kun käytettiin annoksia, jotka vastasivat ihmisille käytettäviä terapeuttisia annoksia. Hyvin suuret annokset (140 mg/kg/pv eli 400 kertaa ihmisen hoidossa käytettävä annos) vähensivät rotilla ravinnon käyttöä ja aiheuttivat painon alenemista sekä saivat aikaan hyvin vähäistä implantaatiopaikkojen vähenemistä, poikasten painon alenemista ja kasvun hidastumista.

Ebastiini ei ole ollut teratogeeninen asiaankuuluvissa tutkimuksissa eikä sillä ole ollut mutageenisia eikä klastogeenisiä vaikutuksia *in vitro*- ja *in vivo* -tutkimuksissa. Ebastiini ei ole osoittautunut myöskään karsinogeeniseksi hiirillä ja rotilla suoritetuissa tutkimuksissa.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Liivate

Mannitoli (E421)

Aspartaami (E951)

Makuaine (minttu): luonnolliset esanssit, alifaattiset alkoholit, aromaattiset alkoholit, aromaattiset aldehydit, maltodekstriini, vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä alkuperäisessä pakkauksessa.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoost

Ebastiini kylmäkuivatut tabletit on pakattu kerta-annoksiin jaettavaan alumiini-läpipainopakkauksiin. Pakkaus koostuu monilaminaatti kalvosta (PVC/PA/Al) sekä suojaavasta foliosta (PET/Al/paperi).

10, 20, 30, 50 ja 100 kylmäkuivatun tabletin pakkaus.

Kaikki pakkauskoost eivät välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisiä ohjeita.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Almirall, S.A
Rda. General Mitre, 151
08022 Barcelona
Espanja

8. MYYNTILUVAN NUMERO

18931

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 24.6.2004
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 25.4.2008

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

29.4.2019