

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Kestox 20 mg kalvopäällysteinen tabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi Kestox 20 mg kalvopäällysteinen tabletti sisältää 20 mg ebastiinia

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti

Kestox 20 mg kalvopäällysteiset tabletit ovat valkoisia tai luonnonvalkoisia, pyöreitä, viistettyjä kalvopäällystettyjä tabletteja, joissa on jakouurre yhdellä puolella, ja niiden läpimitta on 9,2 mm.

Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Kausittaisen ja jatkuvan allergisen riniitin, jossa joko on tai ei ole lisäoireena allerginen sidekalvotulehdus, oireiden hoitoon.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Pediatriset potilaat

Kokemus alle 12-vuotiaista lapsista on vähäistä.

12-vuotiaille lapsille ja sitä vanhemmille ja aikuisille käytetään seuraavia annostussuosituksia: 1 kalvopäällysteinen tabletti (20 mg ebastiinia) kerran päivässä allergisen riniitin vaikeiden oireiden tapauksessa. Potilaille, joilla on lievemmät oireet, suositellaan yhtä 10 mg kalvopäällysteistä ebastiinitablettia kerran päivässä. Tätä annostusta varten on saatavilla Kestox 10 mg kalvopäällysteisiä tabletteja.

Eriyiset kohderyhmät:

Annoksen sovittaminen ei ole tarpeen hoidettaessa potilaita, joilla on lievä, kohtalainen tai vaikea munuaisten vajaatoiminta tai lievä tai kohtalainen maksan vajaatoiminta.

Yli 10 mg:n annoksista ei ole kliinistä tietoa potilailla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta; siksi 10 mg:n annosta ei saa ylittää, jos potilaalla on vaikea maksan vajaatoiminta.

Antotapa:

Suun kautta.

Kalvopäällysteiset tabletit tulee ottaa pureskelematta nesteen kera.

Ebastiinia voidaan ottaa ruoka-aikoina tai itsenäisesti aterioista riippumatta.

Käytön kesto:

Lääkäri päättää käytön kestosta.

Allergisen riniitin hoidossa on kliinistä kokemusta enintään 1 vuoden käytöstä.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia voi ilmetä käytettäessä ebastiinia samanaikaisesti imidatsolisienilääkkeiden (kuten ketokonatsolin ja itrakonatsolin), makrolidiantibioottien (kuten erytromysiinin) ja tuberkuloosilääkkeiden (kuten rifampisiinin) kanssa (ks. kohta 4.5). Ebastiinia saa siksi määrätä vain varoen näitä vaikuttavia aineita sisältävien lääkkeiden käytön yhteydessä.

Kuten muidenkin antihistamiinien kanssa, varovaisuutta tulee noudattaa, kun ebastiinia annetaan potilaille, joilla tiedetään olevan hypokalemia. Varovaisuutta on noudatettava lääkittäessä potilaita, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.2).

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Ebastiinin ja ketokonatsolin, itrakonatsolin tai erytromysiinin (aineet, joiden tiedetään pitkittävän QTc-väliä) yhteisvaikutustutkimukset osoittivat yhteisvaikutuksia korkeampien plasman ebastiinitasojen muodossa ja vähäisemmässä määrin korkeampien karebastiinitasojen muodossa. Karebastiinitasojen kohoamiseen ei kuitenkaan liittynyt kliinisesti merkityksellisiä farmakodynaamisia vaikutuksia.

Pelkän ketokonatsolin tai erytromysiinin antoon verrattuna QTc-väli piteni ainoastaan noin 10 ms.

Ebastiinia määrättäessä on noudatettava varovaisuutta, jos potilas käyttää samanaikaisesti imidatsolisienilääkkeitä, kuten ketokonatsolia tai itrakonatsolia, tai makrolidiantibiootteja, kuten erytromysiiniä.

Farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia ilmeni käytettäessä ebastiinia samanaikaisesti rifampisiinin kanssa. Yhteisvaikutukset saattavat pienentää ebastiinin pitoisuutta plasmassa ja siten heikentää antihistamiinin tehoa.

Ebastiinin ja teofylliinin, varfariinin, simetidiinin, diatsepaamin tai alkoholin välillä ei ole havaittu yhteisvaikutuksia.

Ruuan samanaikainen nauttiminen aiheutti 1,5 – 2,0 -kertaisen nousun plasman karebastiinitasossa. Karebastiini on ebastiinin aktiivinen pääasiallinen metaboliitti. Myös AUC suureni, mutta T_{max} säilyi muuttumattomana. Kliininen teho ei kuitenkaan heikentynyt.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus:

On vain vähän tietoja ebastiinin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa ei ole havaittu suoria tai epäsuoria lisääntymistoksisia vaikutuksia. Varmuuden vuoksi ebastiinia ei pidä käyttää raskauden aikana.

Imetys:

Ei tiedetä, erittykö ebastiini ihmisen rintamaitoon. Ebastiinin ja sen päämetaboliitin karebastiinin suuri proteiinisidonnaisuus (> 97 %) ei viittaa siihen, että lääkeaine erittyisi rintamaitoon. Varmuuden vuoksi ebastiinia ei pidä käyttää imetyksen aikana.

Hedelmällisyys:

Ebastiinin vaikutuksesta ihmisen hedelmällisyyteen ei ole tietoa.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Ihmisillä psykomotorisia toimintoja on tutkittu laajasti, eikä vaikutuksia havaittu. Ebastiini ei suositeltuina terapeuttisina annoksina haittaa ajokykyä tai koneiden käyttökykyä.

On kuitenkin suositeltavaa selvittää yksilöllinen reagointi ebastiinille herkkien henkilöiden tunnistamiseksi, ennen kuin potilas ajaa tai suorittaa monimutkaisia tehtäviä. Uneliaisuutta ja

huimausta voi ilmetä (ks. kohta 4.8).

4.8 Haittavaikutukset

Yhdistetyssä analyysissä ebastiinilla tehdyistä lumekontrolloiduista tutkimuksista, joissa 5708 potilasta sai ebastiinia, yleisimmin ilmoitettuja haittavaikutuksia ovat suun kuivuminen ja uneliaisuus.

Raportoidut haittavaikutukset olivat lapsilla (n = 460) samanlaisia kuin aikuisilla.

Kliinisissä tutkimuksissa ja ebastiinin markkinoille tulon jälkeisissä tutkimuksissa ilmoitetut haittavaikutukset on lueteltu seuraavassa taulukossa elinjärjestelmittäin ja seuraavan yleisyyssluokituksen mukaisesti:

Hyvin yleinen ($\geq 1/10$)

Yleinen ($\geq 1/100 - < 1/10$)

Melko harvinainen ($\geq 1/1000 - < 1/100$)

Harvinainen ($\geq 1/10\ 000 - 1/1000$)

Hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$)

Ei tiedossa (ei voida arvioida saatavilla olevan tiedon perusteella)

Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen	Yleinen	Harvinainen	Tunte maton
Immuunijärjestelmä			Yliherkkyysoireet (kuten anafylaksia ja angioedeema)	
Aineenvaihdunta ja ravitsemus				Lisääntynyt ruokahalu
Psyykkiset häiriöt			Hermostuneisuus, unettomuus	
Hermosto	Päänsärky	Uneliaisuus	Heitehuimaus, tuntohäiriöt, makuuain häiriöt	
Sydän			Palpitaatiot, takykardia	
Ruoansulatuselimistö		Kuiva suu	Vatsakipu, oksentelu, pahoinvointi, dyspepsia	
Maksa ja sappi			Hepatiitti, kolestaasi, epänormaali maksantoimintatesti (transaminaasien, gamma-GT:n, alkalisen fosfataasin ja bilirubiinin nousu)	
Iho ja ihonalainen kudokset			Urtikaria, ihottuma, ihotulehdus,	
Sukupuolielimet ja rinnat			Kuukautishäiriöt	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat			Edeema, astenia	
Tutkimukset				Painonnousu

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
PL 55
00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Kun tutkimuksissa annettiin suuria annoksia, jopa 100 mg kerran päivässä, ei havaittu kliinisesti merkitseviä oireita tai merkkejä yliannostuksesta. Ebastiinille ei ole tiedossa erityistä vasta-ainetta. Yliannostuksen sattuessa ovat tarpeen elintoimintojen valvonta, mukaan lukien EKG-valvonta, jossa arvioidaan myös QT-aikaa vähintään 24 tunnin ajan, oireenmukainen hoito ja mahanhuuhtelu.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: muut antihistamiinit systeemiseen käyttöön, ATC-koodi: R06AX22

Prekliininen

In vitro ja *in vivo* -tutkimuksissa ebastiinilla on suuri affiniteetti H1-reseptoreihin, joita aine estää nopeasti ja valikoivasti pitkään.

Keskeiset elintoiminnot heikentyvät vain hieman; antikolinergisten vaikutusten esiintymisriski on pieni, mutta saatavilla olevien tutkimusten mukaan sitä ei voida kokonaan sulkea pois.

Oraalisen annon jälkeen ebastiini ja sen aktiivinen metaboliitti eivät läpäise veri-aivoestettä. Tämä ominaisuus liittyy väsyttävän vaikutuksen vähäisyyteen, joka on määritelty koetutkimuksissa, joissa tutkittiin ebastiinin vaikutuksia keskushermostoon.

In vitro ja *in vivo* -tiedot osoittavat, että ebastiini on potentti, hyvin selektiivinen histamiinin-1-reseptorien salpaaja, jolla on pitkäaikaiset vaikutukset, ja joka ei vaikuta keskushermostoon, eikä sillä ole antikolinergisiä vaikutuksia.

Kliiniset ominaisuudet

Itioreaktiotestit osoittivat tilastollisesti ja kliinisesti merkitsevän antihistamiinivaikutuksen alkavan 1 tunnin kuluttua annosta ja kestävän yli 48 tuntia. Kun ebastiinihoito lopetettiin 5 päivän kuluttua, sen antihistamiinivaikutus säilyi havaittavana yli 72 tuntia. Tämä näkyy myös pääasiallisen aktiivisen metaboliitin, karebastiinin, pitoisuuksissa plasmassa.

Toistuvan annon jälkeen perifeeristen reseptorien salpaus säilyi muuttumattomalla tasolla, ilman takyfylyksia. Nämä tulokset antavat ymmärtää, että vähintään 10 mg ebastiinia tuottaa perifeeristen H1-histamiinireseptorien nopean, voimakkaan ja pitkäaikaisen salpauksen, joka mahdollistaa antamisen kerran päivässä.

Sedatiivista vaikutusta tutkittiin farmakologisen EEG:n, kognitiivisten testien, silmän liikehermon koordinaatiotestien avulla ja subjektiivisen arvioinnin perusteella. Merkitsevää lisääntymistä sedaatioissa ei havaittu suositellulla terapeuttisella annostuksella. Nämä löydökset ovat yhdenmukaisia kliinisistä kaksoissokkotutkimuksista saatujen löydösten kanssa: ebastiinin sedatiivisten vaikutusten ilmaantuvuus on verrattavissa plaseboon.

Ebastiinin vaikutuksia sydämeen on selvitetty kliinisissä tutkimuksissa. QT-ajan pitkittymistä tai muita epätoivottuja sydänvaikutuksia ei havaittu käytettäessä suositeltuja annoksia.

Kun ebastiinia annettiin toistuvina annoksina enintään 100 mg/vrk tai 500 mg:n kerta-annoksina, syketaajus kasvoi muutamalla lyönnillä minuutissa ja QT-aika lyheni, mutta sillä ei ollut merkitsevää vaikutusta vastaavasti korjattuun QTc-aikaan.

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

Niety ebastiini imeytyy nopeasti ja käy läpi laajan ensikierron aineenvaihdunnan.

Biotransformaatio/Eliminaatio

Ebastiini muuntuu lähes täydellisesti aktiiviseen metaboliittimuotoonsa, karebastiiniksi. Ebastiinin 10 mg nielemisen jälkeen havaittiin 80 – 100 ng/ml karebastiinin maksimipitoisuuksia plasmassa 2,6 – 4 tunnin jälkeen. Aktiivisen metaboliitin puoliintumisaika on 15 – 19 tuntia, josta 66 % eritetään virtsassa konjugoituneina metaboliitteina. 10 mg toistuvan päivittäisannon jälkeen saavutetaan plasmaan 130 – 160 ng/ml vakaa pitoisuus 3 – 5 päivässä.

20 mg kerta-annoksen nielemisen jälkeen ebastiinin huippupitoisuus plasmassa ilmenee 1 – 3 tunnissa ja saavuttaa 2,8 ng/ml keskitason. Metaboliitin, karebastiinin huippupitoisuus plasmassa on keskimäärin 157 ng/ml.

Yhdellä 20mg:n tabletilla saavutetaan kahteen 10 mg:n ebastiinitablettiin verrattuna suuremmat pitoisuudet plasmassa. Etenkin C_{max} -arvo ylitti biologiselle samanarvoisuudelle normaalisti määritetyt rajat (90 %:n luottamusväli: 107,3–132).

Yli 97 % sekä ebastiinista että karebastiinista on sitoutunut plasman proteiineihin.

In vitro -tutkimukset ihmisen maksan mikrosomeilla osoittavat, että ebastiini metaboloituu karebastiiniksi pääasiallisesti CYP450-entsyymijärjestelmien kautta. Ketokonatsolin tai erytromysiinin (molemmat CYP450-3A4:n estäjiä) samanaikaisen antamisen jälkeen havaittiin merkitsevää lisääntymistä ebastiini- ja karebastiinipitoisuuksissa (ks. kohta 4.5).

Iäkkäiden potilaiden elimistössä ei havaittu muutoksia farmakokineetiikassa nuoriin aikuisiin verrattuna.

Potilailla joilla on lievä, kohtalainen tai vaikea munuaisten vajaatoiminta ja joita hoidettiin 20 mg:n päivittäisellä ebastiiniannoksella, ja potilailla, joilla oli lievä tai kohtalainen maksan vajaatoiminta ja joita hoidettiin 20 mg:n päivittäisellä ebastiiniannoksella, tai potilailla, joilla oli vaikea maksan vajaatoiminta ja joita hoidettiin 10 mg:n päivittäisellä ebastiiniannoksella, plasman ebastiinin ja karebastiinin pitoisuudet olivat ensimmäisenä ja viidentenä hoitopäivänä verrannolliset terveistä tutkimushenkilöistä mitattujen pitoisuuksien kanssa.

Ebastiinin ja sen metaboliittien farmakokineettinen profiili ei siis olennaisesti muutu munuaisten tai maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla riippumatta vajaatoiminnan vaikeusasteesta.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Toksisuutta koskeneissa eläinkokeissa rotille ja koirille annettujen suurten annosten yhteydessä todettuja löydöksiä ei oletettavasti esiinny ihmisten hoitoon tarkoitetuilla annoksilla.

Rotilla ja hiirillä tehdyissä lisääntymistoksisuutta selvittäneissä tutkimuksissa ei ilmennyt viitteitä alkiotoksisista vaikutuksista. Hedelmällisyyteen tai tiineysaikaan kohdistuvia haitallisia vaikutuksia ei ollut. Ebastiinia on tutkittu *in vitro* ja *in vivo* tavanomaisissa mutageenisuuskoesarjoissa.

Tutkimuksissa ei ilmennyt viitteitä mutageenisuudesta. Rotilla ja hiirillä tehdyissä pitkäaikaisissa karsinogeenisuustutkimuksissa ei myöskään saatu viitteitä karsinogeenisuudesta.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin:

mikrokiteinen selluloosa
natriumtärkkelysglykolaatti (tyyppi A)
vedetön kolloidinen piidioksidi
magnesiumstearaatti

Tabletin päällyste:

hypromelloosi
titaanidioksidi (E171)
makrogoli 400

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

4 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Alu-PVC/PVdC -läpipainolevy

Pakkauskoot: 10, 15, 20, 30, 50, 100 kalvopäällysteistä tablettia

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Oy Verman Ab
Kauppakaari 2
04201 Kerava

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

27893

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämispäivämäärä: 27.09.2010

Myyntiluvan uudistamispäivämäärä: 19.07.2012

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

13.5.2019