

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Kestine 10 mg tabletti, kalvopäällysteinen

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Mikronisoitu ebastiini, 10 mg

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:
Laktoosimonohydraatti 88,5 mg

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen
Pyöreä, valkoinen, kalvopäällysteinen, jakourteellinen tabletti merkinnällä E10.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Ebastiini on indikoitu oireenmukaiseen hoitoon seuraavissa tiloissa:

- Kausiluontoinen ja ympärivuotinen allerginen riniitti ja konjunktiviitti
- Urtikaria, ks. kohta 5.1
- Hyttysenpiston aiheuttamat voimakkaat ihoreaktiot

4.2 Annostus ja antotapa

Kausiluontoisessa ja ympärivuotisessa allergisessa riniitissä sekä konjunktiviitissä tavallinen annos aikuiselle on 10 mg kerran vuorokaudessa. Annosta voidaan tarvittaessa nostaa 20 mg:aan kerran vuorokaudessa. Urtikariassa aikuisen annos on 10 mg kerran vuorokaudessa. Hyttysenpiston aiheuttamissa voimakkaissa ihoreaktioissa paras hoitotulos saadaan, jos lääke otetaan ennen hyttysille altistumista. Ebastiinin turvallisuutta ja tehoa alle 12-vuotiaille lapsille ei ole osoitettu.

Erityispotilasryhmät: Annoksen sovittamiseen 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.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys ebastiinille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varoimet

Koska ebastiinin yhteiskäyttö imidatsolin tyypisten 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 potilaille, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

Kestine sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkevalmistetta.

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

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 tai 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. Varoimenpiteenä 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. Varoimenpiteenä 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 ei suositeltuna 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 suun päänsärky, kuivuminen ja uneliaisuus.

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

Alla olevassa taulukossa on lueteltu 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

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty–haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksen 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

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, kammioperäisten rytmihäiriöiden riski ("torsade de pointes").

Hoito: Tarvittaessa mahahuuhdeltu, lääkeliuoksen 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

Kestinen vaikuttava aine, ebastiini muuttuu lähes täydellisesti suoliston limakalvon/maksan entsyymijärjestelmässä aktiiviseksi metaboliitiksi, karebastiiniksi. Sekä ebastiinilla että karebastiinilla on voimakas affiniteetti H₁-histamiinireseptoreihin. *In vitro* ja *in vivo*-tutkimusten tulokset osoittavat, että ebastiini ja karebastiini ovat voimakkaita, pitkävaikutteisia ja selektiivisiä H₁-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 H₁-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 H₁-histamiinireseptoreita salpaava vaikutus. Tämä tukee ebastiinin ottoa kerran päivässä.

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.

Ebastiinin on osoitettu lievittävän urtikarian oireita kliinisissä tutkimuksissa, joihin otettiin pääasiassa kroonista idiopaattista urtikariaa sairastavia potilaita. Kroonista idiopaattista urtikariaa tutkittiin urtikariatilojen kliinisenä mallina, koska eri urtikarioiden patofysiologia on samanlainen riippumatta etiologiasta, ja koska kroonisia potilaita on helpompi rekrytoida prospektiivisiin tutkimuksiin. Histamiinin vapautuminen on syytekijä kaikissa urtikariatiloissa, ja kliinisissä ohjeistoissa neuvotaan käyttämään urtikariatilojen hoitoon ei-sedatiivisia antihistamiineja. Ebastiinin oletetaan lievittävän myös muiden kuin kroonisen idiopaattisen urtikarian oireita.

5.2 Farmakokineetiikka

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

Kun ebastiinia otetaan suun kautta 10 mg, 80-100 ng/ml karebastiinin huippupitoisuus plasmassa saavutetaan 2,6-6 tunnissa. Huippupitoisuuden saavuttamisen jälkeen karebastiinin pitoisuudet plasmassa alenivat monoeksponentiaalisesti. AUC-arvot vaihtelivat 1,75-2,94 mg/L/h välillä. Kun ebastiini otetaan aterian yhteydessä, karebastiinin huippupitoisuudet kaksinkertaistuvat ja AUC-arvot ovat 50 % korkeampia kuin paastonneilla henkilöillä, mutta aika huippupitoisuuden saavuttamiseen ei kuitenkaan muutu. Ebastiinin hyötyosuus, jos se ekstrapoloidaan karebastiinin pitoisuuksista, on suuri ja ruoan samanaikainen nauttiminen lisää hyötyosuutta. Kun ebastiinia annetaan toistuvasti kerran vrk:ssa, karebastiinin vakaan tilan pitoisuudet saavutetaan 3-5 vrk:ssa, jolloin huippupitoisuudet ovat 130-160 ng/ml.

Terveille vapaaehtoisille suoritettut tutkimukset osoittivat, että karebastiinin farmakokineetiikka on lineaarista, kun ebastiinia annetaan alle 40 mg:n kerta-annoksina tai toistuvasti. Suositeltua suuremmilla ebastiinin kerta-annoksilla (80 mg, 150 mg, 300 mg ja 500 mg) 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. Ebastiinin eliminaation puoliintumisaika on 5-10 tuntia. 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 veri-aivoestettä. 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. Useita muita vähäisempiä metaboliitteja on lisäksi todettu. Ebastiini ja erikoisesti karebastiini hajoavat edelleen oksidatiivisen demetylaation kautta. Suurin osa suun kautta otetusta annoksesta (80 %) erittyy pääasiassa

konjugoituina metaboliitteina ja vain alle 1% muuttumattomana karebastiinina munuaisten kautta. Ulosteeeseen erittyvät ebastiinia (1 %), karebastiinia ja hydroksi-4-karebastiinia.

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

Ensimmäisenä ja viidentenä hoitopäivänä saavutetut ebastiini- ja karebastiinipitoisuudet plasmassa olivat terveillä vapaaehtoisilla koehenkilöillä samat kuin lievästä/keskivaikeasta/vaikeasta munuaisten vajaatoiminnasta tai lievästä/keskivaikeasta maksan vajaatoiminnasta kärsivillä potilailla, joille annettiin 20 mg ebastiinia vuorokaudessa, sekä vaikeasta maksan vajaatoiminnasta kärsivillä potilailla, joita hoidettiin 10 mg:lla ebastiinia vuorokaudessa. Ebastiinin ja sen metaboliittien farmakokineettinen profiili ei siis olennaisesti muutu maksan tai munuaisten vajaatoiminnasta kärsivillä potilailla riippumatta vajaatoiminnan vaikeusasteesta.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

Ebastiinilla ei ollut vaikutusta koe-eläinten lisääntymiseen, kun käytettiin annoksia, jotka vastasivat ihmisille käytettäviä terapeutisia 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

Tabletin ytimen koostumus:

Mikrokiteinen selluloosa
Laktoosimonohydraatti
Esigelatinoitu maissitärkkelys
Kroskarmelloosinatrium
Magnesiumstearaatti

Päällysteen koostumus:

Hypromelloosi
Makrogoli 6000
Titaanidioksidi (E171)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä 15-25 °C. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Läpipainopakkaus PVC/alumiini, 10, 30 ja 100 tablettia.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisiä ohjeita.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO

11789

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 14.8.1995
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 06.3.2006

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

29.4.2019