

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Kestine 20 mg tabletti, kalvopäällysteinen

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 20 mg mikronisoitua ebastiinia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:
Laktoosimonohydraatti 177 mg

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen
Pyöreä, valkoinen, kalvopäällysteinen tabletti, jossa merkintä E20.

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 pitempiäaikaiseen hoitoon suositellaan 10 mg:n annosta kerran vuorokaudessa.

Erytispotilasryhmät: Kestine 20 mg tabletit on tarkoitettu vain aikuisten ja yli 12-vuotiaiden lasten hoitoon. 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.
Kestine 20 mg tablettien käyttö on vasta-aiheista, jos potilaalla on vaikea maksan vajaatoiminta.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varoimet

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). 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 lääkkeitä, 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 rifampisiin 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 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 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	Tunte maton
Immuunijärjestelmä			Yliherkkyysreaktiot (kuten anafylaksia ja angioedeema)	
Aineenvaihdunta ja ravitseemus				Lisääntynyt ruokahalu
Psyykkiset 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 kudος			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. Terveystuon 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 vastaläkettä. 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 mahahuhtelu, 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-valmisteen vaikuttava aine, ebastiini, muuttuu lähes täydellisesti suoliston limakalvon ja 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 histamiinipaukamutkimuksissa 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 aktiivin 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 ebastiiniansiannoksina 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 ebastiiniansiannoksia 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 Farmakokinetiikka

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 määrityksiin. 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/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 3-5 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 suoritettujen tutkimusten tulokset osoittivat, että karebastiinin farmakokinetiikka on lineaarista, kun ebastiinia annetaan alle 40 mg:n kerta-annoksina tai toistuvasti. Suositeltua suurempia ebastiinin kertaannoksia (80 mg, 150 mg, 300 mg ja 500 mg) käytettäessä ebastiinin huippupitoisuudet lisääntyivät suhteessa annoksen suuruuteen, kun taas AUC-arvot suurensivat enemmän kuin annosta vastaavasti. Karebastiinin vastaavat huippupitoisuudet ja AUC-arvot suurensivat 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 suoritetut tutkimukset osoittavat, ettei karebastiini läpäise istukkaa.

Ebastiini metaboloituu pääasiassa karebastiiniksi CYP3A4-isoentsyymien 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 konjugoituna metaboliitteina ja vain alle 1 % muuttumattomana karebastiinina munuaisten kautta. Ulosteeseen 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 saavutetut 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.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Prekliiniset tutkimustulokset hiirillä, rotilla ja koirilla suoritetuista kokeista osoittivat, että suun kautta annetun ebastiinin toksisuus on pieni. Pääasiallinen 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 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

Kalvopäällyste:

Hypromelloosi

Makrogoli 6000

Titaanidioksidi (E171)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30 °C:ssa. Säilytä alkuperäispakkauksessa.

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
Espanja

8. MYYNTILUVAN NUMERO

17726

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 25.6.2003
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 15.5.2008

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

29.4.2019