

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 pitempiaikaiseen hoitoon suositellaan 10 mg:n annosta kerran vuorokaudessa.

Erityispotilasryhmät: 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 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).

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 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. 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 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	Tuntematon
Immuunijärjestelmä			Yliherkkyysoireet (kuten anafylaksia ja angioedeema)	
Aineenvaihdunta ja ravitsemus				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 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 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, 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-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 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.

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/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 3-5 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 suoritettut tutkimukset osoittivat, että karebastiinin farmakokinetiikka 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 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-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. 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

Tabletin ytimen koostumus:
Mikrokiteinen selluloosa

Laktoosimonohydraatti
Esigelatinoitu maissitärkkelys
Kroskarmelloosinatrium
Magnesiumstearaatti

Kalvopäällyste:

Hypromelloosi
Makrogoli 6000
Titaanidioksidi (E171)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO

17726

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 25.6.2003
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 15.5.2008

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

8.11.2022

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Kestine 20 mg filmdragerad tablett

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En tablett innehåller mikroniserad ebastin 20 mg.

Hjälpämne med känd effekt:
Laktosmonohydrat 177 mg

För fullständig förteckning över hjälpämnena se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett.
Rund, vit, filmdragerad tablett märkt E20.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Symtomatisk behandling av säsongsbunden och perenn allergisk rinit och konjunktivit.

4.2 Dosering och administreringsätt

20 mg en gång dagligen vid behandling av svåra symtom av allergisk rinit. I lindrigare fall och vid långvarig behandling rekommenderas 10 mg en gång dagligen.

Särskilda patientgrupper: Kestine 20 mg tabletter är endast avsedda för vuxna och barn över 12 år. Hos patienter med lätt, måttligt eller svårt nedsatt njurfunktion eller lätt till måttligt nedsatt leverfunktion är det inte nödvändigt att justera dosen. Det finns ingen erfarenhet med doser över 10 mg till patienter med svårt nedsatt leverfunktion, varför dosen hos dessa patienter inte ska överstiga 10 mg dagligen. Behandlingen kan fortsätta tills symtomen försvinner.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot ebastin eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
Kestine 20 mg tabletter är kontraindicerade hos patienter med svårt nedsatt leverfunktion.

4.4 Varningar och försiktighet

Försiktighet ska iaktas vid användning av ebastin till patienter som även behandlas med antimykotika av imidazoltyp t.ex. ketokonazol och itrakonazol eller makrolidantibiotika som erytromycin och läkemedel mot tuberkulos, som rifampicin då dessa interagerar farmakokinetiskt (se avsnitt 4.5).

Ebastin ska användas med försiktighet hos patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2, 4.3 och 5.2).

Kestine innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Samtidig användning av ebastin med ketokonazol eller erytromycin ökar plasmakoncentrationen av ebastin och, i mindre utsträckning, koncentrationen av karebastin. Detta åtföljs av mindre QTc-förlängning, men detta är inte kliniskt signifikant.

Ebastin, liksom andra icke-sedativa antihistaminer, ska dock ges med försiktighet till patienter som använder läkemedel som är kända för att förlänga QTc-intervallet. Sådana läkemedel inkluderar klass I och III antiarytmika, tricykliska antidepressiva medel, neuroleptika och/eller läkemedel som hämmar CYP3A4-enzymens funktion. CYP3A4-enzymhämmande läkemedel är t.ex. antimykotika av azoltyp såsom ketokonazol och itraconazol, samt makrolidantibiotika såsom erytromycin (se avsnitt 4.4).

Farmakokinetiska interaktioner har observerats när ebastin används tillsammans med rifampicin. Dessa interaktioner resulterar i lägre plasmakoncentrationer av ebastin och minskad antihistamineffekt. Inga interaktioner har rapporterats mellan ebastin och teofyllin, warfarin, cimetidin, diazepam och alkohol.

Administrering av ebastin tillsammans med mat påverkar inte den kliniska effekten.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns begränsad mängd data från användning av ebastin hos gravida kvinnor. Djurstudier tyder inte på direkta eller indirekta reproduktionstoxikologiska effekter. Som en försiktighetsåtgärd ska man undvika användning av ebastin under graviditet.

Amning

Det är inte känt om ebastin utsöndras i bröstmjolk. Ebastin och dess huvudmetabolit, karebastin, har hög proteinbindning (> 97 %) vilket tyder på att de inte utsöndras i bröstmjolk. Som en försiktighetsåtgärd ska man undvika användning av ebastin under amning.

Fertilitet

Det finns inga fertilitetsdata på ebastin i människa.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Hos människa har psykomotorisk funktion studerats utförligt och ingen effekt hittades. Vid rekommenderade terapeutiska doser påverkar inte Kestine förmågan att framföra fordon eller använda maskiner. För känsliga personer som reagerar ovanligt på ebastin är det dock rekommenderat att känna till individuella reaktioner innan en patient kör eller utför komplicerade aktiviteter: somnolens eller yrsel kan inträffa (se avsnitt 4.8).

4.8 Biverkningar

I en poolad analys av placebokontrollerade kliniska prövningar med 5 708 patienter som fick ebastin var de vanligast rapporterade biverkningarna huvudvärk, muntorrhet och somnolens.

Biverkningar som rapporterats i kliniska prövningar på barn (n=460) var liknande de som observerats hos vuxna. Tabellen nedan listar biverkningar rapporterade från kliniska prövningar och efter marknadsintroduktion enligt följande konvention: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Organsystem	Mycket vanliga	Vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens
Immunsystemet			Överkänslighetsreaktioner (som anafylaxi och angioödem)	
Metabolism och nutrition				Ökad aptit
Psykiska störningar			Nervositet, sömnlöshet	
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk	Somnolens	Yrsel, hypestesi, smakförändringar	
Hjärtat			Hjärtklappning, takykardi	
Magtarmkanalen		Muntorrhet	Buksmärta, kräkningar, illamående, dyspepsi	
Lever och gallvägar			Hepatit, kolestas, onormala leverfunktionsvärden (förhöjda transaminaser, gamma-GT, alkaliska fosfataser och bilirubin)	
Hud och subkutan vävnad			Urtikaria, utslag, dermatit	
Reproduktionsorgan och bröstkörtel			Menstruationsrubbnings	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället			Ödem, asteni	
Undersökningar				Viktökning

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till

webbplats: www.fimea.fi
 Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea
 Biverkningsregistret
 PB 55
 00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Vid studier gjorda med höga doser, observerades inga kliniskt relevanta tecken eller symtom upp till 100 mg givet en gång dagligen. Det finns ingen känd antidot mot ebastin. Erfarenhet av doser som är signifikant högre än 100 mg är begränsad.

Symtom: Eventuella symtom är huvudvärk, somnolens och vid mycket höga doser eventuellt medvetslöshet. Muntorrhet, eventuellt mydriasis. Eventuellt takykardi, vasodilatation och sänkt blodtryck. Vid mycket hög överdosering, förlängning av QT-tid, risk för ventrikulära arytmier ("torsade de pointes").

Behandling: Ventrikelsköljning och aktivt kol vid behov. I samband med höga doser, övervakning av vitala organfunktioner, inklusive kontinuerlig EKG-övervakning. Vid fall av "Torsade de pointes", isoprenalininfusion eller magnesiumsulfat, eventuellt en pacemaker. I övriga fall symptomatisk behandling.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Övriga antihistaminer för systemiskt bruk. ATC-kod: R06AX22

Den aktiva substansen i Kestine, ebastin, omvandlas nästan fullständigt i tarmens slemhinna och leverns enzymssystem till dess aktiva metabolit karebastin. Både ebastin och karebastin har en hög affinitet till H₁-histaminreceptorer. Resultaten från *in vitro* och *in vivo* studier visar att ebastin och karebastin är potenta, långverkande och selektiva H₁-histaminreceptorantagonister utan några betydande antikolinerga effekter på centrala nervsystemet.

I studier på histaminutlösta kvaddlar har karebastin en statistiskt och kliniskt signifikant antihistamineffekt som börjar 1 timme efter administrering och varar mer än 48 timmar. Efter avslutad fem dagars ebastinkur kvarstår antihistamineffekten på detekterbar nivå i 72 timmar. Effektens varaktighet motsvarar plasmakoncentrationen av ebastins huvudsakliga aktiva metabolit, karebastin. Efter upprepad administrering, kvarstår den antagonistiska effekten av de perifera H₁-receptorerna på en stabil nivå utan taktyfyaxi. Resultaten tyder på att vid en dos på minst 10 mg ebastin har karebastin en snabb, effektiv och långvarig hämmande effekt på perifera H₁-histaminreceptorer. Detta stöder administrering av ebastin en gång om dagen.

Ebastin och karebastin har en svag sederande effekt. Sederung har studerats med hjälp av farmako-EEG, kognitiv prestationsförmåga, tester av visuell-motorisk koordination och subjektiv bedömning. Kliniskt signifikant ökad sederung beroende på karebastin sågs inte när rekommenderade doser av ebastin användes.

I kliniska studier har inga effekter på hjärtat observerats, inte heller QT-förlängning, vid användning av rekommenderade doser av ebastin. När försökspersoner fick en engångsdos om 500 mg förkortades QT-tiden något.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Efter oral administrering omvandlas ebastin genom första-passage-metabolism i tarmens slemhinnor och leverns CYP3A4-enzymssystem till den aktiva metaboliten karebastin. Eftersom koncentrationen av ebastin i plasma är mycket liten baserar sig de farmakokinetiska studierna på analys av karebastin. Eftersom polymorfism inte förekommer i CYP3A4-enzymssystemet är stor individuell variation i metabolismen av ebastin inte att förvänta.

Efter en oral dos om 10 mg ebastin erhålls maximala plasmakoncentrationer av karebastin på 80-100 ng/ml efter 2,6-6 timmar. Efter erhållen maximal koncentration minskar plasmakoncentrationen av karebastin monoexponentiellt. AUC-värdena var 1,75-2,94 mg/l/h. När ebastin tas i samband med måltid ses en dubbling av den maximala karebastinkoncentrationen samt AUC-värden som är 50 % större än hos fastande personer. Tiden till maximal koncentration förändras dock inte. Om ebastins biotillgänglighet extrapoleras från karebastinkoncentrationer är den hög och samtidigt intag av mat ökar biotillgängligheten. Efter upprepad dosering av ebastin en gång dagligen, uppnås steady state koncentrationer av karebastin inom 3-5 dagar med maximala koncentrationer på 130-160 ng/ml.

Efter en engångsdos om 20 mg uppnås maximal koncentration av ebastin i plasma, i genomsnitt 2,8 ng/ml, efter 1-3 timmar. Maximal koncentration för ebastins metabolit, karebastin, i plasma är i genomsnitt 157 ng/ml.

Studier på friska frivilliga visade att karebastins farmakokinetik är lineär vid administrering av engångsdoser eller upprepade doser av ebastin upp till 40 mg. Vid användning av större engångsdoser av ebastin än de rekommenderade (80 mg, 150 mg, 300 mg och 500 mg) ökade de maximala koncentrationerna av ebastin på ett dosproportionellt sätt, AUC-värdena ökade dock mer än proportionellt med ökad dos. Motsvarande maximala koncentrationer och AUC-värden för karebastin ökade mindre än vad som kunde förväntas på basen av dosförhållande. Resultaten tyder på att metabolismen av ebastin satureras vid användning av mycket höga doser.

Ebastin och karebastin är till >97 % bundna till plasmaproteiner. Karebastins terminala halveringstid är 15-18 timmar och är densamma för unga och äldre vuxna. Karebastins clearance är $1,8 \pm 0,3$ l/timme och distributionsvolymen vid steady state är 33 ± 6 l, oberoende av dosen.

Oralt ebastin och dess metabolit karebastin passerar inte i kliniskt betydande grad blod-hjärnbarriären. Informationen om huruvida ebastin och karebastin passerar placentan hos människa är bristfällig. Studier på råttor har visat att karebastin inte passerar placentan.

Ebastin metaboliseras huvudsakligen till karebastin via CYP3A4-isoenzymet. Dessutom har flera andra mindre metaboliter identifierats. Ebastin, och särskilt karebastin, metaboliseras vidare via oxidativ demetylering. Största delen av en oral dos (80 %) utsöndras huvudsakligen som konjugerade metaboliter, och bara under 1 % utsöndras som oförändrat karebastin via njurarna. I feaces utsöndras ebastin (1 %), karebastin och hydroxi-4-karebastin.

Karebastins halveringstid för eliminering är densamma hos unga och äldre (65-75 år) vuxna. Det är därför inte nödvändigt att justera dosen vid behandling av äldre patienter.

Hos patienter med mild, måttlig eller svår njurinsufficiens som behandlats med dagliga doser av 20 mg ebastin, likväl hos patienter med mild till måttlig leverinsufficiens som behandlats med dagliga doser av 20 mg ebastin, eller hos patienter med svår leverinsufficiens behandlade med dagliga doser av 10 mg ebastin, var de uppnådda plasmakoncentrationerna av ebastin och karebastin på första och femte behandlingsdagen liknande dem som uppnåtts hos friska frivilliga. Den farmakokinetiska profilen för ebastin och dess metaboliter är därmed inte signifikant förändrad hos patienter med nedsatt lever- eller njurfunktion, oavsett svårighetsgraden av nedsatt funktion.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Resultat från prekliniska studier på möss, råttor och hundar visar att toxiciteten för oralt ebastin är låg. Den huvudsakliga observerade effekten (minskad mängd gulkroppar hos råttor vid användning av mycket stora doser) härrörde sig sannolikt från ebastins farmakologiska effekt. Samma effekt har också setts för andra antihistaminer.

Ebastin påverkade inte reproduktionen hos försöksdjuren vid doser som motsvarade terapeutiska doser hos människa. Mycket stora doser (140 mg/kg/dag, d.v.s. 400 gånger den dos som används vid behandling av människa) minskade foderintaget hos råttor och orsakade viktnedgång samt gav upphov till en mycket liten minskning av implantationsställen, lägre vikt hos avkomman och långsammare tillväxt.

I relevanta studier var ebastin inte teratogent och det har inte heller haft mutagena eller klastrogena effekter i *in vitro*- och *in vivo*-studier. Ebastin har inte heller visats vara karcinogent i studier på möss och råttor

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna:

Mikrokristallin cellulosa
Laktosmonohydrat
Majsstärkelse, pregelatiniserad
Kroskarmellosnatrium
Magnesiumstearat

Filmdragering:

Hypromellos
Makrogol 6000
Titandioxid (E 171)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30 °C. Förvaras i originalförpackningen.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Blisterförpackningar (PVC/Aluminium): 10, 30 och 100 tabletter

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Almirall, S.A
Rda. General Mitre, 151
08022-Barcelona
Spanien

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

17726

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 25.6.2003

Datum för den senaste förnyelsen: 15.5.2008

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

8.11.2022