

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Kestox 20 mg kalvopäällysteinen tabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi 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, 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

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.

Pediatriset potilaat

12-vuotiaille ja sitä vanhemmille lapsille suositellaan samaa annostusta kuin aikuisille.

Erityiset kohderyhmät:

Potilaat, joilla on maksan tai munuaisten vajaatoiminta

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 kyseisten potilaiden hoidossa ei saa ylittää 10 mg:n annosta.

Antotapa:

Suun kautta.

Kalvopäällysteiset tabletit tulee ottaa pureskelematta nesteen kera.

Kestox-tabletteja 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) tai 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. kohdat 4.2 ja 5.2).

Pediatriset potilaat

Kokemus alle 12-vuotiaista lapsista on vähäistä.

Kestox sisältää natriumia

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

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, erittyykö 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 koneidenkäyttökykyyn

Ihmisillä psykomotorisia toimintoja on tutkittu laajasti, eikä vaikutuksia havaittu. Ebastiinilla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn tai koneidenkäyttökykyyn suositeltuina terapeuttisina annoksina. 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.

Haittavaikutukset on lueteltu seuraavan yleisyydsluokituksen 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 ($< 1/10\ 000$)

Tunte maton (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)

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, makuaistin 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 lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon 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, oirenmukainen 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 potenti, hyvin selektiivinen histamiinin-1-reseptorien salpaaja, jolla on pitkäaikaiset vaikutukset, ja joka ei vaikuta keskushermostoon, eikä sillä ole antikolinergisiä vaikutuksia.

Kliiniset ominaisuudet

Ihoreaktiotestit osoittivat tilastollisesti ja kliinisesti merkitsevän antihistamiinivaikutuksen alkavan 1 tunnin kuluttua annosta ja kestävänsä 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 merkittävää vaikutusta vastaavasti korjattuun QTc-aikaan.

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

Nielyt ebastiini imeytyy nopeasti ja käy läpi laajan ensikierron aineenvaihdunnan.

Biotransformaatio/Eliminaatio

Ebasteini muuntuu lähes täydellisesti aktiiviseen metaboliittimuotoonsa, karebasteiniksi. Ebasteinin 10 mg nielemisen jälkeen havaittiin 80 – 100 ng/ml karebasteinin 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 ebasteinin huippupitoisuus plasmassa ilmenee 1 – 3 tunnissa ja saavuttaa 2,8 ng/ml keskitason. Metaboliitin, karebasteinin huippupitoisuus plasmassa on keskimäärin 157 ng/ml.

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

Yli 97 % sekä ebasteinista että karebasteinista on sitoutunut plasman proteiineihin.

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

Iäkkäät

Iäkkäiden potilaiden elimistössä ei havaittu muutoksia farmakokineetiikassa nuoriin aikuisiin verrattuna.

Potilaat, joilla on maksan tai munuaisten vajaatoiminta

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

Ebasteinin 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. Ebasteinia 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 Kesto aika

4 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkaus koot)

Alu-PVC/PVdC -läpipainolevy
Pakkaus koot: 10, 15, 20, 30, 50, 100 kalvopäällysteistä tablettia

Kaikkia pakkaus kokoja 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
PL 164
01511 Vantaa

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

27893

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämispäivämäärä: 27.09.2010

Myyntiluvan uudistamispäivämäärä: 19.07.2012

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

15.6.2022

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Kestox 20 mg filmdragerad tablett

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En filmdragerad tablett innehåller 20 mg ebastin.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett

Kestox 20 mg filmdragerade tabletter är vita till benvita, runda filmdragerade tabletter med en skåra på ena sidan och en diameter på 9,2 mm.

Tabletten kan delas i två lika stora doser.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

För behandling av symptom på säsongsbunden och perenn allergisk rinit, även fall med allergisk konjunktivit.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

För vuxna gäller följande doseringsrekommendationer:

1 filmdragerad tablett (20 mg ebastin) en gång dagligen vid svåra symptom på allergisk rinit. För patienter med lindrigare symptom rekommenderas en filmdragerad tablett med 10 mg ebastin en gång dagligen. För denna dosering finns Kestox 10 mg filmdragerade tabletter.

Pediatrisk population

För barn från 12 år gäller samma doseringsrekommendationer som för vuxna.

Särskilda patientgrupper:

Patienter med nedsatt lever- eller njurfunktion

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 klinisk erfarenhet med doser över 10 mg till patienter med svårt nedsatt leverfunktion, varför dosen till dessa patienter inte bör överstiga 10 mg.

Administreringsätt:

Oral användning.

De filmdragerade tabletterna ska tas med vätska utan att tuggas.

Kestox kan tas vid måltider eller oberoende av måltider.

Behandlingstid:

Läkaren bestämmer hur länge behandlingen ska pågå.

För allergisk rinit finns klinisk erfarenhet av användning på upp till 1 år.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Farmakokinetiska interaktioner kan förekomma vid samtidig användning av ebastin och antimykotika av imidazoltyp (t.ex. ketokonazol och itraconazol), eller makrolidantibiotika (t.ex. erytromycin) och läkemedel mot tuberkulos (t.ex. rifampicin) (se avsnitt 4.5). Försiktighet ska därför iaktas vid förskrivning av ebastin i kombination med läkemedel som innehåller dessa aktiva substanser.

I likhet med andra antihistaminer ska försiktighet iaktas när ebastin ges till patienter med känd hypokalemi. Försiktighet ska iaktas hos patienter med svårt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2 och 5.2).

Pediatrisk population

Erfarenheten från barn under 12 år är begränsad.

Kestox innehåller natrium

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Interaktionsstudier med ebastin och ketokonazol, itraconazol eller erytromycin (substanser som är kända för att förlänga QTc-intervallet) visade interaktioner i form av högre koncentrationer av ebastin i plasma och, i mindre utsträckning, högre koncentrationer av karebastin. Ökningen av karebastinkoncentrationen orsakade dock inga kliniskt relevanta farmakodynamiska effekter. En förlängning av QTc-intervallet på endast ca 10 millisekunder observerades, jämfört med administrering av enbart ketokonazol eller erytromycin. Försiktighet ska iaktas vid förskrivning av ebastin till patienter som även behandlas med antimykotika av imidazoltyp, som ketokonazol eller itraconazol, eller makrolidantibiotika som erytromycin.

Farmakokinetiska interaktioner har observerats när ebastin ges tillsammans med rifampicin. Dessa interaktioner kan resultera i lägre ebastinkoncentrationer i plasma och minskad antihistamineffekt. Inga interaktioner har observerats mellan ebastin och teofyllin, warfarin, cimetidin, diazepam eller alkohol.

Vid samtidigt födointag observerades en 1,5- till 2,0-faldig ökning av koncentrationen av karebastin i plasma. Karebastin är den aktiva huvudmetaboliten av ebastin. Även AUC ökade, medan T_{max} förblev oförändrad. Den kliniska effekten minskade dock inte.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet:

Det finns begränsade data från behandling med ebastin hos gravida kvinnor. Djurstudier tyder inte på direkta eller indirekta skadliga effekter avseende reproduktionstoxicitet. Som en försiktighetsåtgärd ska ebastin inte användas under graviditet.

Amning:

Det är inte känt om ebastin utsöndras i bröstmjolk hos människor. Hög proteinbindning (> 97 %) av ebastin och dess huvudmetabolit, karebastin, tyder inte på någon utsöndring av läkemedlet i bröstmjolk. Som en försiktighetsåtgärd ska ebastin inte användas under amning.

Fertilitet:

Det finns inga fertilitetsdata med ebastin hos människor.

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 har ebastin ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon eller använda maskiner.

För att identifiera känsliga patienter är det dock tillrådligt att klarlägga de individuella reaktionerna på ebastin innan en patient framför fordon eller utför komplicerade aktiviteter. Somnolens och yrsel kan inträffa (se avsnitt 4.8).

4.8 Biverkningar

I en poolad analys av placebokontrollerade kliniska studier med 5 708 patienter som fick ebastin var de vanligaste rapporterade biverkningarna muntorrhet och somnolens. Biverkningar som rapporterats hos barn (n = 460) var liknande de som observerats hos vuxna.

Biverkningar rapporterade från kliniska studier och från studier efter marknadsintroduktion presenteras i tabellen nedan enligt organsystem.

Biverkningarna presenteras enligt följande frekvenskategorier:

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 ($< 1/10\ 000$)

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

Organsystem	Mycket vanliga	Vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens
Immunsystemet			Överkänslighetsreaktioner (såsom anafylaxi och angioödem)	
Metabolism och nutrition				Ökad aptit
Psykiska störningar			Nervositet, sömnlöshet	
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk	Somnolens	Yrsel, känselstörningar, smakstörningar	
Hjärtat			Hjärtklappning, takykardi	
Magtarmkanalen		Muntorrhet	Buksmärta, kräkningar, illamående, dyspepsi	
Lever och gallvägar			Hepatit, kolestas, onormala leverfunktionsvärden (förhöjda transaminaser, gamma-GT, alkaliskt fosfatas och bilirubin)	
Hud och subkutan vävnad			Urtikaria, utslag, hudinflammation	
Reproduktionsorgan och bröstkörtel			Menstruationsrubbningsar	
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

I studier med höga doser på upp till 100 mg en gång dagligen sågs inga kliniskt signifikanta symptom eller tecken på överdosering. Någon specifik antidot för ebastin är inte känd. Vid överdosering rekommenderas övervakning av vitala funktioner, inklusive EKG-övervakning med utvärdering av QT-intervallet i minst 24 timmar, symtomatisk behandling och ventrikelsköljning.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: övriga antihistaminer för systemiskt bruk, ATC-kod: R06AX22

Prekliniskt

I *in vitro*- och *in vivo*-studier visade ebastin stor affinitet till H1-receptorer, som är snabbt och selektivt hämmade under en lång tid.

De centrala vitala funktionerna försämras endast en aning; risken för förekomst av antikolinerga effekter är låg, men kan på grundval av tillgängliga studier inte helt uteslutas.

Efter oral administrering passerar varken ebastin eller dess aktiva metabolit blod-hjärnbarriären. Denna egenskap är förenlig med den låga graden av sedering fastställd i experimentella studier om effekterna av ebastin på det centrala nervsystemet.

In vitro- och *in vivo*-data visar att ebastin är en potent, mycket selektiv antagonist av histamin 1-receptorerna med långvariga effekter. Ebastin påverkar inte det centrala nervsystemet och saknar antikolinerga effekter.

Kliniska egenskaper

Test av hudreaktion visade en statistiskt och kliniskt signifikant antihistamineffekt som börjar 1 timme efter administrering och varar mer än 48 timmar. När behandling med ebastin stoppades efter 5 dagar förblev dess antihistamineffekt detekterbar i mer än 72 timmar. Denna effekt återspeglas i plasmakoncentrationerna hos den huvudsakliga aktiva metaboliten, karebastin.

Efter upprepad administrering kvarstår hämning av de perifera receptorerna på en konstant nivå, utan taktyfyaxi. Dessa resultat tyder på att ebastin vid en dos om minst 10 mg producerar snabb, intensiv och långvarig hämning av de perifera H1-histaminreceptorerna, vilket tillåter administrering en gång dagligen.

Den sedativa effekten studerades med hjälp av farmakologiskt EEG, kognitiva tester, okulomotoriska koordinationstester och med utgångspunkt från subjektiv utvärdering. Ingen signifikant ökning av sedering observerades vid den rekommenderade terapeutiska dosen. Dessa resultat överensstämmer med de som erhållits i dubbelblinda kliniska studier: förekomsten av sedativa effekter av ebastin är jämförbar med de för placebo.

De kardiologiska effekterna av ebastin har undersökts i kliniska studier. Efter administrering vid rekommenderade doser observerades ingen förlängning av QT-intervallet eller andra oönskade effekter på hjärtat.

Vid upprepad dosering upp till 100 mg/dygn eller 500 mg som en engångsdos sågs en ökning i hjärtfrekvens med några slag per minut och en förkortning av QT-tiden, dock utan någon signifikant effekt på den korrigerade QTc-tiden.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Efter oral administrering absorberas ebastin snabbt och genomgår omfattande förstapassagemetabolism.

Metabolism/Eliminering

Ebastin omvandlas nästan helt till sin aktiva metabolit, karebastin. Efter en oral dos på 10 mg ebastin observerades maximala plasmakoncentrationer på 80–100 ng/ml karebastin efter 2,6–4 timmar.

Halveringstiden för den aktiva metaboliten är 15–19 timmar, 66 % utsöndras i urinen i form av konjugerade metaboliter. Efter upprepad administrering med en daglig dos på 10 mg uppnås stabila plasmakoncentrationer på 130–160 ng/ml efter 3–5 dagar.

Efter en enstaka oral dos på 20 mg uppnås maximala plasmakoncentrationer av ebastin efter 1–3 timmar och är i genomsnitt 2,8 ng/ml. Maximal plasmakoncentration av metaboliten karebastin är i genomsnitt 157 ng/ml.

Högre plasmakoncentrationer uppnås med en 20 mg tablett jämfört med två 10 mg ebastintabletter. Särskilt C_{\max} överskred de gränsvärden som normalt definierar bioekvivalens (90 % konfidensintervall: 107,3–132,5).

Mer än 97 % av både ebastin och karebastin är bundet till plasmaproteiner.

In vitro-studier på mänskliga levermikrosomer visar att ebastin metaboliseras till karebastin övervägande via CYP450-enzymssystem. Efter samtidig administrering av ketokonazol eller erytromycin (båda hämmare av CYP450-3A4) observerades signifikanta ökning av ebastin- och karebastinkoncentrationer (se avsnitt 4.5).

Äldre

Hos äldre patienter observerades inga förändringar i farmakokinetiken jämfört med unga vuxna.

Patienter med nedsatt lever- eller njurfunktion

Hos patienter med lätt, måttligt eller svårt nedsatt njurfunktion som behandlats med dagliga doser av 20 mg ebastin, och hos patienter med lätt eller måttligt nedsatt leverfunktion som behandlats med dagliga doser på 20 mg ebastin, eller hos patienter med svårt nedsatt leverfunktion som behandlats med dagliga doser på 10 mg ebastin, var plasmakoncentrationerna av ebastin och karebastin den första och femte dagen av behandlingen liknande de som erhöles hos friska frivilliga. Därför kan man dra slutsatsen att det inte finns några signifikanta skillnader i den farmakokinetiska profilen för ebastin och dess metaboliter hos patienter med varierande grad av njur- eller leverfunktionsnedsättning.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

De resultat som ses vid höga doser hos råtta och hund i djurtoxikologiska studier, förväntas inte vid de doser som är avsedda för humanbehandling.

Reproduktionstoxikologiska studier på råtta och mus visade inga embryotoxiska effekter. Varken fertilitet eller dräktighetsperiod påverkades. Standardtester avseende mutagenitet har utförts på ebastin *in vitro* och *in vivo*. Testresultaten var negativa, utan indikation på mutagen potential. Inte heller vid långtidsstudier av karcinogenitet på råtta och mus sågs någon karcinogen potential.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna:

mikrokristallin cellulosa
natriumstärkelseglykolat (typ A)
vattenfri kolloidal kiseldioxid
magnesiumstearat

Filmdragering:

hypromellos
titandioxid (E171)

makrogol 400

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

4 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Alu-PVC/PVdC-blistarförpackning

Förpackningsstorlekar: 10, 15, 20, 30, 50, 100 filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Oy Verman Ab
PB 164
01511 Vanda

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

27893

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 27.09.2010

Datum för den senaste förnyelsen: 19.07.2012

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

15.6.2022