

# VALMISTEYHTEENVETO

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

KESTINE LYO 20 mg tabletti, kylmäkuivattu

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 tabletti sisältää 20 mg mikronisoitua ebastiinia.

Apuaineet ks. 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kylmäkuivattu

Pyöreä, valkoinen, kylmäkuivattu tabletti.

## 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 Lyo 20 mg kylmäkuivatut tabletit on tarkoitettu vain aikuisten ja yli 12-vuotiaiden lasten hoitoon. Annoksen sovittamiseen ei ole tarvetta hoidettaessa potilaita, joilla on munuaisten vajaatoiminta tai lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta. 10 mg:n annosta ei saa ylittää, jos potilaalla on vaikea maksan vajaatoiminta.

#### *Antotapa*

Kylmäkuivattu tabletti asetetaan kielen päälle, jossa se liukenee välittömästi.

Vettä tai muuta nestettä ei tarvitse käyttää.

Läpipainopakkauksen päällä oleva folio poistetaan varovasti juuri ennen käyttöä ja kylmäkuivattu tabletti otetaan pakkauksesta kuivin käsin sitä murskaamatta. Tabletti on otettava heti kun läpipainopakkaus on avattu.

### 4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys ebastiinille tai valmisteeseen muille aineosille.

Kestine Lyo 20 mg kylmäkuivattujen tablettien käyttö on vasta-aiheista, jos potilaalla on vaikea maksan vajaatoiminta.

### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Koska ebastiinin ja imidatsolin tyyppisten sienilääkkeiden, kuten ketokonatsolin, ja makrolidiantibioottien, kuten erytromysiinin, yhteiskäyttö aiheuttaa farmakokineettisiä

yhteisvaikutuksia (ks. kohta 4.5), varovaisuutta tulisi noudattaa määrättäessä ebastiinia potilaille, jotka käyttävät näitä lääkeaineita.

Ebastiinia tulee käyttää varoen, jos potilaalla on lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohta 5.2).

Yhdessä kylmäkuivatussa tabletissa on 2,0 mg aspartaamia.

Aspartaami sisältää fenyylialaniinia, mikä voi olla haitallista fenyyliketonuriaa sairastaville potilaille (PKU-potilaat).

#### 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 ja makrolidiantibiootit (ks. kohta 4.4).

Ebastiinin ja teofylliinin, varfariinin, simetidiinin, diatsepaamin ja alkoholin yhteisvaikutuksia ei ole raportoitu.

Kun ebastiini otetaan aterian yhteydessä, sen tärkeimmän happaman metaboliitin, karebastiinin, pitoisuus plasmassa ja AUC suurenevät, mutta aika huippupitoisuuksien saavuttamiseen ei muutu. Lääkkeen ottaminen aterian yhteydessä ei vaikuta ebastiinin kliiniseen tehoon (ks. 5.2).

#### 4.6 Raskaus ja imetys

Ebastiinin turvallisuutta raskauden aikana ei ole osoitettu. Valmistetta ei tule käyttää raskauden aikana. Vaikka tiedot ebastiinin ja karebastiinin kulkeutumisesta äidinmaitoon puuttuvat, ebastiinin käyttöä on syytä välttää imetyskauden aikana.

#### 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Terapeuttisia annoksia käytettäessä ei ole havaittu merkitsevää vaikutusta psykomotoriikkaan.

#### 4.8 Haittavaikutukset

Ebastiinin käytön yhteydessä raportoidut haittavaikutukset on luokiteltu taulukkoon elinjärjestelmän ja esiintymistiheyden mukaan.

<b>Elin</b>	<b>Esiintymistiheys: hyvin harvinaiset (&lt; 1/10 000)</b>
Psykkiset haitat	unettomuus, hermostuneisuus
Hermosto	uneliaisuus, päänsärky, heitehuimaus, tuntohäiriöt
Sydän	sydämentykytys, takykardia
Ruuansulatuselimistö	suun kuivuminen, ylävatsavaivat, vatsakivut, pahoinvointi, oksentelu
Maksa ja sappi	poikkeavat maksan toimintakokeiden tulokset
Iho ja ihonalainen kudus	ihottuma, nokkosihottuma, ihotulehdus
Sukupuolielimet ja rinnat	kuukautishäiriöt
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	voimattomuus, turvotus

## 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 mahahuuhtelu, lääkehiilen anto. Suurten annosten yhteydessä jatkuva EKG-seuranta. "Torsade de pointes"-tapauksissa isoprenaliini-infusio tai magnesiumsulfaatti, mahdollisesti tahdistin. Muutoin hoito on oireenmukaista.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

**Farmakoterapeuttinen ryhmä:** H<sub>1</sub> Oraaliset antihistamiinit (H<sub>1</sub>-reseptoreiden salpaajat);

1.1 Ei-sedatiiviset antihistamiinit

**ATC-koodi:** R06AX22

Kestine Lyo-valmisteen vaikuttava aine, ebastiini, muuttuu lähes täydellisesti suoliston limakalvon ja maksan entsyymijärjestelmässä aktiiviseksi metaboliitiksi, karebastiiniksi. Sekä ebastiinilla että karebastiinilla on voimakas affiniteetti H<sub>1</sub>-histamiinireseptoreihin. *In vitro*- ja *in vivo* -tutkimusten tulokset osoittavat, että ebastiini ja karebastiini ovat voimakkaita, pitkävaikutteisia ja selektiivisiä H<sub>1</sub>-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 aktiivin metaboliitin, karebastiinin, pitoisuuksia plasmassa. Toistuvan annon jälkeen perifeeristen H<sub>1</sub>-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 H<sub>1</sub>-histamiinireseptoreita salpaava vaikutus. Tämä tukee ebastiinin ottoa kerran päivässä.

Eräissä kliinisissä tutkimuksissa, jossa ebastiini annettiin kerta-annoksena todettiin, että kylmäkuivattu tabletti oli lääkemuotona hyvin siedetty ottaen huomioon standardien mukaiset turvallisuustestit, lääkärintarkastukset, vitaalimerkit sekä EKG. Lisäksi todettiin, että ebastiini kylmäkuivattu tabletti oli bioekvivalentti kalvopäällysteisen tabletin kanssa. Siten ebastiini kylmäkuivattujen tablettien tehon oletetaan olevan sama kuin ebastiini kalvopäällysteisten tablettien.

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 suosittelulla 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 määrittäisiin. 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 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 sitoutuu 99,5-prosenttisesti ja karebastiini 98-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 jakautumistila vakaassa tilassa  $33 \pm 6$  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. 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 konjugoituina metaboliitteina ja vain alle 1 % muuttumattomana karebastiininä 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 saavutettut 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.

Eräässä crossover-tutkimuksessa, jossa ebastiini annettiin kerta-annoksena todettiin että, ebastiini kylmäkuivattu tabletti oli bioekvivalentti kalvopäällysteisen tabletin kanssa. Veden nauttimisella kylmäkuivatun tabletin ottamisen jälkeen ei ollut merkitystä ebastiinin farmakokinetiikkaan.

### **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.

Ebasteinilla 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.

Ebasteini ei ole ollut teratogeeninen asiaankuuluvissa tutkimuksissa eikä sillä ole ollut mutageenisia eikä klastogeenisiä vaikutuksia *in vitro*- ja *in vivo* -tutkimuksissa. Ebasteini ei ole osoittautunut myöskään karsinogeeniseksi hiirillä ja rotilla suoritetuissa tutkimuksissa.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Liivate

Mannitoli (E 421)

Aspartaami (E 951)

Makuaine (minttu): luonnolliset esanssit, alifaattiset alkoholit, aromaattiset alkoholit, aromaattiset aldehydit, maltodekstriini, vesi

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

3 vuotta

### **6.4 Säilytys**

Säilytä alkuperäisessä pakkauksessa.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

Ebasteini kylmäkuivatut tabletit on pakattu kerta-annoksiin jaettavaan alumiini-läpipainopakkauksiin. Pakkaus koostuu monilaminaatti kalvosta (PVC/PA/Al) sekä suojaavasta foliosta (PET/Al/paperi).

10, 20, 30, 50 ja 100 kylmäkuivatun tabletin pakkaus

Kaikki pakkauskoot eivät välttämättä ole myynnissä.

### **6.6 Käyttö- ja käsittely- sekä hävittämisohjeet**

Ei erityisiä ohjeita.

**7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

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

**8. MYYNTILUVAN NUMERO**

18931

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

24.06.2004 / 25.4.2008

**10. TEKSTIN LAATIMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

14.11.2010