

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

KESTİNE 10 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir film kaplı tablet 10 mg mikronize ebastin içerir.

Yardımcı maddeler:

Laktoz monohidrat (inek kaynaklı) 88,5 mg

Yardımcı maddelerin tam listesi için Bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet

Beyaz, yuvarlak, bir yüzünde E10 baskısı bulunmaktadır.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

KESTİNE, alerjik konjonktivit ile birlikte veya tek başına ortaya çıkan alerjik rinit semptomlarının (mevsimsel ve perennial), idiyopatik kronik ürtiker ve alerjik dermatitin tedavisinde endikedir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Yetişkinler ve 12 yaş üzerindeki çocuklar

KESTİNE 10 mg film kaplı tablet için normal doz günde bir kez 10 mg'lık 1 tablettir.

Uygulama şekli:

Oral yoldan, aç ya da tok karına alınabilir.

Tabletler bir bardak su ile birlikte alınır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek Yetmezliği:

Hafif, orta veya şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda dozu ayarlamak gerekli değildir.

Karaciğer Yetmezliği:

Hafif veya orta derecedeki karaciğer yetmezliğinde herhangi bir doz ayarlamasına gerek yoktur.

Şiddetli karaciğer yetmezliğinde 10 mg'ın üzerindeki dozlarda deneyim bulunmadığından günlük doz 10 mg'ı geçmemelidir. Tedaviye semptomlar düzeline kadar devam edilebilir.

Pediyatrik popülasyon:

KESTİNE 10 mg film kaplı tabletin güvenilirliği 12 yaşın altındaki çocuklarda belirlenmemiştir. Bu nedenle çocuklarda kullanımı önerilmemektedir.

Geriatrik popülasyon:

Herhangi bir doz ayarlamasına gerek yoktur.

4.3 Kontrendikasyonlar

KESTİNE, ebastin veya formülasyonda yer alan herhangi bir yardımcı maddeye (Bkz. Bölüm 6.1) karşı aşırı duyarlılığı olan hastalarda kontrendikedir.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Uzamış QT, hipokalemi gibi bilinen kardiyak riski olan hastalarda ya da QT aralığını uzatan ilaçlarla birlikte dikkatli kullanılmalıdır.

Ketokonazol ve itraconazol gibi imidazol türü azol grubu anti-fungal ajanlarla veya eritromisin gibi makrolid antibiyotiklerle eş zamanlı tedavide dikkatli kullanılmalıdır (Bkz. Bölüm 4.5).

Rifampisin gibi antitüberküloz ajanlarla farmakokinetik etkileşim söz konusu olabileceğinden, bu ilaçlarla birlikte KESTİNE reçete edilirken dikkat edilmelidir (Bkz. Bölüm 4.5).

KESTİNE, şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır (Bkz. Bölüm 4.2).

KESTİNE'nin uygulamadan 1 – 3 saat sonra terapötik etkinliğe ulaştığı göz önüne alındığında acil müdahale gerektirebilecek akut alerjik reaksiyonlarda kullanılmamalıdır.

KESTİNE her bir tablette 88,5 mg laktoz içerir, bu nedenle nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktoz yetmezliği ya da glukoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

QT aralığını uzatma riski bulunan ilaçlarla birlikte dikkatli kullanılmalıdır.

Ketokonazol veya eritromisin ile kombinasyon halinde ebastin ile etkileşim çalışmaları yapılmıştır (her iki bileşik de QTc aralığında bir artışa neden olmaktadır). Farmakokinetik ve farmakodinamik etkileşimler, her iki kombinasyonla da gözlenmiştir. Bu durum, klinik olarak anlamlı farmakodinamik sonuçlar olmadan, ebastinin plazma konsantrasyonlarının artmasıyla ve daha az miktarda karebastinin artmasıyla sonuçlanmıştır. QTc'deki artış, tek başına ketokonazol veya eritromisin ile gözlemlenenden sadece 10 ms daha fazlaydı. Bununla birlikte, KESTİNE, ketokonazol veya itraconazol gibi azol anti-fungaller ve eritromisin gibi makrolid antibiyotikler ile eş zamanlı tedavi edilen hastalara dikkatle uygulanmalıdır.

KESTİNE ile birlikte rifampisin verildiğinde farmakokinetik etkileşimler gözlenmiştir. Bu etkileşimler daha düşük plazma konsantrasyonlarına ve antihistaminik etkilerin azalmasına yol açabilmektedir. Dolayısıyla bu ilaçlarla eş zamanlı olarak tedavi gören hastalarda dikkatle kullanılması önerilmektedir.

KESTİNE ile teofilin, varfarin, simetidin, diazepam ve alkol arasında herhangi bir etkileşim bildirilmemiştir.

KESTİNE'nin yiyeceklerle birlikte alınması klinik etkisini değiştirmemektedir. KESTİNE yiyeceklerle birlikte alındığında, ana metabolitinin plazma seviyesindeki ve AUC değerindeki 1,5 ila 2 katlık artış, T_{maks} değerini değiştirmemektedir.

KESTİNE deri alerji testlerinde yanlış sonuçlara yol açabilir. Bu nedenle KESTİNE tedavisi kesildikten 5 – 7 gün sonra bu testin yapılması önerilmektedir.

Diğer antihistaminiklerin etkilerini artırabilir.

Özel popülasyona ilişkin ek bilgiler:

Özel popülasyona ilişkin hiçbir klinik etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyona ilişkin hiçbir klinik etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye:

Gebelik kategorisi: B

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/ Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon):

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar KESTİNE ile tedavi edilebilir. KESTİNE'nin oral kontraseptifler ile eş zamanlı kullanımının kontrasepsiyon etkinliğini azaltması beklenmez.

Gebelik dönemi:

Ebastinin gebe kadınlarda kullanımıyla ilgili sınırlı miktarda veri vardır.

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik / embriyonal / fetal gelişim / doğum ya da doğum sonrası gelişim ile ilgili olarak doğrudan ya da dolaylı zararlı etkiler olduğunu göstermemektedir (Bkz. Bölüm 5.3).

Bir önlem olarak gebelik döneminde KESTINE kullanımından kaçınılması tercih edilir.

Laktasyon dönemi:

Ebastinin anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Ebastinin ve ana metaboliti karebastinin yüksek proteine bağlanma oranı (>%97) nedeniyle, ilacın anne sütüne geçmediği kabul edilmektedir.

Koruyucu bir önlem olarak emzirme döneminde KESTİNE kullanımından kaçınılması tercih edilebilir.

Üreme yeteneđi/ Fertilitite:

İnsanlarda ebastin kullanımının fertilitite üzerine etkisi ile ilgili herhangi bir veri mevcut değildir.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

İnsanlarda psikomotor fonksiyon kapsamlı biçimde araştırılmış ve herhangi bir etki görülmemiştir. Önerilen terapötik dozlarda KESTİNE araç veya makine kullanma yeteneğini etkilemez. Ancak KESTİNE'ye olağandışı tepki veren duyarlı kişiler için araba kullanmadan veya karmaşık faaliyetlere girişmeden önce şu reaksiyonları bilmek tavsiye edilebilir: Uyku hali veya baş dönmesi görülebilir (Bkz. Bölüm 4.8).

4.8 İstenmeyen etkiler

5708 hastada ebastin ile yapılan plasebo kontrollü klinik çalışmaların toplu analizinde, ağız kuruluğu ve uyku hali en sık bildirilen istenmeyen etkilerdir. Çocuklarda yapılan klinik çalışmalarda (n=460) bildirilen istenmeyen etkiler yetişkinlerde görülenlere benzerdir.

Aşağıda klinik araştırmalar ve pazarlama sonrası deneyimlerden elde edilmiş istenmeyen etkiler listelenmektedir.

İstenmeyen etkiler aşağıda MedDRA sistem-organ sınıfına göre ve mutlak sıklık derecesine göre belirtilmiştir:

Sıklıklar şu şekilde tanımlanmıştır: Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Bağışıklık sistemi hastalıkları:

Seyrek: Aşırı duyarlılık reaksiyonları (anafilaksi ve anjiyoödem gibi)

Metabolizma ve beslenme hastalıkları:

Bilinmiyor: İştah artışı

Psikiyatrik hastalıklar:

Seyrek: Sinirlilik, uykusuzluk

Sinir sistemi hastalıkları:

Çok yaygın: Baş ağrısı

Yaygın: Uyku hali

Seyrek: Baş dönmesi, hipoestezi, disguzi

Kardiyak hastalıklar:

Seyrek: Çarpıntı, taşikardi

Gastrointestinal hastalıklar:

Yaygın: Ağız kuruluğu

Seyrek: Karın ağrısı, kusma, bulantı, dispepsi

Hepatobiliyer hastalıklar:

Seyrek: Hepatit, kolestaz, anormal karaciğer fonksiyon testleri (artmış transaminazlar, gamma-GT, alkalen fosfataz ve bilirubin)

Deri ve deri altı doku hastalıkları:

Seyrek: Ürtiker, döküntü, dermatit

Üreme sistemi ve meme hastalıkları:

Seyrek: Menstrual bozukluklar

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar:

Seyrek: Ödem, asteni

Araştırmalar:

Bilinmiyor: Kilo artışı

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TUFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Yüksek dozlarda yapılan çalışmalarda günde 100 mg doza kadar klinik olarak anlamlı herhangi bir belirti veya semptom gözlenmemiştir.

KESTİNE için spesifik bir antidot bulunmamaktadır. Gerekli olduğunda gastrik lavaj, EKG dahil yaşamsal belirtilerin izlenmesi ve semptomatik tedavi uygulanmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER**5.1 Farmakodinamik özellikler**

Farmakoterapötik grup: Diğer sistemik antihistaminikler

ATC Kodu: R06AX22

Etki Mekanizması

KESTİNE, histamin kaynaklı etkileri hızlı ve uzun süreli olarak inhibe etmekte ve H₁ reseptörlerine karşı güçlü bağlanma afinitesi göstermektedir.

Oral uygulamayı takiben KESTİNE'nin etkin maddesi ebastin veya metabolitleri kan-beyin bariyerini geçmemektedir. Bu durum ebastinin merkezi sinir sistemi üzerindeki etkilerinin incelendiği deneylerin sonuçlarında gözlenen düşük sedasyon profili ile uyumludur.

In vitro ve in vivo veriler KESTİNE'nin H₁ histamin reseptörlerine karşı güçlü, uzun etkili ve oldukça seçici bir antagonist olduğunu, merkezi sinir sistemi üzerine olumsuz etkisi bulunmadığını ve antikolinergik etkisinin olmadığını göstermiştir.

Farmakodinamik Etkiler

Histamin kaynaklı papül üzerinde yapılan çalışmalar, 1 saatten sonra başlayan ve 48 saatten fazla süren klinik ve istatistiksel olarak anlamlı antihistaminik etki göstermiştir. KESTİNE ile 5 günlük tedavinin bırakılması sonrasında antihistaminik etkinin 72 saatten fazla devam ettiği

gözlenmiştir. Bu aktivite esas aktif asit metaboliti olan karebastinin plazma seviyesi ile paraleldir.

Tekrarlayan uygulama sonrasında periferik reseptör inhibisyonu taşiflaksi olmadan sabit seviyede kalmıştır. Bu sonuçlar KESTİNE'nin en az 10 mg'lık dozunun, günlük tek doz ile uyumlu olacak şekilde, hızlı, güçlü ve uzun süreli periferik histamin H₁ reseptörleri inhibisyonu yaptığını göstermektedir.

Sedasyon, subjektif tahminlerin yanı sıra, elektroensefalografi testleri ve kognitif fonksiyon ve görsel-motor koordinasyon testleri ile incelenmiştir. Önerilen dozda sedasyonda anlamlı bir artış gözlenmemiştir. Bu sonuçlar çift kör klinik çalışmalardan elde edilen sonuçlar ile uyumludur: Plasebo ve ebastinin sedasyon insidansı karşılaştırılabilir.

Ebastinin kardiyak etkileri klinik çalışmalarda incelenmiştir. Günde 100 mg dozuna kadar (önerilen günlük dozun 10 katı) yapılan detaylı analizlerde anlamlı herhangi bir kardiyak etki gözlenmemiştir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler:

Emilim

Oral uygulamayı takiben ebastin hızla absorbe edilir ve aktif asit metaboliti olan karebastin ile sonuçlanan anlamlı derecede hepatik ilk geçiş metabolizması etkisine maruz kalır.

Dağılım

10 mg'lık bir oral dozdan sonra, metabolitin maksimum plazma seviyeleri 2,6 ile 4 saat arasında elde edilmekte ve 80-100 ng/ml değerlerine ulaşmaktadır.

Tıbbi ürünün emilimi, dağılımı ve atılımı sırasında saturasyon olayı gözlenmemiştir. 10 mg ile 40 mg ebastin dozları arasında eğri altındaki alan (AUC) – konsantrasyon eğrisindeki değerler ile kinetik doğrusallığın bulunduğu gözlenmiş ve T_{maks} değerinin doza bağlı olmadığı görülmüştür.

Biyotransformasyon

İnsan karaciğer mikrozomları ile yapılan *in vitro* çalışmalar ebastinin CYP3A4 enzimi ile karebastine metabolize olduğunu göstermektedir. Sağlıklı gönüllülere ebastin ve ketokonazol veya eritromisin eş zamanlı uygulaması (her ikisi de CYP3A4 inhibitörü), özellikle ketokonazolle olmak üzere ebastin ve karebastin plazma konsantrasyonlarında anlamlı artışla bağlantılı bulunmuştur (Bkz. Bölüm 4.5).

Hem ebastin hem de karebastin proteinlere yüksek oranda bağlanmaktadır (> % 97).

Eliminasyon

Asit metabolitinin yarı ömrü 15 ila 19 saat arasındadır, ilacın %66'sı idrarla, başlıca konjuge metabolitler halinde atılmaktadır. Günde bir kez 10 mg tekrarlanan uygulamadan sonra, kararlı duruma 3 ila 5 gün içinde ulaşılmıştır ve maksimum plazma seviyeleri 130 ng/ml ile 160 ng/ml arasındadır.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum

KESTİNE'nin farmakokinetiği doz ve zamandan bağımsız olarak doğrusaldır.

Hastalardaki karakteristik özellikler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği

Ebastin ve metabolitlerinin farmakokinetik profili, değişik seviyelerde karaciğer veya böbrek yetmezliği olan hastalarda anlamlı şekilde değişmemektedir.

Hafif, orta ve şiddetli böbrek yetmezliği (günlük 20 mg'lık doz) ve hafif, orta (her ikisinde 20 mg/gün) veya şiddetli karaciğer yetmezliği (10 mg/gün) olan hastalarda tedavinin 1. ve 5. günlerinde gözlenen ebastin ve karebastinin plazma konsantrasyonları, sağlıklı gönüllülerde elde edilen değerler ile benzer bulunmuştur.

Yaşlı hastalarda

Yaşlılar ile genç yetişkinlerin farmakokinetik profili arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir.

5.3 Klinik öncesi güvenilirlik verileri

Klinik öncesi veriler, farmakolojik güvenilirlik, tekrarlayan doz toksisitesi, genotoksisite, karsinojenik potansiyel veya reproduktif toksikoloji üzerine yapılmış konvansiyonel çalışmalar doğrultusunda herhangi bir anlamlı toksik etki göstermemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Mikrokristalize selüloz (E-460i)

Prejelatinize mısır nişastası

Laktoz monohidrat (inek kaynaklı)

Kroskarmelloz sodyum (E-468)

Magnezyum stearat (E-572)

Hipromelloz (E-464)

Makrogol 6000

Titanyum dioksit (E-171)

6.2 Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3 Raf ömrü

36 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

30°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

PVC/Aluminyum blisterler içinde 20 tablet

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

EİP Eczacıbaşı İlaç Pazarlama A.Ş.
Büyükdere Cad. Ali Kaya Sok. No:5
Levent 34394, İstanbul
Tel: 0212 350 80 00
Faks: 0212 350 84 64

8. RUHSAT NUMARASI

129/90

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 15.03.2010
Ruhsat yenileme tarihi: 15.03.2010

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

...../...../.....