

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

KESTİNE 20 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir film kaplı tablet 20 mg mikronize ebastin içerir.

Yardımcı maddeler:

Laktoz monohidrat 177 mg

Kroskarmeloz sodyum 10.0 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM Film kaplı tablet

Beyaz, yuvarlak, bir yüzünde E20 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. Hastaların büyük çoğunluğunda semptomlar KESTİNE 10 mg Film Kaplı Tablet ile kontrol edilebilir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji /uygulama sıklığı ve süresi:

Yetişkinler ve 12 yaş üzerindeki çocuklar

KESTİNE 20 mg Film Kaplı Tablet için normal doz günde bir 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:

Herhangi bir doz ayarlamasına gerek yoktur.

Karaciğer Yetmezliği:

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

Ciddi karaciğer yetmezliğinde 10 mg'ın üzerindeki dozlarda deneyim bulunmadığından günlük doz 10 mg'ı geçmemelidir. Bu durumda 10 mg'lık farmasötik form (KESTİNE 10 mg film kaplı tablet) kullanılmalıdır. Tedaviye semptomlar düzelene kadar devam edilebilir.

Geriyatrik popülasyon:

Herhangi bir doz ayarlamasına gerek yoktur.

Pediyatrik popülasyon

KESTİNE 20 mg Film Kaplı Tablet'in güvenilirliği 12 yaşın altındaki çocuklarda belirlenmemiştir. Bu nedenle çocuklarda kullanımı önerilmemektedir.

4.3 Kontrendikasyonlar

KESTİNE, ebastin veya formülasyonda yer alan herhangi bir yardımcı maddeye karşı aşırı duyarlılığı olan hastalarda kullanılmamalıdır.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Uzamış QT, hipokalemi gibi kardiyak riski olan hastalarda ya da QT intervalını uzatan ilaçlarla birlikte kullanılmamalıdır.

Ketokonazol ve itraconazol gibi imidazol türü antimikotiklerle veya eritromisin gibi makrolid antibiyotiklerle ve rifampisin gibi antitüberküloz ajanlarla farmakokinetik etkileşim sözü konusu olabileceğinden, bu ilaçlarla birlikte ebastin reçete edilirken dikkat edilmelidir (Bakınız 4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri).

Şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda ebastin dikkatli kullanılmalıdır (Bakınız 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli).

Ebastinin uygulamadan 1- 3 saat sonra terapötik etkinliğe ulaştığı gözönüne alındığında acil müdahale gerektirebilecek akut alerjik reaksiyonlarda kullanılmamalıdır.

Her bir tablet 177 mg laktoz içerir, bu nedenle nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktoz yetmezliği ya da glukoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

Her bir tablet 10 mg kroskarmellöz sodyum ihtiva eder. Bu durum, kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için göz önünde bulundurulmalıdır.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

QT aralığını uzatma riski bulunan ilaçlarla birlikte kullanılmamalıdır. Ebastin ile birlikte ketokonazol veya itraconazol ve eritromisin verildiğinde farmakokinetik etkileşimler gözlenmiştir. Bu etkileşimler, ebastin plazma konsantrasyonlarında artışla ve daha düşük boyutta olmak üzere klinik olarak anlamlı herhangi bir farmakodinamik sonuçla ilişkili olmayan karebastin plazma konsantrasyonlarında artışla sonuçlanmıştır. Ebastin ile birlikte rifampisin verildiğinde farmakodinamik ve farmakokinetik etkileşimler gözlenmiştir. Bu etkileşimler daha düşük plazma konsantrasyonlarına ve antihistaminik etkilerin azalmasına yol açabilmektedir. Dolayısıyla bu ilaçlarla eşzamanlı olarak tedavi gören hastalarda dikkatle kullanılması önerilmektedir.

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

Ebastinin yiyeceklerle birlikte alınması klinik etkisini değiştirmemektedir. Ebastinin yiyeceklerle birlikte alındığında, ana metabolitinin plazma seviyesindeki ve AUC değerindeki 1.5 ila 2 katlık artış, T_{maks} değerini değiştirmemektedir.

Ebastin deri alerji testlerinde yanlış sonuçlara yol açabilir. Bu nedenle ebastin 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. Hayvan çalışmaları embriyo veya fetüsün gelişimi, gebeliğin ilerlemesi veya doğum öncesi ve sonrası gelişim üzerine doğrudan veya dolaylı herhangi bir zararlı etki göstermemiştir. Hayvanlarda herhangi bir teratojenik etki de gözlenmemiştir.

Bir önlem olarak gebelik döneminde ebastin 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 ebastin kullanımından kaçınılması tercih edilebilir.

Üreme yeteneği/ Fertilite

İnsanlarda ebastin kullanımının fertilite 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 ebastin araç veya makine kullanma yeteneğini etkilemez. Ancak ebastine olağandışı tepki veren duyarlı kişiler için araba kullanmadan veya karmaşık faaliyetlere girişmeden önce şu reaksiyonları bilmek tavsiye edilebilir: Uyku hali veya baş dönmesi görülebilir (Bakınız 4.8 İstenmeyen etkiler).

4.8 İstenmeyen etkiler

5708 hastada ebastin ile yapılan plasebo kontrollü klinik çalışmaların toplu analizinde, ağız kuruluğu ve uyku hali en sık bildirilen advers reaksiyonlardır. Çocuklarda yapılan klinik çalışmalarda (n=460) bildirilen ADR'ler yetişkinlerde görülenlere benzerdir.

Aşağıdaki tabloda klinik araştırmalar ve pazarlama sonrası deneyimlerden elde edilmiş advers etkiler listelenmektedir.

Advers ilaç reaksiyonları aşağıda MedDRA sistem-organ sınıfına göre ve mutlak sıklık derecesine göre belirtilmiştir:

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ile $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ile $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ile $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Sistem Organ Sınıfı	Çok Yaygın ($\geq 1/10$)	Yaygın ($\geq 1/100$ ile $< 1/10$)	Seyrek ($\geq 1/10.000$ ile $< 1/1.000$)
Bağışıklık sistemi bozuklukları			Aşırı duyarlılık reaksiyonları (anafilaksi ve anjiyoödem gibi)
Psikiyatrik hastalıklar			Sinirlilik, uykusuzluk
Sinir sistemi hastalıkları	Baş ağrısı	Uyku hali	Baş dönmesi, hipoestezi, disguzi
Kardiyak hastalıklar			Çarpıntı, taşikardi
Gastrointestinal hastalıklar		Ağız kuruluğu	Karın ağrısı, kusma, bulantı, hazımsızlık
Hepatobiliyer hastalıklar			Hepatit, kolestaz, anormal karaciğer fonksiyon testi (transaminazlar, gamma-GT, alkalen fosfataz ve bilirübinde yükselme)
Deri ve deri altı doku hastalıkları			Ürtiker, döküntü, dermatit
Üreme sistemi ve meme hastalıkları			Menstrüel bozukluklar
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar			Ödem, asteni

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 (TÜFAM)'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.

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

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Sistemik kullanım için antihistaminik. Selektif H₁ reseptör antagonisti.

ATC Kodu : R06A X22

Etki Mekanizması

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

Oral uygulamayı takiben ebastin veya metabolitleri kan-beyin bariyerini geçmemektedir. Bu durum ebastinin santral sinir sistemi üzerindeki etkilerinin incelendiği deneylerin sonuçları ile uyumludur.

In vitro ve *in vivo* veriler ebastinin H₁ histamin reseptörlerine karşı güçlü, uzun etkili ve oldukça seçici bir antagonist olduğunu, santral 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. Ebastin 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 taşıflaksi olmadan sabit seviyede kalmıştır. Bu sonuçlar ebastinin en az 10 mg'lık dozunun, günlük tek doz ile uyumlu olacak şekilde, hızlı, güçlü ve uzun süreli periferik H₁ inhibisyonu yaptığını göstermektedir. 20 mg'lık günlük dozunun ise 24 saat süresince diğer antihistaminiklerle karşılaştırıldığında daha üstün aktivitesi olduğu gösterilmiştir.

Sedasyon, denek değerlendirmelerinin 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 beş 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:

Ebastin, hemen hemen tamama yakın bir oranda farmakolojik açıdan aktif bir metabolit olan karebastine dönüşür.

20 mg'lık tek oral doz sonrası, uygulamayı takiben 2,6 ile 4 saat sonra ebastinin maksimum plazma seviyelerine ulaşılır ve metaboliti karebastinin plazma seviyesi ortalama 80-100 ng/ml değerine ulaşırken ebastin için 2.8 ng/ml ortalama değerine ulaşılır.

Tıbbi ürünün emilimi, dağılımı ve atılımı sırasında doygunluk fenomeni 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 eritromisinin eşzamanlı uygulaması (her ikisi de CYP3A4 inhibitörü), özellikle ketokonazolle olmak üzere ebastin ve karebastin plazma konsantrasyonlarında anlamlı artışla bağlantılı bulunmuştur (Bakınız 4.5. Diğer Tıbbi Ürünler ile Etkileşim ve Diğer Etkileşim Biçimleri).

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

Eliminasyon:

Ebastin ve karebastin idrar ve feçesle atılır.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

KESTİNE'nin farmakokinetiği doz ve zamandan bağımsız olarak doğrusaldır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

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

Hafif, orta ve ciddi böbrek yetmezliği (günlük 20 mg'lık doz) ve hafif, orta (her ikisinde 20 mg/gün) veya ciddi 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 güvenlik verileri

Klinik öncesi veriler, güvenilirlik farmakolojisi, tekrarlayan doz toksisitesi, genotoksisite, karsinojenik potansiyel ve üreme toksisitesi 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
Kroskarmeloz sodyum (E-468)
Magnezyum stearat (E-572)
Hipromelloz (E-464)
Makrogol
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

131/75

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 08.07.2011

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

04.11.2016