

## RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Kestine 10 mg, õhukese polümeerikattega tabletid  
Kestine, 20 mg õhukese polümeerikattega tabletid

### 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Kestine 10 mg, õhukese polümeerikattega tabletid: Üks tablett sisaldab 10 mg ebastiini.  
Kestine, 20 mg õhukese polümeerikattega tabletid: Üks tablett sisaldab 20 mg ebastiini.

#### Taedaolevat toimet omav abiaine

Kestine 10 mg, õhukese polümeerikattega tabletid: 1 tablett sisaldab 88,5 mg laktoosmonohüdraati.  
Kestine, 20 mg õhukese polümeerikattega tabletid: 1 tablett sisaldab 177 mg laktoosmonohüdraati.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

### 3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

### 4. KLIINILISED ANDMED

#### 4.1 Näidustused

Allergilise riniidi sümptomaatiline ravi. Urtikaaria (vt lõik 5.1).

#### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

##### Täiskasvanud

##### *Allergiline riniit*

10 mg üks kord päevas on piisav annus allergilise riniidi sümptomite leevendamiseks. Raskemate sümptomitega patsientidel sh mitteseseoonse allergilise riniidi korral on efektiivsem annus 20 mg üks kord päevas.

##### *Urtikaaria*

Täiskasvanud 10 mg päevas, üksikannusena.  
Tablett tuleb võtta tervelt vähese koguse veega.

##### Lapsed

Alla 12-aastastel lastel on ohutus ja efektiivsus tõestamata.

##### Neeru- ja/või maksapuudulikkusega patsiendid

Kerge, mõõduka või raske neerupuudulikkusega ja kerge või mõõduka maksapuudulikkusega patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik (vt lõik 5.2).

Raske maksapuudulikkusega patsientidel ei ole kogemusi annusega üle 10 mg; seega raske maksapuudulikkusega patsientide ööpäevane annus ei tohi ületada 10 mg.

#### 4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus ebastiini või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes.

#### 4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Ebastiini, nagu teisi antihistamiinikume, on soovitatav ettevaatusega ordineerida patsientidele, kellel on:

- pikenenud QT-intervall,
- hüpokaleemia,
- kaasuv ravi QT-intervalli pikendavate või CYP3A4 ensüümi inhibeerivate ravimitega, nagu seentevastased ravimid (asoolid, nt ketokonasool ja itrakonasool) ja makroliidid (nt. erütromütsiin) (vt lõik 4.5),
- kaasuv ravi tuberkuloosivastaste ravimitega, nt rifampitsiin (vt lõik 4.5).

Ebastiini tuleks kasutada ettevaatusega raske maksapuudulikkusega patsientidel (vt lõik 4.2).

Kestine pikaajalisel kasutamisel kaasneb kaariese risk patsientidel, kellel kõrvaltoimena tekib suukuivus. Patsientidele tuleb seetõttu selgitada suuhügieeni vajalikkust.

Ravim sisaldab laktoosmonohüdraati. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatusega, täieliku laktaasipuudulikkusega või glükoos-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

Kestine sisaldab naatriumi. Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes annuses, see tähendab on põhimõtteliselt “naatriumivaba”.

#### 4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Uuritud on koostoimeid ketokonasooli ja erütromütsiiniga (mõlemad pikendavad QT-intervalli). Nendel kombinatsioonidel on ilmnenud nii farmakokineetiline kui ka farmakodünaamiline koostoime, mis põhjustab 18...19 msek (4,7...5%) võrra QT-intervalli pikenemist. See ei ole kliiniliselt oluline pikene mine.

Nende koostoimete tulemusel tõusis ebastiini ja vähemal määral ka karebastiini plasmakontsentratsioon, aga see ei toonud endaga kaasa kliiniliselt olulisi farmakodünaamilisi toimeid. Siiski tuleks ettevaatusabinõuna olla ettevaatlik kui määrata ebastiini patsiendile, kes saab samaaegselt ravi imidasooli-tüüpi seentevastaste ravimitega, nt ketokonasool ja itrakonasool või makroliidantibootikumidega, nt erütromütsiin.

Farmakokineetilisi koostoimeid on täheldatud ka juhul kui ebastiini on manustatud koos rifampitsiiniga. Selle koostoime tulemusel võivad väheneda ebastiini plasmakontsentratsioon ja antihistamiinsed toimed.

Puuduvad koostoimed teofüllüüni, varfariini, tsimetidiini ja diasepaami või alkoholiga.

Ebastiini manustamisel söögi ajal tõuseb plasmas ravimi ja tema aktiivse metaboliidi hulk 1,5...2 korda. See tõus ei mõjuta  $T_{max}$ -i ja manustamine koos toiduga ei mõjuta kliinilist toimet.

#### 4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

##### Fertiilsus

Ei ole andmeid ebastiini mõjust inimeste fertiilsusele.

##### Rasedus

On piiratud hulk andmeid ebastiini kasutamise kohta inimestel raseduse ajal. Loomkatsed ei viita otsestele või kaudsetele kahjulikele toimetele reproduktsioonitoksilisuse osas.

Ettevaatusabinõuna on soovitatav vältida ebastiini kasutamist raseduse ajal .

## Imetamine

Ebastiini toimet ja selle metaboliitide eritumist rinnapiima ei ole uuritud. Ebastiini ja tema peamise metaboliidi karebastiini kõrge seonduvuse tõttu valkudega (> 97%) võib eeldada, et ravim ei eritu rinnapiima. Ettevaatusabinõuna on soovitatav vältida ebastiini kasutamist imetamise ajal.

## 4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Inimestel on psühhomotoorseid toimeid hoolikalt uuritud ja kõrvaltoimeid ilmnenud ei ole. Soovitatud terapeutilistes annustes ei oma ebastiin üldjuhul toimet autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele. Siiski võib kõrvaltoimena esineda unisust või peapööritust, mistõttu on soovitatav, et nad veenduksid nendes toimetes, enne kui nad juhivad autot või sooritavad keerukamaid toiminguid (vt lõik 4.8).

## 4.8 Kõrvaltoimed

5708 patsienti hõlmanud platseebo-kontrollitud ebastiini uuringute summaarses analüüsis olid kõige sagedasemateks teavitatud kõrvaltoimeteks suukuivus ja unisus.

Lastel (n=460) läbi viidud kliinilistes uuringutes teatatud kõrvaltoimed olid sarnased täiskasvanute omadega.

Allpool toodud tabelis on ära toodud kõrvaltoimed, mida on täheldatud kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgselt. Esinemissageduse hindamisel on kasutatud järgmisi kriteeriume: väga sage ( $\geq 1/10$ ), sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ), aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ ), harv ( $\geq 1/10\ 000$  kuni  $< 1/1000$ ), väga harv ( $< 1/10\ 000$ ), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel):

Organsüsteemi klass	Väga sage ( $\geq 1/10$ )	Sage ( $\geq 1/100$ kuni $< 1/10$ )	Harv ( $\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$ )	Teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)
Immuunsüsteemi häired			Ülitundlikkusreaktsioonid (nagu anafülaksia ja angioödeem)	
Ainevahetus- ja toitumishäired				Söögiisu suurenemine
Psühhiaatrilised häired			Närvilisus, unetus	
Närvisüsteemi häired	Peavalu	Unisus	Peapööritus, hüpesteesia, maitsetundlikkuse häired	
Südame häired			Südamepekslemine, tahhükardia	
Seedetrakti häired		Suukuivus	Kõhuvalu, oksendamine, iiveldus, düspepsia	
Maksa ja sapiteede häired			Hepatiit, kolestaas, muutused maksa funktsionaalsetes analüüsides (transaminaaside, gamma-GT, alkaalse fosfataasi ja bilirubiini suurenemine)	

Organsüsteemi klass	Väga sage (≥1/10)	Sage (≥1/100 kuni <1/10)	Harv (≥1/10 000 kuni <1/1000)	Teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)
Naha ja nahaaluskoeh kahjustused			Urtikaaria, lööve, dermatiit	
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired			Menstruaaltsükli häired	
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid			Turse, astenia	
Uuringud				Kehakaalu tõus

#### Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest [www.ravimiamet.ee](http://www.ravimiamet.ee) kaudu.

#### **4.9 Üleannustamine**

Uuringutes suurte annustega (kuni 100 mg üks kord päevas) ei tekkinud kliinilise tähendusega nähte või sümptome.

Ebastiinil puudub antidoot. Üleannustamisel tuleks rakendada sümptomaatiline ravi, teha vajadusel maoloputus ja jälgida vitaalfunktsioone, kaasa arvatud EKG.

### **5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

#### **5.1 Farmakodünaamilised omadused**

Farmakoterapeutiline rühm: Teised antihistamiinsed ained süsteemseks kasutamiseks, ATC-kood: R06AX22

Ebastiin pärsib kiiresti ja pikaks ajaks histamiinist tingitud toimed ja tal on tugev afiinsus H<sub>1</sub>-retseptoritesse.

Pärast suukaudset manustamist ei tungi ebastiin ega tema metaboliidid läbi hematoentsefaalbarjääri.

Ebastiin ja tema metaboliit karebastiin on selektiivsed antihistamiinikumid, mis toimivad perifeersetesse H<sub>1</sub>-retseptoritesse ja soovitatud annustes puudub neil sedatiivne ja antikolinergiline kõrvaltoime.

Idiopaatilist kroonilist urtikaariat vaadeldi seni kui urtikaaria kliinilist väljendust kuna patofüsioloogia on sarnane hoolimata etioloogiast ja sellest, et kroonilised patsiendid kosuvad kergemini. Kuna histamiini vabanemine on põhjuslik tegur kõikide urtikaarsete haiguste puhul, siis eeldatakse, et ebastiin on efektiivne tagamaks sümptomaatilist abi teiste urtikaarsete seisundite puhul, lisaks idiopaatilisele kroonilisele urtikaariale, nagu on soovitatud juhistes.

#### Kliinilised omadused

Histamiini nahatestide uuringus on ilmnunud statistiliselt ja kliiniliselt oluline antihistamiinne toime, mis algab 1 tunni pärast ja kestab 48 tundi. Pärast 5-päevase ebastiinravi katkestamist püsib antihistamiinne toime veel 72 tundi. See toimekestus vastab ebastiini peamise metaboliidi - karebastiini - sisaldusele vereplasmas.

Pärast korduvat annust jääb perifeersete retseptorite pärssimise tase muutumatuks. Nende tulemuste alusel annab ebastiin vähemalt 10 mg päevas ühekordse annusena pikaajalise kiire ja tugeva perifeersete H<sub>1</sub>-retseptorite pärssimise.

Sedatsiooni on uuritud farmako-EEG, kognitiivse käitumise ja visuaal-motoorse koordinatsiooni testidega ja subjektiivse hinnangu alusel. Soovitatud annuste kasutamisel ei esinenud olulist sedatiivsuse tõusu. Need andmed on saanud kinnitust pimekatsetel, kus platseebogrupis esines unisust sama sageli kui ebastiinigrupis.

Ebastiini kardiaalset toimet on jälgitud kliinilistes uuringutes. Soovitatud annuste kasutamisel ei ole esinenud kardiaalseid toimeid sh QT-intervalli pikendamist.

Ebastiin annuses 60 mg päevas ei pikendanud QT-intervalli ja annuses 100 mg päevas või 500 mg ühekordse annusena pikenes QT-intervall 10 msek võrra, mis ei oma kliinilist tähendust.

## **5.2 Farmakokineetilised omadused**

Ebastiin imendub kiiresti pärast suukaudset manustamist ja metaboliseerub peaaegu täielikult maksas aktiivseks metaboliidiks karebastiiniks.

Pärast ühekordse 10 mg annuse manustamist saavutatakse maksimaalne plasma kontsentratsioon (80...100 nanogrammi/ml) 2,6...4 tunni pärast.

Karebastiini poolväärtusaeg on 15...19 tundi, neerude kaudu eritub 66%, peamiselt konjugeeritud metaboliidina. Pärast korduvat ebastiini manustamist üksikannusena 10 mg päevas, saavutatakse püsikontsentratsioon (130...160 nanogrammi/ml) 3...5 päeva pärast.

Pärast ühekordse 20 mg annuse manustamist saavutatakse maksimaalne plasmakontsentratsioon keskmise väärtusega 2,8 nanogrammi/ml 1...3 tunni pärast. Metaboliit karebastiini maksimaalse plasmakontsentratsiooni keskmine väärtus on 157 nanogrammi/ml.

*In vitro* uuringutes inimese maksaensüümidega toimub ebastiini metaboliseerumine karebastiiniks üle CYP3A4. Ebastiini koosmanustamine ketokonasooli või erütromütsiiniga (mõlemad inhibeerivad CYP3A4), tõstab oluliselt ebastiini ja karebastiini taset vereplasmas (vt lõik 4.5).

Ebastiini ja karebastiini seonduvus plasmavalkudega on üle 97%.

### Eakad

Farmakokineetilised omadused ei erine oluliselt noorte täiskasvanute väärtustest.

### Neeru- ja/või maksapuudulikkusega patsiendid

20 mg ebastiini ööpäevase annusega ravitud kerge, mõõduka või raske neerupuudulikkusega ning kerge kuni mõõduka maksapuudulikkusega patsientide ja 10 mg ebastiini ööpäevase annusega ravitud raske maksapuudulikkusega patsientide esimese ja viienda ravipäeva ebastiini ja karebastiini plasmakontsentratsioonid olid sarnased tervete vabatahtlike vastavatele näitajatele.

Seega, ebastiini ja selle metaboliitide farmakokineetilised näitajad ei muutu oluliselt erineva raskusastmega maksa- või neerupuudulikkusega patsientidel.

## **Prekliinilised ohutusandmed**

Prekliinilistest uuringutest ei ole ilmnenud muid ohutusandmeid, kui on juba kirjeldatud eelolevas ravimi omaduste kokkuvõtte alalõikudes.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

#### Tableti sisu:

Mikrokristalliline tselluloos  
Preželatiniseeritud maisitärklis  
Laktoosmonohüdraat  
Kroskarmelloosnaatrium  
Magneesiumstreatraat.

#### Tableti kate:

Hüpromelloos

Makrogool 6000  
Titaandioksiid (E 171).

## **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

## **6.3 Kõlblikkusaeg**

3 aastat.

## **6.4 Säilitamise eritingimused**

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.  
Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstult.

## **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

PVC/Al blistrid karbis.

10 mg tabletid: 10 või 30 tabletti pakendis.  
20 mg tabletid: 10, 15, 20, 30, 50 või 100 tabletti pakendis  
Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

## **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks**

Erinõuded puuduvad.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA.**

Almirall S.A  
General Mitre, 151  
08022 Barcelona  
Hispaania

## **8. MÜÜGILOA NUMBRID**

10 mg: 240498  
20 mg: 329600

## **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

10 mg: 11.12.1998/25.11.2013  
20 mg: 27.10.2000/15.12.2008

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Juuli 2019