

## SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

### 1. HEITI LYFS

Kestine 10 mg og 20 mg filmuhúðaðar töflur.

### 2. INNIHALDSLÝSING

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 10 mg eða 20 mg af ebastíni.

Hjálparefni með þekkta verkun:

Hver 10 mg filmuhúðuð tafla inniheldur 88,5 mg af laktósaeinhýdrati.

Hver 20 mg filmuhúðuð tafla inniheldur 177 mg af laktósaeinhýdrati.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

### 3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla.

10 mg: Töflurnar eru kringlóttar, hvítar og merktar E10 á annarri hliðinni.

20 mg: Töflurnar eru kringlóttar, hvítar og merktar E20 á annarri hliðinni.

### 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

#### 4.1 Ábendingar

Ofnæmissjúkdómar, einkum ofsakláði, frjónæmi og nefslímubólga af völdum ofnæmis. (Sjá kafla 5.1)

#### 4.2 Skammtar og lyfjagjöf

*Fullorðnir og börn 12 ára og eldri:*

10 mg einu sinni á dag.

Skammtinn má auka í 20 mg einu sinni á dag við slæmum einkennum.

*Börn yngri en 12 ára:*

Lyfið er ekki ætlað börnum yngri en 12 ára þar sem ekki liggja fyrir upplýsingar um öryggi/verkun/skammta hjá börnum.

*Skert nýrnastarfsemi:*

Ekki er nauðsynlegt að breyta skömmtum hjá sjúklingum með væga, miðlungsmikla og verulega skerðingu á nýrnastarfsemi.

*Skert lifrarástarfsemi:*

Ekki er nauðsynlegt að breyta skömmtum hjá sjúklingum með væga til miðlungsmikla skerðingu á lifrarástarfsemi. Engin reynsla er af notkun stærri skammts en 10 mg hjá sjúklingum með verulega skerðingu á lifrarástarfsemi. Þess vegna má skammtur hjá sjúklingum með verulega skerðingu á lifrarástarfsemi ekki vera stærri en 10 mg á dag.

Framlengja má meðferð þangað til einkennin hverfa.

#### 4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir ebastíni eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

#### 4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Hjá sumum sjúklingum getur langtímameðferð með ebastíni valdið aukinni hættu á tannskemmdum vegna munnþurrks. Sjúklinga skal því upplýsa um mikilvægi munnhirðu.

Gæta skal varúðar við meðferð með ebastíni og imídazól-líkum sveppalyfjum svo sem ketókónazóli og ítrakónazóli eða makrólíð-sýklalyfjum eins og eryþrótrómýcíni og lyfjum við berklum eins og rifampicíni vegna lyfjahvarfamilliverkunar (sjá kafla 4.5).

Gæta skal varúðar við notkun ebastíns hjá sjúklingum með verulega skerðingu á lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.2 og kafla 5.2).

Kestine inniheldur laktósa: Sjúklingar með arfgengt galaktósaóþol, algjöran laktasaskort eða glúkósa-galaktósa vanfrásog, sem er mjög sjaldgæft, skulu ekki nota lyfið.

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

#### 4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Lyfjahvarfamilliverkanir hafa komið fram við ebastín við samhliðameðferð með ketókónazóli, ítrakónazóli og eryþrótrómýcíni.

Þetta leiddi til aukinnar plasmabéttni ebastíns og í minna mæli karebastíns, en hafði ekki í för með sér klínískt marktækar breytingar á niðurstöðum lyfhrifa.

Komið hafa fram milliverkanir, þegar ebastín var gefið samhliða rifampicíni. Þessar milliverkanir geta leitt til lægri plasmabéttni og dregið úr andhistamínverkun.

Engar milliverkanir eru við teófýllín, warfarín, címetidín, díazepam eða áfengi.

Þegar Kestine er tekið samtímis fæðu, eykst plasmabéttni og AUC fyrir virka umbrotsefnið um stuðulinn 1,5-2,0. Þessar hækkningar breyta ekki  $T_{max}$ .

Samhliða neysla fæðu hefur ekki áhrif á klíníska verkun ebastíns.

#### 4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

*Frjósemi:*

Engar upplýsingar liggja fyrir um áhrif ebastíns á frjósemi hjá mönnum.

*Meðganga:*

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun ebastíns á meðgöngu. Dýrarannsóknir benda hvorki til beinna né óbeinna skaðlegra áhrifa á æxlun. Í öryggisskyni má ekki nota ebastín á meðgöngu.

*Brjóstgjöf:*

Ekki er þekkt hvort ebastín skilst út í brjóstamjólk. Ebastín og megin umbrotsefni þess karebastín hafa mikla próteinbindingu (97%) sem bendir til að ekki sé útskilnaðar í brjóstamjólk. Í öryggisskyni mega konur með barn á brjósti ekki nota ebastín.

#### 4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Skynhreyfistarfsemi hjá mönnum hefur verið vel rannsökuð og engin áhrif hafa komið í ljós. Í ráðlögðum meðferðarskömmtum hefur ebastín ekki áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Hjá viðkvæmum sjúklingum, sem bregðast óvenjulega við ebastíni, er nauðsynlegt að vita hvernig hver og einn einstaklingur bregst við, áður en sjúklingurinn ekur bifreið eða stundar krefjandi athafnir. Svefnhöfgi eða sundl getur komið fram (sjá kafla 4.8).

## 4.8 Aukaverkanir

Í heildargreiningu á samanburðarrannsóknnum með lyfleysu með 5.708 sjúklingum sem fengu meðferð með ebastíni var algengasta aukaverkunin munnþurrkur og svefnhöfgi.

Aukaverkanir sem greint var frá í klínískum rannsóknnum á börnum (n=460) voru þær sömu og komu fram hjá fullorðnum.

Taflan hér fyrir neðan sýnir yfirlit yfir aukaverkanir sem greint hefur verið frá í klínískum rannsóknnum og eftir markaðssetningu lyfsins. Í yfirlitinu eru aukaverkanir flokkaðar eftir tíðni á eftirfarandi hátt: Mjög algengar ( $\geq 1/10$ ), algengar ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), sjaldgæfar ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ), mjög sjaldgæfar ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ), koma örsjaldan fyrir ( $< 1/10.000$ ) og tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

| Flokkun eftir líffærakerfum                       | Mjög algengar ( $\geq 1/10$ ) | Algengar ( $\geq 1/100$ til $< 1/10$ ) | Mjög sjaldgæfar ( $\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$ )   | Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum) |
|---|-------------------------------|--|---|--|
| Ónæmiskerfi                                       |                               |  | Ofnæmisviðbrögð (svo sem bráðaofnæmi og ofnæmisbjúgur)  |  |
| Efnaskipti og næring                              |                               |  |   | Aukin matarlyst  |
| Gedræn vandamál                                   |                               |  | Taugaóstyrkur, svefnleysi   |  |
| Taugakerfi  | Höfuðverkur                   | Svefnhöfgi                             | Sundl, skerðing á snerti- eða tilfinningaskyni, truflað bragðskyn   |  |
| Hjarta  |                               |  | Hjartsláttarónot, hraðsláttur   |  |
| Meltingarfæri                                     |                               | Munnþurrkur                            | Uppköst, kviðverkir, ógleði, meltingartruflanir   |  |
| Lifur og gall                                     |                               |  | Lifrabólga, gallteppa, óeðlileg lifrarpróf (hækkuð gildi fyrir transamínasa, gamma-GT, alkalískan fosfatasa og gallrauða) |  |
| Húð og undirhúð                                   |                               |  | Ofsakláði, útbrot, húðbólga   |  |
| Æxlunarfæri og brjóst                             |                               |  | Tíðatruflanir   |  |
| Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað |                               |  | Bjúgur, þróttleysi  |  |
| Rannsóknaniðurstöður                              |                               |  |   | Þyngdaraukning   |

### Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu til Lyfjastofnunar, [www.lyfjastofnun.is](http://www.lyfjastofnun.is).

## **4.9 Ofskömmun**

### *Einkenni:*

Í klínískum rannsóknum voru gefnir háir skammtar, allt að 100 mg dagskammtar, án þess að einkenni sem orð eru á gerandi kæmu fram.

Við 300-500 mg skammta komu þreyta, munnþurrkur og sjónstillingartruflanir fram. Áhrif á hjarta og æðar eru hugsanleg við háa skammta.

### *Meðferð:*

Einkennabundin meðferð.

Sértækt mótefni er ekki til. Við ofskömmun skal framkvæma magatæmingu og hafa eftirlit með lífsmörkum, þ.m.t. með hjartalínuriti, ásamt einkennabundinni meðferð.

## **5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **5.1 Lyfhrif**

Flokkun eftir verkun: Ofnæmislyf (andhistamín) til altækrar notkunar (systemic use).

ATC-flokkur: R06AX22.

### *Forklínískar upplýsingar:*

Ebastín hefur hraða og langvarandi hamlandi verkun á áhrif histamínörvunar og öflugra sækni í H<sub>1</sub>-viðtaka.

Eftir inntöku berast hvorki ebastín né umbrotsefni þess yfir blóð-heila þröskuld. Þetta skýrir þau óverulegu slævandi áhrif sem ebastín hefur reynst hafa á miðtaugakerfið við rannsóknir á þessum áhrifum.

Bæði *in vitro* og *in vivo* gögn benda til þess að ebastín sé öflugur, langverkandi og mjög sértækur H<sub>1</sub>-viðtakablokki, án verkunar á miðtaugakerfi eða andkólínegrar verkunar.

### *Klínískar upplýsingar:*

Histamínegniþróf á húð hafa sýnt tölfræðilega og klínískt marktæka andhistamín verkun, sem hefst eftir 1 klst. og varir í meira en 48 klst. Eftir að 5 daga meðferð með ebastíni er hætt haldast andhistamín áhrifin í meira en 72 klst. Þetta er í samræmi við plasmabéttni virka umbrotsefnisins karebastíns.

Eftir endurtekna gjöf helst hömlun á útlæga viðtaka stöðug án þess að þol (tachyphylaxis) komi fram. Út frá þessu má álykta að ebastín, við minnst 10 mg skammta, valdi hraðri, öflugri og langvinnri hömlun á útlægum histamín H<sub>1</sub>-viðtökum, sem samsvarar skömmun einu sinni á dag.

Slævandi áhrif voru rannsökuð með heilarafriti, prófunum á vitrænum skilningi, prófunum á samhæfingu sjónar og hreyfinga og huglægu mati. Ekki greindist marktæk aukning slævandi áhrifa við ráðlagða skammta. Þetta er í samræmi við niðurstöður tvíblindra klínískra rannsókna, þar sem tíðni slævandi áhrifa var sambærileg og hjá lyfleysu.

Áhrif ebastíns á hjarta hafa verið könnuð í klínískum rannsóknum. Ekki hafa komið fram áhrif á hjarta, þ.m.t. lenging á QT-bili, við ráðlagða skammta.

Við endurtekna skammta, allt að 100 mg á dag, eða staka 500 mg skammta, hefur sést smávægileg aukning á hjartsláttartíðni (aukning um nokkur slög á mínútu) sem olli styttingu á QT-bili sem hafði þó ekki marktæk áhrif á leiðrétt QTc gildi.

Langvinnur sjálfvakinn ofsakláði var rannsakaður með klínísku líkani fyrir ofsakláðasjúkdóma, þar sem undirliggjandi lífeðlismeinafræði er sú sama, óháð uppruna og auðveldara er að fá sjúklinga með langvinna sjúkdóma til þátttöku. Þar sem losun histamíns er orsakaþáttur í öllum ofsakláðasjúkdómum, er búist við að ebastín sé virkt gegn einkennum annarra ofsakláðasjúkdóma, auk langvinnis sjálfvakans ofsakláða, eins og fram kemur í klínískum leiðbeiningum.

## 5.2 Lyfjahvörf

### *Frásog:*

Eftir inntöku frásogast ebastín hratt og umbrotnar að verulegu leyti í fyrstu umferð um lifur. Ebastín umbreytist nær allt í lyfjafræðilega virkt umbrotsefni, karebastín.

### *Dreifing:*

Ebastín og karebastín eru bæði mikið próteinbundin,  $\geq 97\%$ .

Eftir inntöku staks 10 mg skammts næst 80-100 ng/ml hámarkspéttni umbrotsefnisins í plasma eftir 2,5-4 klst. Eftir endurtekna gjöf 10 mg skammta einu sinni á dag næst 130-160 ng/ml þéttni í plasma við jafnvægi eftir 3-5 daga.

Eftir inntöku staks 20 mg skammts, næst hámarkspéttni ebastíns í plasma, að meðaltali 2,8 ng/ml, eftir 1-3 klst. Hámarkspéttni umbrotsefnisins karebastíns í plasma nær að meðaltali 157 ng/ml. Við endurtekna gjöf 20 mg einu sinni á dag næst jafnvægi eftir 3-5 daga. Meðalþéttni virka umbrotsefnisins í plasma verður 280 ng/ml. Við endurtekna skammta hækkar þéttni ebastíns í plasma ekki miðað við þéttni í plasma eftir stakan skammt.

Hjá sjúklingum með væga, miðlungi alvarlega eða alvarlega skerðingu á nýrnastarfsemi, væga til miðlungi alvarlega skerðingu á lifrarástarfsemi sem fengu 20 mg af ebastíni á dag, eða hjá sjúklingum með alvarlega skerðingu á lifrarástarfsemi sem fengu 10 mg af ebastíni á dag, kom í ljós að þéttni ebastíns og karebastíns í plasma á fyrsta til fimmta meðferðardegi var svipuð og hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum. Þannig að lyfjahvörf ebastíns og umbrotsefna þess breytast ekki marktækt hjá sjúklingum með mismikla skerðingu á lifrar- eða nýrnastarfsemi.

### *Umbrot:*

*In vitro* rannsóknir á frymisögnum úr lifraráfrumum manna sýndu að ebastín umbrotnar í karebastín, aðallega gegnum CYP3A4 kerfið. Samtímis inntaka ebastíns og ketókónazóls eða erýtrómýsíns (bæði CYP3A4 hemlar) hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum var tengd marktækri hækkun á þéttni ebastíns og karebastíns í plasma. (Sjá kafla 4.5 „Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir“). Önnur efni geta örvað CYP3A4 kerfið og aukið umbrot ebastíns og þannig lækkað þéttni í plasma.

### *Brotthvarf:*

Virka umbrotsefnið hefur helmingunartímann 15-19 klst., en 66% af efninu eru skilin út í þvagi aðallega sem samtengd umbrotsefni.

Engar breytingar eru á lyfjahvörfum hjá öldruðum miðað við unga heilbrigða sjálfboðaliða.

## 5.3 Forklínískar upplýsingar

Engar upplýsingar sem skipta máli.

## **6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **6.1 Hjálparefni**

Töflukjarni: Örkristallaður sellulósi (E460), laktósaeinhýdrat, maíssterkja, natríumkroskarmellósi (E468) og magnesíumsterat (E470b).

Filmuhúð: Hýprómellósi (E464), makrógól 6000 (E1521) og títantvíoxíð (E171).

### **6.2 Ósamrýmanleiki**

Á ekki við.

### **6.3 Geymsluþol**

10 mg: 3 ár.

20 mg: 3 ár.

### **6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu**

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

Geymið við lægri hita en 30°C.

### **6.5 Gerð íláts og innihald**

PVC/ál-þynnupakkningar

Pakkningastærðir: 10, 30 og 100 stk.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

### **6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun**

Engin sérstök fyrirmæli.

## **7. MARKAÐSLEYFISHAFI**

Almirall, S.A.

Ronda General Mitre, 151

08022 Barcelona

Spánn

## **8. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR**

10 mg: MTnr 940211 (IS).

20 mg: IS/1/03/112/01.

## **9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS**

10 mg: Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 14. febrúar 1997.

20 mg: Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 16. júní 2003.

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 16. nóvember 2010.

## **10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

13. ágúst 2019.