

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

KESTİNE® 1 mg/ml şurup

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her ml'de 1 mg ebastin bulunur.

Yardımcı maddeler:

Sodyum metil parahidroksibenzoat	0,120 g
Sodyum propil parahidroksibenzoat	0,030 g

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Şurup

Renksiz, anason kokulu, homojen şurup.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

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

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji /uygulama sıklığı ve süresi:

2-5 yaş arasındaki çocuklar:
Günde bir kez 2.5 ml (2.5 mg)

6-11 yaş arasındaki çocuklar:
Günde bir kez 5 ml (5 mg)

Yetişkinler ve 12 yaş üzerindeki çocuklar:
Günde bir kez 10 ml (10 mg)

Uygulama şekli:

KESTİNE oral yoldan, aç ya da tok karnına alınabilir.

Özel Popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek Yetmezliği:

Herhangi bir doz ayarlamasına gerek yoktur.

Karaciğer Yetmezliği:

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

Geriyatrik popülasyon:

Herhangi bir doz ayarlamasına gerek yoktur.

Pediyatrik popülasyon:

KESTİNE'in 2 yaşından küçük çocuklarda güvenilirliği ve etkinliği gösterilmemiştir.

4.3 Kontrendikasyonlar

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 intervalini uzatan ilaçlarla birlikte kullanılmamalıdır. Ketokonazol ve itrakonazol gibi imidazol türü antimikotiklerle veya eritromisin gibi makrolid antibiyotiklerle ve rifampisin gibi antitüberküloz ajanlarla farmakokinetik etkileşim söz konusu olabileceğinden (Bkz. Bölüm 4.5 Diğer ilaç ürünleriyle etkileşimler ve başka etkileşim biçimleri), bu ilaç gruplarına bağlı ilaçlarla birlikte ebastin reçete edilirken dikkat edilmelidir.

Şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda ebastin dikkatli kullanılmalıdır (Bkz. Bölüm 4.2).

Ebastinin uygulamadan 1- 3 saat sonra terapötik etkinliğe ulaştığı gözönüne alındığında acil müdahale gerektirebilecek akut alerjik reaksiyonlarda öncelikli olarak tercih edilmemelidir.

Sodyum metil parahidroksibenzoat ve sodyum propil parahidroksibenzoat geç alerjik reaksiyonlara neden olabilir.

Bu tıbbi ürün her 1 ml'de 0.19 mg sodyum ihtiva eder. Bu durum, kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için gözönünde bulundurulmalıdır.

Sorbitol içerir, bu nedenle nadir kalıtsal früktoz intolerans 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 kullanılmamalıdır.

Ebastin ile birlikte ketokonazol veya itrakonazol 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. Ebastin yiyeceklerle 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'in 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.

Bir önlem olarak emzirme döneminde ebastin kullanımından kaçınılması tercih edilir.

Üreme yeteneđi /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 bu 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.

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

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).

Psikiyatrik hastalıklar	Çok seyrek: Sinirlilik, uykusuzluk
Sinir sistemi hastalıkları	Seyrek: Uyku hali Çok Seyrek: Baş dönmesi, hipoestezi, baş ağrısı
Kardiyak hastalıklar	Çok seyrek: Çarpıntı, taşikardi
Gastrointestinal hastalıklar	Seyrek: Ağız kuruluğu Çok seyrek: Kusma, karın ağrısı, bulantı, hazımsızlık
Hepato-bilier hastalıklar	Çok seyrek: Anormal karaciğer fonksiyon testleri
Deri ve derialtı doku hastalıkları	Çok seyrek: Ürtiker, döküntü, dermatit
Üreme sistemi hastalıkları	Çok seyrek: Menstrüel bozukluklar
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	Çok seyrek: 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 antihistaminik. Non-sedatif 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 merkezi 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, merkezi sinir sistemi üzerine olumsuz etkisi bulunmadığını ve antikolinergik etkisinin olmadığını göstermiştir.

Farmakodinamik Etkiler

Histamin kaynaklı papül üzerinde yapılan çalışmalar, 1 saaten 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.

Sedasyon, denek değerlendirmelerinin yanısıra, 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 ie 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 mikrozoamları 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, doz ve zamandan bağımsız olarak doğrusal farmakokinetik sergiler.

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 güvenilirlik verileri

Klinik öncesi veriler, güvenilirlik farmakolojisi, tekrarlayan doz toksisitesi, genotoksosite, karsinojenik potansiyel ve üreme toksisitesi üzerine yapılmış konvansiyonel çalışmalar doğrultusunda herhangi bir anlamlı toksik etki göstermemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Laktik asit(E-270)

Polioksil 40 hidrojene kastor yağı

Sukraloz

Anetol

Sodyum metil-p-hidroksibenzoat(E-219)

Sodyum propil-p-hidroksibenzoat(E-217)

Gliserol (E-422)
%70 Sorbitol(E-420), likit (kristalize olabilen)
Polidemetilsiloksan
Sodyum hidroksit (E-524)
Saf su

6.2 Geçimsizlikler

Bilinen herhangi bir geçimsizliđi yoktur.

6.3 Raf ömrü

Raf ömrü 24 aydır.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında ve orijinal ambalajında saklayınız.

6.5 Ambalajın niteliđi ve içeriđi

120 ml'lik cam şişelerde, 5 ml'lik dozlama şırıngası ile birlikte takdim edilmektedir.

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

Kullanılmamış ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi atıkların kontrolü yönetmeliği" ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıkları Kontrolü Yönetmeliđi"'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

131/77

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 08.07.2011

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ