

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

### 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΙΟΝΤΟΣ

KESTINE® 20 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

### 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο KESTINE περιέχει 20 mg ebastine.

Έκδοχο(α) με γνωστή δράση:

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο KESTINE 20 mg περιέχει 177 mg μονοϋδρικής λακτόζης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

### 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο.

Το KESTINE® 20 mg διατίθεται ως στρογγυλό λευκό επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο. Τα δισκία φέρουν τυπωμένη στη μία πλευρά την ένδειξη E 20.

### 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

#### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το KESTINE® ενδείκνυται για τη συμπτωματική θεραπεία της:

- αλλεργικής ρινίτιδας (εποχιακής και χρόνιας) συνδυασμένης ή μη με αλλεργική επιπεφυκίτιδα.

#### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Αλλεργική ρινίτιδα:

Το KESTINE®, όταν χορηγείται σε εφάπαξ δόση 20 mg ημερησίως, είναι αποτελεσματικό για την ανακούφιση από τα συμπτώματα της σοβαρής αλλεργικής ρινίτιδας. Στην περίπτωση ασθενών με λιγότερο σοβαρά συμπτώματα συνιστάται η εφάπαξ χορήγηση ημερήσιας δόσης, 10 mg.

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του KESTINE® σε παιδιά κάτω των 12 ετών δεν έχει επιβεβαιωθεί.

Ειδικοί πληθυσμοί:

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια, μέτρια ή σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια ούτε σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική ανεπάρκεια.

Δεν υπάρχει εμπειρία με δόσεις άνω των 10 mg σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια. Συνεπώς, δεν πρέπει να γίνει υπέρβαση της δόσης των 10 mg σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια.

Η θεραπεία μπορεί να παραταθεί μέχρι να εξαλειφθούν τα συμπτώματα.

#### 4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

#### **4.4 Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

Επειδή υπάρχει φαρμακοκινητική αλληλεπίδραση με τα αντιμικτυασικά του τύπου ιμιδαζόλης, όπως η κετοκοναζόλη και η ιτρακοναζόλη ή με τα μακρολιδικά αντιβιοτικά όπως η ερυθρομυκίνη και τα φάρμακα για τη φυματίωση, όπως η ριφαμπικίνη (βλ. παράγραφο 4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης), θα πρέπει να δίδεται προσοχή όταν το ebastine συνταγογραφείται με φάρμακα που ανήκουν σε αυτές τις κατηγορίες.

Σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια συνιστάται να χορηγείται το φάρμακο με προσοχή (βλ. παράγραφο 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης και παράγραφο 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες).

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία KESTINE περιέχουν λακτόζη, έτσι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, συγγενή γαλακτοζαιμία, ανεπάρκεια της Lapp λακτάσης ή δυσαπορρόφηση της γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να λαμβάνουν αυτό το φάρμακο.

#### **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Έχουν παρατηρηθεί φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις όταν το ebastine χορηγείται με κετοκοναζόλη ή ιτρακοναζόλη και ερυθρομυκίνη. Οι αλληλεπιδράσεις αυτές επέφεραν αυξημένες συγκεντρώσεις του ebastine και σε μικρότερο βαθμό του carebastine στο πλάσμα, οι οποίες όμως, δεν σχετίστηκαν με κανένα κλινικά σημαντικό φαρμακοδυναμικό αποτέλεσμα.

Έχουν παρατηρηθεί φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις όταν το ebastine χορηγείται με ριφαμπικίνη. Οι αλληλεπιδράσεις αυτές μπορεί να οδηγήσουν σε μειωμένες συγκεντρώσεις στο πλάσμα και να μειώσουν την αντισταμινική δράση.

Δεν έχουν αναφερθεί αλληλεπιδράσεις του ebastine με τη θεοφυλλίνη, βαρφαρίνη, σιμετιδίνη, διαζεπάμη και με το αλκοόλ.

Η χορήγηση του ebastine με τροφή δεν προκαλεί καμία μεταβολή στην κλινική του αποτελεσματικότητα.

#### **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

##### *Γονιμότητα:*

Δεν υπάρχουν δεδομένα γονιμότητας από τη χρήση του ebastine στον άνθρωπο.

##### *Εγκυμοσύνη:*

Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα από τη χρήση του ebastine σε εγκύους. Μελέτες σε ζώα δεν καταδεικνύουν άμεσες ή έμμεσες επιβλαβείς επιδράσεις όσον αφορά στην τοξικότητα κατά την αναπαραγωγική ικανότητα. Ως προφυλακτικό μέτρο, να αποφεύγεται κατά προτίμηση η χρήση του ebastine κατά τη διάρκεια της κύησης.

##### *Θηλασμός:*

Δεν είναι γνωστό εάν το ebastine απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Η υψηλή πρόσδεση του ebastine και του κύριου μεταβολίτη του, του carebastine, με τις πρωτεΐνες (>97%), υποδηλώνει ότι δεν υπάρχει απέκκριση του φαρμάκου στο ανθρώπινο γάλα. Ως προφυλακτικό μέτρο, να αποφεύγεται κατά προτίμηση η χρήση του ebastine κατά τη διάρκεια της γαλουχίας.

#### **4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών**

Διερευνήθηκε εκτενώς στον άνθρωπο η ψυχοκινητική λειτουργία και δεν διαπιστώθηκε καμία επίδραση. Το ebastine στις συνιστώμενες θεραπευτικές δόσεις δεν επηρεάζει την ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών.

Ωστόσο, σε ευαίσθητα άτομα που αντιδρούν ασυνήθιστα στο ebastine, συνιστάται ο ασθενής να γνωρίζει τις ατομικές αντιδράσεις προτού οδηγήσει ή διεξάγει περίπλοκες δραστηριότητες: μπορεί να εμφανιστεί υπνηλία ή ζάλη (βλ. παράγραφο 4.8).

#### 4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σε μία συγκεντρωτική ανάλυση δεδομένων από ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές δοκιμές σε 5.708 ασθενείς που έλαβαν ebastine, οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν η ξηροστομία και η υπνηλία.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν από κλινικές δοκιμές σε παιδιά (n=460) ήταν παρόμοιες με αυτές που παρατηρήθηκαν στους ενήλικες.

Στον παρακάτω πίνακα καταγράφονται οι ανεπιθύμητες ενέργειες από τις κλινικές δοκιμές και την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου σύμφωνα με τη σύμβαση: πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ), συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ ), όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$  έως  $< 1/100$ ), σπάνιες ( $\geq 1/10.000$  έως  $< 1/1.000$ ) και πολύ σπάνιες ( $< 1/10.000$ ).

Κατηγορία/ Οργανικό σύστημα	Πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ )	Συχνές ( $\geq 1/100$ έως $< 1/10$ )	Σπάνιες ( $\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$ )
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος			Αντιδράσεις υπερευαισθησίας (όπως αναφυλαξία και αγγειοοίδημα)
Ψυχιατρικές διαταραχές			Νευρικότητα, αϋπνία
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Κεφαλαλγία	Υπνηλία	Ζάλη, υπαισθησία, δυσγευσία
Καρδιακές διαταραχές			Αίσθημα παλμών, ταχυκαρδία
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος		Ξηροστομία	Κοιλιακό άλγος, έμετος, ναυτία, δυσπεψία
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων			Ηπατίτιδα, χολόσταση, μη φυσιολογικές δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας (τρανσαμινάσες, γ-GT, αλκαλική φωσφατάση και χολερυθρίνη αυξημένες)
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού			Κνίδωση, εξάνθημα, δερματίτιδα
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού			Διαταραχές εμμήνου ρύσης
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης			Οίδημα, εξασθένιση

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες στον Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων, Μεσογείων 284, 15562 Χολαργός, Αθήνα, Τηλ: 213 2040380/337, Φαξ: 210 6549585, <http://www.eof.gr>.

#### **4.9 Υπερδοσολογία**

Σε μελέτες που διεξήχθησαν με υψηλές δόσεις, έως 100 mg χορηγούμενες άπαξ ημερησίως, δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικά συμπτώματα. Δεν υπάρχει ειδικό αντίδοτο για το ebastine. Πρέπει να διεξάγεται πλύση στομάχου, παρακολούθηση των ζωτικών λειτουργιών περιλαμβανομένου του ηλεκτροκαρδιογραφήματος (ΗΚΓ) και συμπτωματική θεραπεία.

### **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

#### **5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Άλλα αντιισταμινικά για συστηματική χρήση  
Κωδικός ATC: R06 AX22

#### **Προκλινικά δεδομένα**

Το ebastine έχει αποδειχθεί ότι ασκεί μια ταχεία και μακρόχρονη αναστολή των ενεργειών που προάγονται από την ισταμίνη και ακόμα παρουσιάζει μια ισχυρή συγγένεια για τους H<sub>1</sub>-υποδοχείς.

Μετά από του στόματος χορήγηση ούτε το ebastine ούτε οι μεταβολίτες του διαπερνούν τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό. Αυτό αιτιολογεί τη μικρή κατευναστική δράση του, όπως αυτή διαπιστώνεται βάσει των αποτελεσμάτων που προέκυψαν από πειράματα που διεξήχθησαν για να μελετηθούν οι επιδράσεις του ebastine στο κεντρικό νευρικό σύστημα.

*In vivo* και *in vitro* δεδομένα παρουσιάζουν το ebastine ως έναν ισχυρό, μακράς διάρκειας και εξαιρετικά εκλεκτικό ανταγωνιστή των H<sub>1</sub> - υποδοχέων της ισταμίνης, απαλλαγμένο αντιχολινεργικής δράσης και ανεπιθύμητων ενεργειών από το ΚΝΣ.

#### **Κλινικά δεδομένα**

Μελέτες που διεξήχθησαν σε περιπτώσεις εμφάνισης δερματικών πομφών που σχετίζονται με την έκλυση ισταμίνης, έχουν δείξει μία στατιστικώς και κλινικώς σημαντική αντιισταμινική δράση του ebastine που αρχίζει μία ώρα μετά τη χορήγηση και διαρκεί για περισσότερο από 48 ώρες. Ύστερα από τη διακοπή της χορήγησης, μετά από αγωγή πέντε ημερών με ebastine, η αντιισταμινική δράση διατηρείται άνω των 72 ωρών. Αυτή η διάρκεια δράσης βρίσκεται σε αρμονία με τα επίπεδα στο πλάσμα του κύριου δραστικού όξινου μεταβολίτη, carebastine.

Μετά από επαναλαμβανόμενη χορήγηση η αναστολή των περιφερικών υποδοχέων παρέμεινε σε σταθερό επίπεδο χωρίς την ανάπτυξη ταχυφυλαξίας. Τα αποτελέσματα αυτά υποδεικνύουν ότι η χορήγηση μίας ελάχιστης δόσης 10 mg προκαλεί μία ταχεία, ισχυρή και μακρόχρονη αναστολή στους περιφερικούς H<sub>1</sub>-υποδοχείς ισταμίνης που δικαιολογεί τη χορήγηση μίας εφάπαξ δόσης ημερησίως.

Η κεντρική κατευναστική δράση του ebastine μελετήθηκε μέσω φαρμακο-ηλεκτροεγκεφαλογραφημάτων (ΗΕΓ), δοκιμών γνωστικής απόδοσης, οπτικοκινητικών συντονιστικών δοκιμών και υποκειμενικών εκτιμήσεων. Δεν υπήρξε καμία σημαντική αύξηση της κατευναστικής δράσης με τη συνιστώμενη δόση. Τα αποτελέσματα αυτά είναι ανάλογα με εκείνα των διπλών τυφλών κλινικών μελετών: η συχνότητα της εμφάνισης κατευναστικής δράσης μετά τη χορήγηση του ebastine είναι συγκρίσιμη με αυτή του εικονικού φαρμάκου.

Οι επιδράσεις του ebastine στην καρδιακή λειτουργία μελετήθηκαν κατά τη διεξαγωγή κλινικών δοκιμών. Δεν παρατηρήθηκαν επιδράσεις στην καρδιακή λειτουργία, συμπεριλαμβανομένης της παράτασης του διαστήματος QT, στις συνιστώμενες δόσεις.

Σε χορήγηση επαναλαμβανόμενων δόσεων έως 100 mg ανά ημέρα ή μιας εφάπαξ δόσης 500 mg, μικρές αυξήσεις του καρδιακού ρυθμού μερικών παλμών το λεπτό επέφεραν βράχυνση του διαστήματος QT χωρίς σημαντική επίδραση στο καταλλήλως διορθωμένο διάστημα QTc.

## 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Το ebastine απορροφάται ταχέως και υπόκειται σε εκτεταμένο μεταβολισμό πρώτης διόδου μετά από του στόματος χορήγηση. Το ebastine μετατρέπεται σχεδόν πλήρως στο φαρμακολογικά δραστικό όξινο μεταβολίτη, carebastine.

Μετά από τη χορήγηση μίας εφάπαξ δόσης 10 mg, οι μέγιστες συγκεντρώσεις του μεταβολίτη στο πλάσμα εμφανίζονται μέσα σε 2,6 έως 4 ώρες και τα επίπεδά τους κυμαίνονται από 80 έως 100 ng/ml. Ο χρόνος ημιζωής του όξινου μεταβολίτη είναι 15 με 19 ώρες ενώ το 66% του φαρμάκου απεκκρίνεται στα ούρα κυρίως με τη μορφή συζευγμένων μεταβολιτών. Μετά από επαναλαμβανόμενη χορήγηση 10 mg εφάπαξ ημερησίως μέσα σε 3 έως 5 ημέρες επιτυγχάνεται σταθεροποιημένη κατάσταση και οι ανώτατες συγκεντρώσεις στο πλάσμα κυμαίνονται από 130 έως 160 ng/ml. Μετά από τη χορήγηση μίας εφάπαξ δόσης 20 mg, οι μέγιστες συγκεντρώσεις του ebastine στο πλάσμα εμφανίζονται μέσα σε 1 έως 3 ώρες και τα επίπεδά τους φθάνουν μία μέση τιμή 2,8 ng/ml. Οι μέγιστες συγκεντρώσεις του μεταβολίτη στο πλάσμα φθάνουν μία μέση τιμή 157 ng/ml.

*In vitro* μελέτες που διεξήχθησαν με ανθρώπινα ηπατικά μικροσώματα καταδεικνύουν πως το ebastine μεταβολίζεται προς carebastine κυρίως μέσω της οδού CYP3A4. Ταυτόχρονη χορήγηση ebastine με κετοκοναζόλη ή ερυθρομυκίνη (και οι δύο είναι αναστολείς του CYP3A4) σε υγιείς εθελοντές συνδέεται με σημαντική αύξηση στο πλάσμα των συγκεντρώσεων του ebastine και του carebastine, ιδιαίτερα με την κετοκοναζόλη (βλ. παράγραφο 4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης).

Τόσο το ebastine όσο και το carebastine συνδέονται ισχυρά με τις πρωτεΐνες σε ποσοστό > 97%.

Σε ηλικιωμένους ασθενείς δεν παρατηρήθηκαν στατιστικώς σημαντικές αλλαγές στη φαρμακοκινητική του προϊόντος σε σύγκριση με εκείνη των ενηλίκων εθελοντών.

Σε ασθενείς με ήπια, μέτρια ή σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια οι οποίοι ελάμβαναν ημερήσιες δόσεις ebastine 20 mg, καθώς και σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική ανεπάρκεια που ελάμβαναν 20 mg ebastine, ή με σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια που ελάμβαναν 10 mg ebastine, οι συγκεντρώσεις του ebastine και του carebastine στο πλάσμα επιτυγχάνονται κατά τη διάρκεια της πρώτης και της πέμπτης ημέρας θεραπείας και ήταν παρόμοιες με αυτές που επιτυγχάνονται σε υγιείς εθελοντές. Συνεπώς, το φαρμακοκινητικό προφίλ του ebastine και των μεταβολιτών του δεν αλλάζει σημαντικά σε ασθενείς με ηπατική ή νεφρική ανεπάρκεια διαφόρων βαθμών.

## 6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 6.1 Κατάλογος εκδόχων

#### Σύνθεση Πυρήνα

Microcrystalline cellulose  
Lactose monohydrate  
Pregelatinized maize starch  
Croscarmellose sodium  
Magnesium stearate

Σύνθεση της επικάλυψης  
Hydromellose  
Macrogol 6000  
Titanium dioxide

## **6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

## **6.3 Διάρκεια ζωής**

3 χρόνια

## **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις για τη φύλαξη του προϊόντος**

Το προϊόν πρέπει να φυλάσσεται σε θερμοκρασία μικρότερη των 30°C.

## **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Κουτί που περιέχει 1 ή 2 ή 3 blister PVC/αλουμινίου.  
Κάθε blister περιέχει 10 δισκία.

## **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης**

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

## **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Δικαιούχος σήματος:  
ALMIRALL S.A.,  
BARCELONA, SPAIN

Υπεύθυνος Κυκλοφορίας:  
GALENICA A.E.  
Ελευθερίας 4,  
14564, Κηφισιά  
Ελλάδα

## **8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

43507/11/04-05-2012

## **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΤΗΣ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

15-06-2006/04-05-2012

## **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

4 Ιανουαρίου 2016

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

### 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

KESTINE FLASH 10 mg επιγλώσσιο δισκίο

### 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Το επιγλώσσιο δισκίο KESTINE FLASH 10 mg περιέχει 10 mg ebastine.

Έκδοχο(α) με γνωστή δράση:

Κάθε επιγλώσσιο δισκίο KESTINE FLASH 10 mg περιέχει 1 mg ασπαρτάμης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

### 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επιγλώσσιο δισκίο.

Το επιγλώσσιο δισκίο KESTINE FLASH 10 mg διατίθεται ως στρογγυλό, λευκό, λυόφιλο δισκίο.

### 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

#### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το επιγλώσσιο δισκίο KESTINE FLASH 10 mg ενδείκνυται για τη συμπτωματική θεραπεία της:

- αλλεργικής ρινίτιδας (εποχιακής και χρόνιας) συνδυασμένης ή μη με αλλεργική επιπεφυκίτιδα.
- κνίδωσης (βλ.παράγραφο 5.1).

#### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

##### Αλλεργική ρινίτιδα:

Το KESTINE FLASH, όταν χορηγείται σε εφάπαξ δόση 10 mg ημερησίως, είναι αποτελεσματικό για την ανακούφιση από τα συμπτώματα της αλλεργικής ρινίτιδας. Στην περίπτωση ασθενών με σοβαρότερα συμπτώματα, συμπεριλαμβανομένης της χρόνιας αλλεργικής ρινίτιδας, η εφάπαξ χορήγηση ημερήσιας δόσης 20 mg είναι περισσότερο αποτελεσματική.

##### Κνίδωση:

Η δόση για τους ενήλικες είναι ένα επιγλώσσιο δισκίο των 10 mg ημερησίως.

##### Ειδικοί πληθυσμοί

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια, μέτρια ή σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια ούτε σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική ανεπάρκεια.

Δεν υπάρχει εμπειρία με δόσεις άνω των 10 mg σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια.

Συνεπώς, δεν πρέπει να γίνει υπέρβαση της δόσης των 10 mg σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια.

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του KESTINE FLASH σε παιδιά κάτω των 12 ετών δεν έχει επιβεβαιωθεί.

#### Τρόπος χορήγησης

Η δόση του επιγλώσσιου δισκίου KESTINE FLASH πρέπει να τοποθετείται στη γλώσσα, όπου διαλύεται αμέσως. Δεν χρειάζεται η πρόσληψη νερού ή άλλου υγρού για την κατάποση της δόσης. Αμέσως πριν από την χρήση, πρέπει να ανοιχθεί προσεκτικά το blister με στεγνά χέρια και να αφαιρεθεί η δόση του επιγλώσσιου δισκίου χωρίς να συνθλιβεί. Η δόση πρέπει να χορηγείται αμέσως μετά το άνοιγμα της κυψέλης.

### **4.3 Αντενδείξεις**

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

### **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

Επειδή υπάρχει φαρμακοκινητική αλληλεπίδραση με τα αντιμυκητιασικά του τύπου της ιμιδαζόλης, όπως η κετοконаζόλη και η ιτρακοναζόλη και τα μακρολιδικά αντιβιοτικά όπως η ερυθρομυκίνη και τα φάρμακα για τη φυματίωση, όπως η ριφαμπικίνη (βλ. παράγραφο 4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης), πρέπει να δίδεται προσοχή όταν το ebastine συνταγογραφείται με φάρμακα που ανήκουν σε αυτές τις κατηγορίες.

Σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια συνιστάται να χορηγείται το φάρμακο με προσοχή (βλ. παράγραφο 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης και παράγραφο 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες).

Το επιγλώσσιο δισκίο KESTINE FLASH 10 mg περιέχει 1,0 mg ασπαρτάμης ανά δόση. Η ασπαρτάμη είναι πηγή φαινυλαλανίνης, η οποία μπορεί να είναι επιβλαβής σε ανθρώπους με φαινυλκαϊτονουρία.

### **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Έχουν παρατηρηθεί φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις όταν το ebastine χορηγήθηκε με κετοконаζόλη ή ιτρακοναζόλη και ερυθρομυκίνη. Οι αλληλεπιδράσεις αυτές επέφεραν αυξημένες συγκεντρώσεις του ebastine και σε μικρότερο βαθμό του carebastine στο πλάσμα, οι οποίες όμως, δεν σχετίστηκαν με κανένα κλινικά σημαντικό φαρμακοδυναμικό αποτέλεσμα.

Έχουν παρατηρηθεί φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις όταν το ebastine χορηγείται με ριφαμπικίνη. Οι αλληλεπιδράσεις αυτές μπορεί να οδηγήσουν σε μειωμένες συγκεντρώσεις στο πλάσμα και να μειώσουν την αντισταμινική δράση.

Δεν έχουν αναφερθεί αλληλεπιδράσεις του ebastine με τη θεοφυλλίνη, βαρφαρίνη, σιμετιδίνη, διαζεπάμη και με το αλκοόλ.

Η χορήγηση του ebastine με τροφή δεν προκαλεί καμία μεταβολή στην κλινική του αποτελεσματικότητα.

### **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

#### *Γονιμότητα:*

Δεν υπάρχουν δεδομένα γονιμότητας από τη χρήση του ebastine στον άνθρωπο.

#### *Εγκυμοσύνη:*

Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα από τη χρήση του ebastine σε εγκύους. Μελέτες σε ζώα δεν καταδεικνύουν άμεσες ή έμμεσες επιβλαβείς επιδράσεις όσον αφορά στην τοξικότητα κατά την αναπαραγωγική ικανότητα. Ως προφυλακτικό μέτρο, να αποφεύγεται κατά προτίμηση η χρήση του ebastine κατά τη διάρκεια της κύησης.



#### Θηλασμός:

Δεν είναι γνωστό εάν το ebastine απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Η υψηλή πρόσδεση του ebastine και του κύριου μεταβολίτη του, του carebastine, με τις πρωτεΐνες (>97%), υποδηλώνει ότι δεν υπάρχει απέκκριση του φαρμάκου στο ανθρώπινο γάλα. Ως προφυλακτικό μέτρο, να αποφεύγεται κατά προτίμηση η χρήση του ebastine κατά τη διάρκεια της γαλουχίας.

#### 4.7 Επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Διερευνήθηκε εκτενώς στον άνθρωπο η ψυχοκινητική λειτουργία και δεν διαπιστώθηκε καμία επίδραση. Το ebastine στις συνιστώμενες θεραπευτικές δόσεις δεν επηρεάζει την ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών.

Ωστόσο, σε ευαίσθητα άτομα που αντιδρούν ασυνήθιστα στο ebastine, συνιστάται ο ασθενής να γνωρίζει τις ατομικές αντιδράσεις προτού οδηγήσει ή διεξάγει περίπλοκες δραστηριότητες: μπορεί να εμφανιστεί υπνηλία ή ζάλη (βλ. παράγραφο 4.8).

#### 4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σε μία συγκεντρωτική ανάλυση δεδομένων από ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές δοκιμές σε 5.708 ασθενείς που έλαβαν ebastine, οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν η ξηροστομία και η υπνηλία.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν από κλινικές δοκιμές σε παιδιά (n=460) ήταν παρόμοιες με αυτές που παρατηρήθηκαν στους ενήλικες.

Στον παρακάτω πίνακα καταγράφονται οι ανεπιθύμητες ενέργειες από τις κλινικές δοκιμές και την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου σύμφωνα με τη σύμβαση: πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ), συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ ), όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$  έως  $< 1/100$ ), σπάνιες ( $\geq 1/10.000$  έως  $< 1/1.000$ ) και πολύ σπάνιες ( $< 1/10.000$ ).

Κατηγορία/ Οργανικό σύστημα	Πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ )	Συχνές ( $\geq 1/100$ έως $< 1/10$ )	Σπάνιες ( $\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$ )
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος			Αντιδράσεις υπερευαισθησίας (όπως αναφυλαξία και αγγειοοίδημα)
Ψυχιατρικές διαταραχές			Νευρικότητα, αϋπνία
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Κεφαλαλγία	Υπνηλία	Ζάλη, υπαισθησία, δυσγευσία
Καρδιακές διαταραχές			Αίσθημα παλμών, ταχυκαρδία
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος		Ξηροστομία	Κοιλιακό άλγος, έμετος, ναυτία, δυσπεψία
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων			Ηπατίτιδα, χολόσταση, μη φυσιολογικές δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας (τρανσαμινάσες, γ-GT, αλκαλική φωσφατάση και χολερυθρίνη αυξημένες)
Διαταραχές του			Κνίδωση, εξάνθημα,

δέρματος και του υποδόριου ιστού			δερματίτιδα
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού			Διαταραχές εμμηνου ρύσης
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης			Οίδημα, εξασθένηση

#### Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες στον Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων, Μεσογείων 284, 15562 Χολαργός, Αθήνα, Τηλ: 213 2040380/337, Φαξ: 210 6549585, <http://www.eof.gr>.

#### **4.9 Υπερδοσολογία**

Σε μελέτες που διεξήχθησαν με υψηλές δόσεις, έως 100 mg χορηγούμενες άπαξ ημερησίως, δεν παρατηρήθηκαν κλινικώς σημαντικά συμπτώματα. Δεν υπάρχει ειδικό αντίδοτο για το ebastine. Πρέπει να διεξάγεται πλύση στομάχου, παρακολούθηση των ζωτικών λειτουργιών περιλαμβανομένου του ηλεκτροκαρδιογραφήματος (ΗΓΚ) και συμπτωματική θεραπεία.

### **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Άλλα αντισταμινικά για συστηματική χρήση  
Κωδικός ATC: R06AX22

#### **5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

##### **Προκλινικά στοιχεία**

Το ebastine έχει αποδειχθεί ότι ασκεί μια ταχεία και μακρόχρονη αναστολή των ενεργειών που προάγονται από την ισταμίνη και ακόμα παρουσιάζει μια ισχυρή συγγένεια για τους H<sub>1</sub>-υποδοχείς.

Μετά από του στόματος χορήγηση ούτε το ebastine ούτε οι μεταβολίτες του διαπερνούν τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό. Αυτό αιτιολογεί τη μικρή κατευναστική δράση του, όπως αυτή διαπιστώνεται βάσει των αποτελεσμάτων που προέκυψαν από πειράματα που διεξήχθησαν για να μελετηθούν οι επιδράσεις του ebastine στο κεντρικό νευρικό σύστημα.

In vivo και in vitro δεδομένα παρουσιάζουν το ebastine ως έναν ισχυρό, μακράς διάρκειας και εξαιρετικά εκλεκτικό ανταγωνιστή των H<sub>1</sub> - υποδοχέων της ισταμίνης, απαλλαγμένο αντιχολινεργικής δράσης και ανεπιθύμητων ενεργειών από το ΚΝΣ.

##### **Κλινικά δεδομένα**

Μελέτες που διεξήχθησαν σε περιπτώσεις εμφάνισης δερματικών πομφών που σχετίζονται με την έκλυση ισταμίνης, έχουν δείξει μία στατιστικώς και κλινικώς σημαντική αντιϊσταμινική δράση του ebastine που αρχίζει μία ώρα μετά τη χορήγηση και διαρκεί για περισσότερο από 48 ώρες. Ύστερα από τη διακοπή της χορήγησης, μετά από αγωγή 5 ημερών με ebastine, η αντιϊσταμινική δράση διατηρείται άνω των 72 ωρών. Αυτή η διάρκεια δράσης βρίσκεται σε αρμονία με τα επίπεδα στο πλάσμα του κύριου δραστικού όξινου μεταβολίτη, carebastine.

Μετά από επαναλαμβανόμενη χορήγηση η αναστολή των περιφερικών υποδοχέων παρέμεινε σε σταθερό επίπεδο χωρίς την ανάπτυξη ταχυφυλαξίας. Τα αποτελέσματα αυτά υποδεικνύουν ότι η χορήγηση μίας ελάχιστης δόσης 10 mg προκαλεί μία ταχεία, ισχυρή και μακρόχρονη αναστολή στους περιφερικούς H<sub>1</sub>-υποδοχείς ισταμίνης που δικαιολογεί τη χορήγηση μίας εφάπαξ δόσης ημερησίως.

Η κατευναστική δράση του ebastine μελετήθηκε μέσω φαρμακο-ηλεκτροεγκεφαλογραφημάτων (HEΓ), δοκιμών γνωστικής απόδοσης, οπτικοκινητικών συντονιστικών δοκιμών και υποκειμενικών εκτιμήσεων. Δεν υπήρξε καμία σημαντική αύξηση της κατευναστικής δράσης με τη συνιστώμενη δόση. Τα αποτελέσματα αυτά είναι ανάλογα με εκείνα των διπλών τυφλών κλινικών μελετών: η συχνότητα της εμφάνισης κατευναστικής δράσης μετά τη χορήγηση του ebastine είναι συγκρίσιμη με αυτή του εικονικού φαρμάκου.

Οι επιδράσεις του ebastine στην καρδιακή λειτουργία μελετήθηκαν κατά τη διεξαγωγή κλινικών δοκιμών. Δεν παρατηρήθηκαν επιδράσεις στην καρδιακή λειτουργία, συμπεριλαμβανομένης της παράτασης του διαστήματος QT, στις συνιστώμενες δόσεις.

Σε χορήγηση επαναλαμβανόμενων δόσεων έως 100 mg ανά ημέρα ή μιας εφάπαξ δόσης 500 mg, μικρές αυξήσεις του καρδιακού ρυθμού μερικών παλμών το λεπτό επέφεραν βράχυνση του διαστήματος QT χωρίς σημαντική επίδραση στο καταλλήλως διορθωμένο διάστημα QTc.

Η χρόνια ιδιοπαθής κνίδωση μελετήθηκε ως κλινικό πρότυπο για κνιδωτικές καταστάσεις, δεδομένου ότι η υποκείμενη παθολογία είναι παρόμοια ανεξάρτητα από την αιτιολογία και επειδή οι χρόνιοι ασθενείς μπορούν πιο εύκολα να στρατευθούν προοπτικά. Από τη στιγμή που η απελευθέρωση ισταμίνης είναι ένας αιτιώδης παράγοντας σε όλες τις κνιδωτικές νόσους, το ebastine αναμένεται να είναι αποτελεσματικό στο να παρέχει συμπτωματική ανακούφιση για άλλες κνιδωτικές καταστάσεις, επιπλέον της χρόνιας ιδιοπαθούς κνίδωσης, όπως υποδεικνύεται στις κλινικές κατευθυντήριες γραμμές.

## 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Το ebastine απορροφάται ταχέως και υπόκειται σε εκτεταμένο μεταβολισμό πρώτης διόδου μετά από του στόματος χορήγηση. Το ebastine μετατρέπεται σχεδόν πλήρως στο φαρμακολογικά δραστικό όξινο μεταβολίτη, carebastine.

Μετά από τη χορήγηση μίας εφάπαξ δόσης 10 mg, οι μέγιστες συγκεντρώσεις του μεταβολίτη στο πλάσμα εμφανίζονται μέσα σε 2,6 έως 4 ώρες και τα επίπεδά τους κυμαίνονται από 80 έως 100 ng/ml. Ο χρόνος ημιζώης του όξινου μεταβολίτη είναι 15 με 19 ώρες ενώ το 66% του φαρμάκου απεκκρίνεται στα ούρα κυρίως με τη μορφή συζευγμένων μεταβολιτών. Μετά από επαναλαμβανόμενη χορήγηση 10 mg εφάπαξ ημερησίως μέσα σε 3 έως 5 ημέρες επιτυγχάνεται σταθεροποιημένη κατάσταση και οι ανώτατες συγκεντρώσεις στο πλάσμα κυμαίνονται από 130 έως 160 ng/ml.

In vitro μελέτες που διεξήχθησαν με ανθρώπινα ηπατικά μικροσώματα καταδεικνύουν πως το ebastine μεταβολίζεται προς carebastine κυρίως μέσω της οδού CYP3A4. Ταυτόχρονη χορήγηση ebastine με κετοκοναζόλη ή ερυθρομυκίνη (και οι δύο είναι αναστολείς του CYP3A4) σε υγιείς εθελοντές συνδέεται με σημαντική αύξηση στο πλάσμα των συγκεντρώσεων του ebastine και του carebastine, ιδιαίτερα με την κετοκοναζόλη (βλ. παράγραφο 4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης).

Τόσο το ebastine όσο και το carebastine συνδέονται ισχυρά με τις πρωτεΐνες σε ποσοστό > 97%.

Σε ηλικιωμένους ασθενείς δεν παρατηρήθηκαν στατιστικώς σημαντικές αλλαγές στη φαρμακοκινητική του προϊόντος σε σύγκριση με εκείνη των ενηλίκων εθελοντών.

Σε ασθενείς με ήπια, μέτρια ή σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια οι οποίοι ελάμβαναν ημερήσιες δόσεις ebastine 20 mg, καθώς και σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική ανεπάρκεια που ελάμβαναν 20 mg ebastine, ή με σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια που ελάμβαναν 10 mg ebastine, οι συγκεντρώσεις του

ebastine και του carebastine στο πλάσμα επιτυγχάνονται κατά τη διάρκεια της πρώτης και της πέμπτης ημέρας θεραπείας και ήταν παρόμοιες με αυτές που επιτυγχάνονται σε υγιείς εθελοντές. Συνεπώς, το φαρμακοκινητικό προφίλ του ebastine και των μεταβολιτών του δεν αλλάζει σημαντικά σε ασθενείς με ηπατική ή νεφρική ανεπάρκεια διαφόρων βαθμών.

Σε μια διασταυρούμενη μελέτη εφάπαξ δόσεως του επιγλώσσιου δισκίου ebastine έναντι του επικαλυμμένου με λεπτό υμένιο δισκίου ebastine, οι δύο φαρμακοτεχνικές μορφές βρέθηκαν βιοϊσοδύναμες. Η πρόσληψη νερού μετά το επιγλώσσιο δισκίο KESTINE FLASH δεν έχει καμία επίδραση στην κατανομή του ebastine.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

Ζελατίνη  
Μαννιτόλη  
Ασπαρτάμη (E 951)  
Αρωματική ουσία μέντα

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

3 χρόνια

### **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις για τη φύλαξη του προϊόντος**

Δεν απαιτούνται ειδικές συνθήκες θερμοκρασίας για την φύλαξη.

### **6.5 Φύση και Συστατικά του Περιέκτη**

Τα επιγλώσσια δισκία KESTINE FLASH διατίθενται σε blister αλουμινίου μεμονωμένων δόσεων το οποίο αποτελείται από μεμβράνη πολλαπλών φύλλων και ένα προστατευτικό μεταλλικό φύλλο. Τα υλικά του blister είναι πολυβινυλοχλωρίδιο (PVC), πολυαμίδιο (OPA) και αργίλιο (AL). Το προστατευτικό μεταλλικό φύλλο αποτελείται από τρισεφθαλικό πολυαιθυλένιο (PET) και ειδικό λευκασμένο χαρτί (kraft paper).

Κουτί που περιέχει 10 ή 20 ή 30 επιγλώσσια δισκία.

### **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης**

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις

## **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Δικαιούχος σήματος:  
ALMIRALL S.A.,  
BARCELONA, SPAIN

Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας:  
GALENICA A.E.  
Ελευθερίας 4,

14564, Κηφισιά  
Ελλάδα

**8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

43509/11/04-05-2012

**9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΤΗΣ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

13-11-2006/04-05-2012

**10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

4 Ιανουαρίου 2016