

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Kestine 10, filmomhulde tabletten 10 mg
Kestine 20, filmomhulde tabletten 20 mg

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Kestine 10 bevat 10 mg ebastine (gemicroniseerd) per tablet.
Kestine 20 bevat 20 mg ebastine (gemicroniseerd) per tablet.

Hulpstof(fen) met een bekend effect:

Kestine 10 bevat 88,5 mg lactosemonohydraat per tablet.
Kestine 20 bevat 177 mg lactosemonohydraat per tablet.

Kestine bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Kestine 10: filmomhulde tablet, ronde witte tablet.
Kestine 20: filmomhulde tablet, ronde witte tablet met aan één zijde de opdruk "E20".

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Kestine is bestemd voor de symptomatische behandeling van seizoensgebonden en niet-seizoensgebonden allergische rhinitis, al of niet samengaand met allergische conjunctivitis.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Eénmaal daags 10 mg, in ernstige gevallen wordt een dosis van éénmaal daags 20 mg aanbevolen.

De werking van Kestine wordt niet beïnvloed door de inname van voedsel. Kestine kan zowel voor, tijdens als na de maaltijd worden ingenomen.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Kestine bij kinderen jonger dan 12 jaar is niet vastgesteld.

Speciale patiëntengroepen

Bij patiënten met milde, matige of ernstige nierinsufficiëntie of milde tot matige leverinsufficiëntie is het niet nodig om de dosering aan te passen. Er is geen ervaring met doseringen hoger dan 10 mg bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie, daarom dient een dosis van 10 mg niet overschreden te worden bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie.

De behandeling kan voortgezet worden totdat de symptomen verdwijnen.

4.3 Contra-indicaties

Bekende overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4. Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Kestine dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (zie ook rubriek 4.2 en rubriek 5.2).

Door de farmacokinetische interactie met antimycotica van het imidazol type, zoals bijvoorbeeld ketoconazol en itraconazol, of macrolide antibiotica zoals erythromycine en antituberculose middelen zoals rifampicine (zie rubriek 4.5), is voorzichtigheid geboden indien ebastine wordt voorgeschreven samen met deze geneesmiddelen.

Lactose

Kestine tabletten bevatten lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Natrium

Kestine bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen ‘natriumvrij’ is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er zijn geen interacties gerapporteerd tussen ebastine en theofylline, warfarine, cimetidine, diazepam en alcohol.

Wanneer Kestine gelijktijdig met voedsel wordt ingenomen, worden de plasmaconcentraties en de AUC van de belangrijkste actieve metabooliet van ebastine met een factor 1,5 tot 2,0 verhoogd. Deze toename beïnvloedt de Tmax niet. Inname van Kestine met voedsel heeft geen invloed op het klinische effect.

Farmacokinetische interacties zijn waargenomen wanneer ebastine gelijktijdig wordt gegeven met ketoconazol of itraconazol en erythromycine. Deze interacties resulteerden vooral in verhoogde plasmaconcentraties van ebastine en, in mindere mate, van carebastine, welke niet geassocieerd worden met enige klinische significante farmacodynamische gevolgen.

Farmacokinetische interacties zijn waargenomen wanneer ebastine gelijktijdig wordt gegeven met rifampicine. Deze interacties kunnen resulteren in een lagere plasmaconcentratie en verminderd antihistamine effect.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van ebastine bij zwangere vrouwen. De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3).

Uit voorzorg heeft het de voorkeur het gebruik van ebastine te vermijden tijdens de zwangerschap.

Borstvoeding

Het is niet bekend of ebastine in de moedermelk wordt uitgescheiden. De hoge eiwitbinding (>97%) van ebastine en zijn hoofdmoleculen, carebastine, suggereren geen excretie van het middel in de moedermelk. Uit voorzorg heeft het de voorkeur het gebruik van ebastine te vermijden tijdens het geven van borstvoeding.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen vruchtbaarheidsgegevens beschikbaar over het gebruik van ebastine bij mensen.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

De psychomotorische functie is bij de mens uitvoerig onderzocht en er is geen effect gevonden. Bij de aanbevolen therapeutische doseringen heeft ebastine geen invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Bij gevoelige patiënten die ongewoon reageren op ebastine wordt aanbevolen om de individuele reactie te achterhalen voordat een patiënt auto rijdt of gecompliceerde activiteiten uitvoert: slaperigheid en duizeligheid kunnen optreden (zie rubriek 4.8).

4.8 Bijwerkingen

In een gepoolde analyse van placebogecontroleerde klinische onderzoeken met 5.708 patiënten op ebastine waren de meest gemelde bijwerkingen droge mond en slaperigheid.

Bijwerkingen gemeld in klinische onderzoeken met kinderen (n=460) waren vergelijkbaar met deze waargenomen bij volwassenen.

Onderstaande tabel vermeldt de bijwerkingen uit klinische onderzoeken en post-marketing ervaring.

Bijwerkingen worden vermeld volgens MedDRA-systeem/orgaanklasse (System Organ Class, SOC) en frequentie gebaseerd op de volgende afspraak:

zeer vaak ($\geq 1/10$);

vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$);

soms ($\geq 1/1000$ tot $< 1/100$);

zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1000$);

zeer zelden ($< 1/10.000$);

niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Systeem/orgaanklasse	Bijwerking	Frequentie categorie
Immuunsysteemaandoeningen	overgevoeligheidsreacties (zoals anafylaxis en angio-oedeem)	Zelden
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Toegenomen eetlust	Niet bekend
Psychische stoornissen	nervositeit, slapeloosheid	Zelden
Zenuwstelselaandoeningen	hoofdpijn	Zeer vaak
	slaperigheid	Vaak
	duizeligheid, hypoaesthesie, dysgeusie	Zelden
Hartaandoeningen	palpaties, tachycardie	Zelden
Maagdarmstelselaandoeningen	droge mond	Vaak

	abdominale pijn, overgeven, misselijkheid, dyspepsie	Zelden
Lever- en galaandoeningen	hepatitis, cholestase, abnormale leverfunctie testen (transaminase, gamma-GT, alkalische fosfatase en verhoogde bilirubine)	Zelden
Huid- en onderhuidaandoeningen	urticaria, huiduitslag, dermatitis	Zelden
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	menstruatiestoornissen	Zelden
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	oedeem, asthenie	Zelden
Onderzoeken	Gewichtstoename	Niet bekend

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

In studies waarbij hoge doseringen (tot 100 mg eenmaal daags) zijn toegediend, zijn geen tekenen of symptomen van klinische betekenis waargenomen.

Bij overdosering is de penetratie in het CZS waarschijnlijk gering maar deze kan met name bij (kleine) kinderen niet worden uitgesloten. Te verwachten zijn dan: hyperthermie, tremoren, ataxie, coördinatiestoornissen en athetose en voorts convulsies. Ook hallucinaties kunnen voorkomen. Na een excitatiefase kan een diep coma optreden. Bij volwassenen kan sedatie optreden en komen convulsies bij uitzondering voor. Excitatie en sufheid kunnen elkaar afwisselen.

De behandeling bestaat in eerste instantie uit het voorkómen van absorptie door water of limonade met geactiveerde kool (absorbens) en natriumsulfaat (laxans) te drinken. Bij grote hoeveelheden is maagspoelen geïndiceerd, met achterlating van geactiveerde kool en natriumsulfaat. Laten braken is soms weinig zinvol vanwege het mogelijk anti-emetisch effect van anti-histaminica. Bij het optreden van CZS-symptomen is opname op een intensive care afdeling geïndiceerd. Verdere behandeling is ondersteunend, met inbegrip van een ECG, en symptomatisch.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antihistaminica voor systemisch gebruik, andere antihistaminica voor systemisch gebruik, ATC-code: R06AX22

In *vitro* en in *vivo* data tonen aan dat ebastine een potent, langwerkend en zeer selectief antagonistisch effect heeft op de H₁-receptoren, zonder ongewenste centrale en anticholinerge effecten.

Klinische studies: histamine huidprovocatie studies hebben een statistisch en klinisch significant anti-histaminerg effect aangetoond dat 1 uur na inname aantoonbaar is en meer dan 48 uur aanhoudt. Na beëindiging van een behandeling gedurende 5 dagen bleef de anti-histaminerge activiteit meer dan 72 uur aanhouden. Deze activiteit loopt parallel met de plasmaconcentratie van de belangrijkste actieve metaboliet.

Na herhaalde toediening bleef de remming van de perifere receptoren op een constant niveau, zonder tachyfylixie. Deze resultaten suggereren dat ebastine in een dosering van ten minste 10 mg een snelle, potente, langwerkende remming geeft van de perifere H₁-histamine receptoren. Dit is consistent met een éénmaal daagse dosering.

Een mogelijk cardiaal effect van ebastine is onderzocht in klinische studies. Er werd geen interactie op het hart, waaronder een toename van het QT interval, waargenomen.

Bij dosis herhaling tot 100 mg per dag of 500 mg als één dosering, werd een kleine toename in de hartfrequentie per minuut waargenomen welke resulteerde in een verkleining van het QT interval zonder significante effecten op het gecorrigeerde QTc interval.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Na orale toediening wordt ebastine snel uit het maagdarmkanaal geabsorbeerd en ondergaat uitgebreid first pass metabolisme. Ebastine wordt voor een groot gedeelte omgezet in de farmacologisch actieve metaboliet, carebastine. Na een eenmalige dosis van 10 mg is de maximale plasmaspiegel van de metaboliet ongeveer 80-100 ng/ml. Deze maximale plasmaspiegel wordt 2,5 tot 4 uur na inname bereikt. De eliminatiehalfwaardetijd van de metaboliet bedraagt 15-19 uur. 66% van het ebastine wordt uitgescheiden met de urine, voornamelijk in de vorm van geconjugeerde metabolieten. Na herhaalde toediening van eenmaal daags 10 mg worden steady state concentraties bereikt na 3 tot 5 dagen met piekplasmaconcentraties die variëren van 130-160 ng/ml.

Na orale toediening van een enkelvoudige dosis van 20 mg, werden maximale ebastine concentraties gemeten in het bloed na 1 tot 3 uur van gemiddeld 2,8 ng/ml. De maximale concentraties van de metaboliet carebastine bereiken gemiddeld een concentratie van 157 ng/ml.

In vitro studies met humane levermicrosomen laten zien dat de omzetting van ebastine tot carebastine voornamelijk loopt via CYP3A4. Gelijktijdige toediening van ebastine met ketoconazol of erytromycine (beide CYP3A4-remmers) aan gezonde vrijwilligers ging gepaard met significant verhoogde plasmaconcentraties van ebastine en carebastine (zie rubriek 4.5).

Zowel ebastine als carebastine worden voor meer dan 97 % aan plasma-eiwit gebonden.

Er treden geen statistisch relevante veranderingen van het farmacokinetische profiel op bij ouderen.

Speciale patiëntgroepen

Patiënten met nier/leverinsufficiëntie:

Bij patiënten met milde, matige of ernstige nierinsufficiëntie die behandeld werden met een dagelijkse dosering van 20 mg ebastine, evenals bij patiënten met milde tot matige leverinsufficiëntie die behandeld werden met 20 mg ebastine, of bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie die behandeld werden met 10 mg ebastine, waren bloedplasma concentraties van ebastine en carebastine op de eerste en vijfde dag van de behandeling gelijk aan die van gezonde vrijwilligers. De farmacokinetiek van ebastine en haar metabolieten verandert dus niet significant bij patiënten met verschillende mate van lever- of nierinsufficiëntie.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Geen bijzonderheden.

6 FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern

microkristallijne cellulose, lactose, gegelatineerd maïszetmeel, natriumcroscarmellose, magnesiumstearaat

Coating

hydroxypropylmethylcellulose, polyethyleenglycol 6000, titaandioxide

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

Kestine 10: 3 jaar

Kestine 20: 3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Kestine tabletten zijn verpakt in PVC/aluminium blisterverpakking. Elke blister bevat 10 tabletten. Een verpakking bevat 3 blisters.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Niet van toepassing.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Almirall, S.A.

Ronda General Mitre, 151

Barcelona, Spanje

8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 17708 - Kestine 10

RVG 27500 - Kestine 20

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

9 juli 1996 (Kestine 10)

1 juni 2004 (Kestine 20)

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke herziening betreft rubrieken: 2, 4.4 en 4.8: 1 juli 2019.