

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Kestine Smelt 10, lyophilisaat voor oraal gebruik 10 mg
Kestine Smelt 20, lyophilisaat voor oraal gebruik 20 mg

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

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

Hulpstof(fen) met een bekend effect:

Kestine Smelt 10 bevat 1,0 mg aspartaam per tablet.
Kestine Smelt 20 bevat 2,0 mg aspartaam per tablet.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Lyophilisaat voor oraal gebruik, ronde witte gevriesdroogde eenheid.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

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

De veiligheid en werkzaamheid van Kestine smelt 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.

Wijze van toediening

Kestine Smelt wordt op de tong gelegd waar het direct uiteenvalt. Water of een andere vloeistof is niet nodig om het lyophilisaat door te slikken.

Vlak voor gebruik dient de folie van de blister voorzichtig met droge handen losgetrokken te worden. Vervolgens dient het lyophilisaat er uitgehaald te worden zonder het lyophilisaat te beschadigen. Het lyophilisaat moet direct ingenomen worden.

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 Smelt dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met een 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.

Aspartaam

Kestine Smelt 10 bevat 1 mg aspartaam per tablet.

Kestine Smelt 20 bevat 2 mg aspartaam per tablet

Aspartaam is een bron van fenylalanine. Het kan schadelijk zijn als u fenylketonurie (PKU) heeft, een zeldzame erfelijke aandoening waarbij fenylalanine zich ophoopt doordat het lichaam dit niet goed kan omzetten.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interacties

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

Wanneer Kestine Smelt 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 Smelt 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 plasma concentratie 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 placebo gecontroleerde 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.

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).

MedDRA 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	palpitaties, 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.

In een klinische studie bleek uit laboratoriummeetwaarden, lichamelijk onderzoek, meetwaarden van essentiële lichaamsfuncties en ECG dat de lyophilisaat vorm goed getolereerd werd. Kestine Smelt10 bleek bioequivalent aan de filmomhulde Kestine 10 tablet. Daarom wordt verwacht dat de werking van Kestine Smelt 20 hetzelfde is als van de filmomhulde 20 mg tablet.

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 resulteerden 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 maagdarmlkanaal 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.

De farmacokinetiek van ebastine, evenals van zijn actieve metaboliet carebastine, bleek lineair binnen het aanbevolen therapeutische doseringsvenster van 10 tot 20 mg.

Uit een cross-over studie met Kestine Smelt 10 en Kestine 10, filmomhulde tablet, bleken de farmaceutische vormen bioequivalent. Inname van water na Kestine Smelt 10 had geen effect op de beschikbaarheid van ebastine.

Speciale patiënten groepen

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 pre-klinisch veiligheidsonderzoek

Geen bijzonderheden.

6 FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Gelatine (E485), mannitol (E421), aspartaam (E951), mint smaakstof.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

Kestine Smelt 10: 3 jaar

Kestine Smelt 20: 3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Kestine Smelt, lyophilisaat voor oraal gebruik, is verpakt in een aluminium blister bestaande uit een multilaminaat blisterverpakking met afdekfolie. De blister bestaat uit polyvinyl chloride (PVC), georiënteerd polyamide (OPA) en aluminium (Al). De afdekfolie bestaat uit polyethyle terephthalaat (PET), aluminium (Al) en gebleekt papier.

Een blister bevat 10 stuks. Verpakkingsgroottes: 10, 20, 30, 50 en 100 stuks

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 29927 - Kestine Smelt 10
RVG 29928 - Kestine Smelt 20

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

04 april 2005 (Kestine Smelt 10)
04 april 2005 (Kestine Smelt 20)

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke herziening betreft rubrieken: 4.4 en 4.8: 19 juni 2019.