

 4. december 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Ebastin "Brown", filmovertrukne tabletter 10 mg**

**0. D.SP.NR.**

31048

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Ebastin "Brown"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

1 filmovertrukket tablet indeholder 10 mg ebastin.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på: 88,7 mg lactosemonohydrat

Ebastin Micro Labs indeholder mindre end 1 mmol (23mg) natrium pr. filmovertrukket tablet.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Filmovertrukne tabletter

Hvide til råhvide, runde, bikonvekse filmovertrukne tabletter præget med "10" på den ene side og glat på den anden side. Den filmovertrukne tablet har en diameter på ca. 7,10 mm og en tykkelse på ca. 3,30 mm.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Til symptomatisk behandling af

* sæsonbetinget rhinitis og helårsrhinitis med eller uden allergisk konjunktivitis.
* urticaria.

**4.2 Dosering og administration**

Dosering

**Allergisk rhinitis:**

Voksne og børn over 12 år

1 filmovertrukket tablet (10 mg ebastin) en gang dagligt. Ved svære symptomer og helårsrhinitis kan dosis kan øges til 2 filmovertrukne tabletter (20 mg ebastin) 1 gang dagligt.

**Urticaria:**

Følgende doseringsanbefalinger gælder for voksne over 18 år:

1 filmovertrukket tablet (10 mg ebastin) en gang dagligt (se pkt. 5.1).

Der er endnu ikke dokumentation for klinisk virkning mod urticaria hos patienter under 18 år.

Ældre patienter

Det er ikke nødvendigt at justere dosis hos ældre patienter.

Særlige patientgrupper

Nedsat nyrefunktion

Det er ikke nødvendigt at justere dosis hos patienter med let, moderat eller svær nyreinsufficiens.

Nedsat leverfunktion

Det er ikke nødvendigt at justere dosis hos patienter med let og moderat leverinsufficiens.

Der er ingen erfaring med doser over 10 mg hos patienter med svær leverinsufficiens; derfor bør dosis ikke overskride 10 mg dagligt hos patienter med svær leverinsufficiens.

Administration

Oral anvendelse

De filmovertrukne tabletter skal synkes hele med lidt væske.

Ebastin kan tages med eller uden mad.

Behandlingsvarighed

Lægen træffer beslutningen om varigheden af anvendelsen.

Der er klinisk erfaring med anvendelse i op til 1 år mod allergisk rhinitis og i op til 3 måneder mod urticaria af ukendt oprindelse.

**4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Der skal udvises forsigtighed ved behandling med ebastin og imidazol-lignende antimykotika som ketokonazol og itraconazol eller makrolid-antibiotika som erythromycin og tuberkulosemedicin som rifampicin på grund af den farmakokinetiske interaktion (se pkt. 4.5). Ebastin skal derfor ordineres med forsigtighed i kombination med lægemidler, der indeholder disse aktive stoffer.

Ebastin bør ikke anvendes til behandling af urticaria hos unge under 18 år, da der i øjeblikket kun er ringe erfaring med denne aldersgruppe og ingen erfaring hos børn under 12 år.

Ebastin må ikke anvendes til behandling af sæsonbetinget rhinitis og helårsrhinitis med eller uden allergisk konjunktivitis til børn under 12 år, da der i øjeblikket kun er ringe erfaring hos denne aldersgruppe.

Der skal udvises forsigtighed hos patienter med svært nedsat leverfunktion (se pkt. 4.2 og 5.2).

Der bør udvises forsigtighed ved administration af ebastin til patienter med kendt hypokaliæmi.

Ebastintabletter indeholder lactose. Patienter med sjældne arvelige problemer som galactoseintolerans, total lactasemangel eller glucose-galactose-malabsorption må ikke tage dette lægemiddel.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Interaktionsstudier af ebastin sammen med ketoconazol, itraconazol eller erythromycin (aktive stoffer, som er kendt for at forlænge QTc-intervallet) viste interaktion i form af højere plasma-ebastinniveauer og i mindre grad højere carebastinniveauer. Sidstnævnte var imidlertid ikke forbundet med klinisk signifikante farmakodynamiske virkninger. Der blev observeret en forlængelse af QTc-intervallet på kun ca. 10 msek. sammenlignet med en enkelt dosis ketoconazol eller erythromycin. Ebastin bør dog anvendes med forsigtighed hos patienter, som samtidig behandles med antimykotika af imidazol-typen, såsom ketoconazol og itraconazol eller makrolidantibiotika, såsom erythromycin.

Der er observeret farmakokinetiske interaktioner, når ebastin administreres sammen med rifampicin. Disse interaktioner kan medføre lavere plasmaniveauer og nedsat antihistaminerg virkning.

Der blev ikke observeret interaktioner mellem ebastin og theophyllin, warfarin, cimetidin, diazepam eller alkohol.

Ved samtidig indtagelse med føde øges plasmakoncentrationen og AUC for carebastin, ebastins aktive hovedmetabolit, med en faktor på 1,5-2,0. Denne forøgelse ændrer ikke Tmax. Dette påvirker dog ikke den kliniske virkning.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

Der er begrænsede data for brugen af ebastin hos gravide kvinder. Dyrestudier viser ikke direkte eller indirekte skadelige virkninger i form af reproduktionstoksicitet. Som en sikkerhedsforanstaltning bør ebastin ikke anvendes under graviditet.

Amning

Det er ukendt, om ebastin udskilles i modermælken. Ebastins og dens hovedmetabolit carebastins høje proteinbinding (> 97 %) tyder ikke på udskillelse af det aktive stof i modermælken. Som en sikkerhedsforanstaltning bør ebastin ikke anvendes i ammeperioden.

Fertilitet

Der foreligger ingen fertilitetsdata for ebastin.

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Den psykomotoriske funktion hos mennesker er blevet grundigt undersøgt, og der blev ikke konstateret nogen virkning. Ebastin påvirker ikke evnen til at køre bil eller betjene maskiner ved de anbefalede terapeutiske doser. Det anbefales dog at kende individuelle reaktioner for at kunne identificere følsomme patienter, som reagerer usædvanligt på ebastin, inden patienten kører bil eller udfører krævende aktiviteter: Der kan forekomme somnolens eller svimmelhed (se pkt. 4.8).

**4.8 Bivirkninger**

En samlet analyse af placebokontrollerede kliniske forsøg med ebastin hos 5708 patienter viste, at de hyppigst rapporterede bivirkninger var oral tørhed og døsighed.

De bivirkninger, der blev rapporteret i kliniske forsøg hos børn (n=460), var de samme som dem, der blev observeret hos voksne.

Nedenstående tabel viser en oversigt over bivirkninger forbundet med ebastin fra kliniske forsøg og efter markedsføring og er anført nedenfor i overensstemmelse med SOS ("systemorganklasse") og følgende konvention: meget almindelig (≥ 1/10), almindelig (≥ 1/100 til < 1/10), ikke almindelig (≥ 1/1.000 til < 1/100), sjælden (≥ 1/10.000 til 1/1.000), meget sjælden (< 1/10.000) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

|  |  |
| --- | --- |
| Immunsystemet | Sjælden: Overfølsomhedsreaktioner (såsom anafylaksi og angioødem) |
| Metabolisme og ernæring | Ikke kendt: Øget appetit |
| Psykiatriske forstyrrelser | Sjælden: Nervøsitet, søvnløshed |
| Nervesystemet | Meget almindelig: hovedpineSjælden: SomnolensSjælden: Svimmelhed, hypæstesi, smagsforstyrrelser |
| Hjerte | Sjælden: Palpitationer, takykardi |
| Mave-tarm-kanalen | Almindelige: MundtørhedSjælden: Opkastning, mavesmerter, kvalme, dyspepsi |
| Lever og galdeveje | Sjælden: Hepatitis, kolestase, unormal leverfunktionstest (forhøjede transaminaser, gamma-GT, alkalisk phosphatase og bilirubin) |
| Hud og subkutane væv | Sjælden: Urticaria, udslæt, dermatitis |
| Det reproduktive system og mammae | Sjælden: Menstruationskramper |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet | Sjælden: Ødem, asteni |
| Undersøgelser | Ikke kendt: Vægtøgning |

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

I kliniske studier med administration af høje doser på op til 100 mg en gang dagligt forekom inden særlige tegn eller symptomer på overdosering.

Der er ingen specifik antidot. I tilfælde af overdosering kræves overvågning af de vitale funktioner, herunder monitorering af EKG med vurdering af QT-interval i mindst 24 timer samt symptomatisk behandling og ventrikelskylning.

**4.10 Udlevering**

HA

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutiske klassifikationer: Andre antihistaminer til systemisk brug, ATC-kode: R06AX22.

*Prækliniske oplysninger*

*In vivo* og *in vitro-*undersøgelser med ebastin viser stor affinitet overfor H1-receptor-affinitet, hvor receptorerne hæmmes hurtigt og selektivt i et langt tidsrum.

Påvirkningen af CNS-funktioner er lille, risikoen for forekomsten af anticholinerge virkninger er lav, men kan på baggrunden af de forhåndenværende undersøgelser ikke udelukkes helt.

Efter oral administration krydser hverken ebastin eller dets aktive metabolit blod-hjerne-barrieren. Dette fund er i overensstemmelse med den eneste mindre sederende virkning, der blev observeret i studier af ebastins mulige virkning på CNS (centralnervesystemet).

*In vitro*- og *in vivo*-data viser, at ebastin er en potent, længevirkende og stærkt selektiv H1-receptor antagonist uden uønskede CNS- eller antikolinerge virkninger.

*Kliniske egenskaber*

Histamin hudprovokationsundersøgelser har vist en statistisk og klinisk signifikant antihistaminerg virkning, som er påviselig en time efter indtagelse og vedvarer i mere end 48 timer. Efter afslutningen af en fem dages behandling, varede den antihistaminerg virkning ved i 72 timer. Denne aktivitet afspejler plasmakoncentrationen af den mest signifikante aktive metabolit, carebastin.

Efter gentagen administration, forblev hæmningen af de perifere receptorer på et konstant niveau uden takyfylaksi. Disse resultater tyder på, at ebastin med en dosis på mindst 10 mg fremkalder en hurtig, potent, langvarig hæmning af de perifere H1-receptorer, hvilket er forenelig med administration én gang daglig.

Den sedative virkning blev undersøgt ved hjælp af farmakologisk elektroencefalografi, kognitive test, hånd-øje-koordinationstest og på baggrund af subjektiv vurdering. Der blev ikke observeret nogen signifikant øgning af sedationsgraden ved den anbefalede terapeutiske dosis. Disse fund stemmer overens med fund fra dobbelt-blindede kliniske studier: Incidensen af ebastins sedative virkning er sammenlignelig med placebo.

Ebastins mulige virkning på hjertet er blevet undersøgt i kliniske studier. Efter administration af den anbefalede dosis, blev der ikke observeret uønskede virkninger på hjertet, herunder forlængelse af QT-intervallet.

Ved gentagne doser på op til 100 mg daglig eller 500 mg som en enkeltdosis blev der observeret en lille stigning i hjerterytmen per minut, hvilket resulterede i en reduktion i QT-intervallet uden signifikant virkning på det korrigerede QTc-interval.

Kronisk idiopatisk urticaria blev undersøgt som en klinisk model for urticarialidelser, da den underliggende patofysiologi er ens, uanset ætiologi, og da det er lettere at rekruttere kroniske patienter. Da frigivelse af histamin er en årsagsfaktor ved alle urticariasygdomme, forventes ebastin at give symptomlindring ved andre urticariasygdomme ud over kronisk idiopatisk urticaria. Dette bekræftes af anbefalingerne i de kliniske retningslinjer, som anbefaler en dosis på op til 40 mg, som er 4 gange den godkendte dosis, for urticaria.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Efter oral administration, absorberes ebastin hurtigt fra mave-tarm-kanalen og undergår ekstensiv første-passage-metabolisme. Ebastin omdannes næsten fuldstændigt til den aktive metabolit carebastin. Efter oral administration af en enkelt dosis på 10 mg er den højeste plasmakoncentration af carebastin på mellem 80 - 100 ng/ml efter 2,6 - 4 timer. Den aktive metabolits halveringstid er 15-19 timer, hvoraf 66 % udskilles som konjugerede metabolitter i urinen. Efter gentagen administration af 10 mg en gang dagligt blev steady state nået efter 3 til 5 dage med plasmakoncentrationer på mellem 130-160 ng/ml.

Både ebastins og carebastins proteinbinding er på mere end 97 %.

*In vitro-*studier med humane levermikrosomer viser at konversionen af ebastin til carebastin principielt sker via CYP3A4. Ved samtidig administration af ketokonazol eller erythromycin (begge CYP3A4-hæmmere) blev der observeret en signifikant øgede plasmakoncentrationer af ebastin og carebastin (se pkt. 4.5).

Ældre patienter

Farmakokinetikken forbliver uændret hos ældre patienter sammenlignet med yngre voksne.

Patienter med nedsat lever- eller nyrefunktion

Hos patienter med let, moderat eller svær nyreinsufficiens, som blev behandlet med 20 mg ebastin dagligt og hos patienter med let til moderat leverinsufficiens, som blev behandlet med 20 mg ebastin dagligt eller hos patienter med svær leverinsufficiens, som blev behandlet med 10 mg ebastin dagligt, var plasmakoncentrationerne af ebastin og carebastin på behandlingens første til femte dag sammenlignelig med værdierne hos raske frivillige. Det kan således konkluderes, at den farmakokinetiske profil for ebastin og dets metabolitter ikke ændres signifikant hos patienter med forskellige grader af lever- eller nyreinsufficiens.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Resultater fra dyrestudier med gentagen dosistoksicitet hos rotter og hunde ved højere doser forventes ikke i doser til human terapeutisk brug.

Studier af reproduktionstoksicitet hos rotter og mus viser ingen embryotoksiske virkninger. Der sås ingen forringelse af fertilitet og varighed af drægtighedsperioden.

Ebastin blev testet *in vitro* og *in vivo* i en serie af standardtest for mutagenicitet. Testene var negative og viste ingen mutagenicitet. Langtidsstudier af karcinogenicitet hos rotter og mus viste ligeledes ikke nogen karcinogenicitet.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

*Tabletkerne*

Lactosemonohydrat

Croscarmellosenatrium

Mikrokrystallinsk cellulose

Hypromellose

Macrogol 6000

Polysorbat 80

*Filmovertræk*

Talcum

Magnesiumstearat

Hypromellose

Titandioxid

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant

**6.3 Opbevaringstid**

3 år

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaring.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

PVC/aluminiumblister med 5, 10, 15, 20, 30, 50, 60 og 100 filmovertrukne tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ingen særlige forholdsregler.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Brown & Burk IR Limited

22 Northumberland Road,

Ballsbridge, Dublin 4

Ireland

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

60638

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

4. juni 2020

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

4. december 2024