

 4. december 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

 **for**

**Pollastin, smeltetabletter**

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

31153

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Pollastin

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver smeltetablet indeholder 10 mg ebastin.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på:

1 mg aspartam/smeltetablet

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Smeltetabletter

Hvide til råhvide, runde, flade tabletter med skrå kanter og glatte sider uden overtræk med en diameter på ca. 8,50 mm og en tykkelse på 3,60 mm.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Symptomatisk behandling af:

* Sæsonbetinget rhinitis og helårsrhinitis
* urticaria.

**4.2 Dosering og administration**

Dosering

**Sæsonbetinget rhinitis og helårsrhinitis:**

Voksne og unge (i alderen 12 år og derover)

1 smeltetablet (10 mg ebastin) en gang dagligt under eller efter mad.

Dosis kan øges til 2 smeltetabletter (20 mg ebastin) en gang dagligt ved svære symptomer og helårsrhinitis.

**Urticaria:**

Følgende doseringsanbefalinger gælder for voksne over 18 år:

1 smeltetablet (10 mg ebastin) en gang dagligt under eller efter mad (se pkt. 5.1).

Pædiatrisk population

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

Særlig population

Nyreinsufficiens

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

Leverinsufficiens

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

Ebastin smeltetabletten lægges på tungen, hvor den øjeblikkeligt opløses. Det er ikke nødvendigt at indtage vand eller anden væske som hjælp til at sluge. Smeltetabletten skal tages umiddelbart efter åbning af blisterpakningen. Blisterpakningen åbnes forsigtigt med tørre hænder og smeltetabletten fjernes uden at knuse den.

Ebastin kan tages med eller uden mad.

Behandlingens varighed

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 (de) aktive stof(fer) eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Særlige advarsler

Der bør udvises forsigtighed, når ebastin administreres til patienter med forlænget QTc-syndrom, hypokalæmi, og ved samtidig brug af lægemidler, som er kendt for at forlænge QTc-intervallet eller som hæmmer CYP3A4-enzymsystemet, som for eksempel azol-antimykotika såsom ketoconazol, itraconazol og makrolidantibiotika såsom erytromycin (se pkt. 4.5).

Eftersom der findes en farmakokinetisk interaktion mellem tuberkulosemedicin såsom rifampicin (se pkt. 4.5), skal der udvises forsigtighed, når ebastin ordineres samtidig med molekyler i denne gruppe. Tilstedeværelsen af aspartam, der er en fenylalaninkilde, kan være skadelig for patienter med fenylketonuri.

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 til børn under 12 år, da der i øjeblikket kun er ringe erfaring hos denne aldersgruppe.

Forsigtighedsregler vedrørende brugen

Ebastin bør anvendes med forsigtighed til patienter med svær leverinsufficiens (se pkt. 4.2).

Hos nogle patienter kan langtidsbehandling med ebastin forøge risikoen for tandkaries på grund af mundtørhed. Patienterne bør derfor informeres om vigtigheden af tandhygiejne.

Hjælpestoffer

Lægemidlet indeholder 1 mg aspartam, der er en fenylalaninkilde. Det kan være skadeligt for patienter med fenylketonuri. Der foreligger ingen kliniske eller ikke-kliniske data om brug af aspartam hos spædbørn under 12 uger.

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

Medicinkombinationer frarådes

For både ketokonazol, itraconazol og erythromycin er farmakokinetiske interaktioner med ebastin observeret ved samtidig behandling. Det resulterede i øgede plasmakoncentrationer af ebastin og i mindre grad for carebastin, dette gav dog ingen klinisk signifikante ændringer. Der blev observeret en forlængelse af QTc-intervallet på kun ca. 10 msek. sammenlignet med en enkelt dosis ketoconazol eller erythromycin. Kombinationen med antimykotika af imidazoltypen, såsom ketoconazol og itraconazol, eller makrolidantibiotika såsom erytromycin, claritromycin, josamycin skal dog som en sikkerhedsforanstaltning undgås på grund af øget risiko for udvikling af ventrikulære arytmier hos modtagelige patienter (medfødt forlænget QTc-syndrom).

Der er observeret farmakokinetiske interaktioner, når ebastin administreres sammen med rifampicin. Disse interaktioner kan føre til lavere plasmakoncentrationer af ebastin og nedsat antihistaminvirkning.

Der er ikke observeret interaktion mellem ebastin og theophyllin, warfarin, cimetidin, diazepam og alkohol.

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

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

Der er ingen eller begrænsede data fra anvendelse af ebastin til gravide kvinder. Dyreforsøg indikerer hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger. Som en sikkerhedsforanstaltning bør brugen af ebastin undgås under graviditet.

Amning

Det vides ikke, om ebastin/carebastin udskilles i modermælken. Ebastins og dens hovedmetabolit carebastins høje proteinbinding (>97 %) tyder ikke på udskillelse 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 effekt. Ebastin ved de anbefalede terapeutiske doser påvirker ikke evnen til at køre bil eller betjene maskiner. Hos følsomme patienter, som reagerer usædvanligt på ebastin, bør man kende de individuelle reaktioner, inden patienten kører bil eller udfører krævende aktiviteter: der kan forekomme somnolens eller svimmelhed (se pkt. 4.8).

**4.8 Bivirkninger**

I en pooled analyse af placebo-kontrollerede kliniske forsøg blev 5.708 patienter behandlet med ebastin. De hyppigste bivirkninger var hovedpine, mundtørhed og somnolens. De bivirkninger, der blev rapporteret i kliniske forsøg med børn (n=460) var de samme som de, der blev observeret hos voksne.

Nedenstående tabel viser bivirkninger rapporteret fra kliniske forsøg og efter markedsføring efter 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)

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Systemorganklasse**  | **Meget almindelig ≥ 1/10**  | **Almindelig ≥1/100 til <1/10**  | **Sjælden** ≥**1/10.000 til <1/1.000**  | **Meget sjælden** **<1/10.000**  | **Ikke kendt** (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data) |
| **Immunsystemet**  |  |  | Overfølsomhedsreaktioner (såsom anafylaksi og angioødem)  | Alvorlige allergiske symptomer  |  |
| **Psykiske forstyrrelser** |  |  | Nervøsitet, søvnløshed |  |  |
| **Nervesystemet** | Hovedpine | Sløvhed | Svimmelhed, hypæstesi, smagsforstyrrelser |  |  |
| **Metabolisme og ernæring**  |  |  |  |  | Øget appetit |
| **Hjerte** |  |  | Palpitationer, takykardi  |  |  |
| **Undersøgelser** |  |  |  |  | Vægtøgning |
| **Mave-tarm-kanalen**  |  | Mundtørhed | Mavesmerter, opkastning, kvalme, dyspepsi |  |  |
| **Lever og galdeveje** |  |  | Hepatitis, cholestase, unormal leverfunktions­test (transaminaser, gamma-GT, alkalisk phosphataser og forhøjet bilirubin)  |  |  |
| **Hud og subkutane væv** |  |  | Urticaria, udslæt, dermatitis  |  |  |
| **Det reproduktive system og mammae** |  |  | Menstruationsforstyrrelser |  |  |
| **Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet** |  |  | Ødem, asteni |  |  |

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 undersøgelser med administration af høje doser (op til 100 mg) forekom ingen særlige tegn eller symptomer på overdosering.

En overdosering kan øge sedation og antimuskarin virkning.

Foranstaltninger, der skal træffes i tilfælde af massiv overdosering:

* En antidot for ebastin kendes ikke
* ventrikelskylning
* Symptomatisk behandling
* Overvågning af vitale funktioner, herunder EKG-monitorering i mindst 24 timer.

**4.10 Udlevering**

HA

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: H1-antihistamin til systemisk brug, ATC-kode: R06AX22.

*Prækliniske oplysninger*

In vitro-undersøgelser med ebastin viser stor H1-receptor-affinitet, hvor receptorerne hæmmes 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).

*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 en 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: Incidensen af ebastins sedative virkning er sammenlignelig med placebo.

Ebastins 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. Dette resulterede i en forkortelse af QT-intervallet uden signifikant effekt på det passende 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 farmakologisk aktive metabolit, carebastin.

Efter en enkeltdosis på 10 mg er den maksimale plasmakoncentration af metabolitten ca. 80-100 ng/ml. Dette maksimale plasmaniveau opnås 2,5 til 4 timer efter indtagelse.

*In vitro*-studier med humane levermikrosomer viser at konversionen af ebastin til carebastin principielt sker via CYP3A4-enzymsystemet. Ved samtidig administration af ebastin med ketoconazol eller erythromycin (begge CYP450-3A4-hæmmere) blev der observeret signifikant øgede plasmakoncentrationer af ebastin og carebastin (se pkt. 4.5).

Metabolittens halveringstid i eliminationsfasen er 15-19 timer. 66 % af ebastin udskilles i urin, principielt i form af conjugerede metabolitter. Efter gentagen administration af 10 mg en gang daglig blev steady-state nået efter 3 til 5 dage med højeste plasmakoncentration, som varierede fra 130-160 ng/ml.

Farmakokinetikken for ebastin og dets aktive metabolit, carbastin, har vist sig at være lineær ved de anbefalede terapeutiske doser på 10 til 20 mg.

Både ebastin og carebastin binder i høj grad (over 97 %) til plasmaprotein.

Ebastins, eller dets aktive metabolit carebastin, krydsning af blod-hjerne-barrieren er meget svag.

Udskillelse i modermælken er ikke undersøgt.

**Ældre**

De farmakokinetiske parametre viser ikke en statistisk signifikant afvigelse fra de værdier, som er fundet hos unge voksne.

**Patienter med nyre og leverinsufficiens**

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

I en enkelt dosis overkrydsningsforsøg med ebastin smeltetabletter versus ebastin filmovertrukne tabletter til oral brug var formuleringerne bioækvivalente. Indtagelse af vand efter ebastin smeltetabletter påvirkede ikke virkningen af ebastin.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Resultater fra dyrestudier med rapporteret 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**

Crospovidon (E1202)

Mannitol (E421)

Aspartam (E951)

Siliciumdioxid (E551)

Magnesiumstearat (E572)

Pebermyntesmag

Maltodextrin (majs)

Akaciegummi (E414)/arabisk gummi

Pulegon

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

3 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Opbevares i blisterpakningen for at beskytte mod fugt og lys.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Aluminium-aluminiumblister.

Pakningsstørrelser: 5, 7, 10, 15, 20, 30, 50, 60 og 100 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)**

61055

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

8. juni 2020

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

4. december 2024