

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Ebastin Brown 20 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 filmdragerad tablett innehåller 20 mg ebastin.

Hjälpämne med känd effekt: 177,4 mg laktosmonohydrat. Ebastin Brown innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per filmdragerad tablett.

För en fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett

Vit till benvit, rund, bikonvex, filmdragerad tablett, märkt med "20" på ena sidan och med en diameter på 9,10 mm och en tjocklek på 3,90 mm.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

För symtomatisk behandling av svår säsongsbunden och perenn allergisk rinit med eller utan allergisk konjunktivit.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Följande dosering gäller för barn över 12 år och vuxna:

1 filmdragerad tablett (20 mg ebastin) en gång dagligen vid svår allergisk rinit.

För patienter med lindriga symtom rekommenderas 1 filmdragerad tablett på 10 mg ebastin en gång dagligen. För detta finns filmdragerade tabletter om 10 mg tillgängliga.

Äldre patienter

Dosjustering är ej nödvändig för äldre patienter.

Särskilda patientgrupper

Nedsatt njurfunktion

Hos patienter med lätt, måttligt eller kraftigt nedsatt njurfunktion är det inte nödvändigt att justera dosen.

Nedsatt leverfunktion

Hos patienter med lätt eller måttligt nedsatt leverfunktion är det inte nödvändigt att justera dosen.

Det finns ingen erfarenhet med doser över 10 mg till patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion, varför dosen till dessa patienter inte bör överstiga 10 mg dagligen.

Administreringssätt

Oral användning

De filmdragerade tabletterna ska tas med vätska utan att tuggas.
Ebastin Brown kan tas vid måltider eller oberoende av måltider.

Behandlingstid

Läkaren bestämmer hur lång tid de ska användas.
För allergisk rinit finns klinisk erfarenhet av användning på upp till 1 år.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något av de hjälpämnen som listas i avsnitt 6.1

4.4 Varningar och försiktighet

Försiktighet bör iakttas vid användning av ebastin till patienter som även behandlas med antimykotika av imidazoltyp som ketokonazol och itraconazol eller makrolidantibiotika som erytromycin och läkemedel mot tuberkulos, som rifampicin då dessa interagerar farmakokinetiskt (se avsnitt 4.5).

Ebastin Brown bör inte användas för behandling av barn under 12 år för säsongsbunden eller perenn allergisk rinit, med eller utan allergisk konjunktivit, då det för närvarande finns endast begränsad erfarenhet i denna åldersgrupp.

Försiktighet ska iakttas hos patienter med kraftig leverinsufficiens (se avsnitt 4.2 and 5.2).

Försiktighet ska iakttas när Ebastin Brown ges till patienter med känd hypokalemi.

Ebastin Brown innehåller laktos. Patienter med sällsynta ärftliga former av galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption bör inte använda detta läkemedel.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Interaktionsstudier med ebastin och ketokonazol, itraconazol eller erytromycin (aktiva substanser som är kända för att förlänga QTc-intervallet) visade interaktioner i form av högre plasmanivåer ebastin och, i mindre utsträckning, högre nivåer karebastin. Det senare gav dock inte någon kliniskt signifikant farmakodynamisk konsekvens. En förlängning av QTc-intervallet på endast ca10 millisekunder observerades, jämfört med administrering av enbart ketokonazol eller erytromycin. Försiktighet bör emellertid iakttas vid förskrivning av ebastin till patienter som även behandlas med antimykotika av imidazoltyp, som ketokonazol och itraconazol, eller makrolidantibiotika som erytromycin.

Farmakokinetiska interaktioner har observerats när ebastin ges tillsammans med rifampicin. Dessa interaktioner kan resultera i lägre plasmanivåer och minskad antihistamineffekt

Inga interaktioner har rapporterats mellan ebastin och teofyllin, warfarin, cimetidin, diazepam eller alkohol.

Vid samtidigt födointag sker en 1,5 till 2,0-faldig ökning av plasmanivån av karebastin, den aktiva huvudmetaboliten av ebastin, och en ökning av AUC, medan $T_{\max}$ förblir oförändrad. Emellertid påverkas inte klinisk effekt.

Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns begränsade data från behandling med ebastin hos gravida kvinnor. Djurstudier tyder inte på direkta eller indirekta skadliga effekter avseende reproduktionstoxicitet. Som en försiktighetsåtgärd bör ebastin inte användas under graviditet.

Amning

Det är inte känt om ebastin utsöndras i modersmjölk. Hög proteinbindning (> 97%) av ebastin och dess huvudmetabolit, karebastin, tyder inte på någon utsöndring av den aktiva substansen i bröstmjölk. Som en försiktighetsåtgärd bör ebastin inte användas under amning.

Fertilitet

Det finns inga fertilitetsdata för ebastin.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Hos människa har psykomotorisk funktion studerats utförligt och ingen effekt hittades. Vid rekommenderade terapeutiska doser påverkar inte ebastin förmågan att framföra fordon eller använda maskiner. Men för att identifiera känsliga patienter som reagerar ovanligt på ebastin, är det lämpligt att känna till de individuella reaktionerna innan en patient kör fordon eller utför komplicerade aktiviteter: somnolens och yrsel kan inträffa (se avsnitt 4.8).

4.8 Biverkningar

I en poolad analys av placebokontrollerade kliniska prövningar med 5708 patienter som fick ebastin var de vanligast rapporterade biverkningarna muntorrhet och dåsighet.

Biverkningar som rapporterats i kliniska prövningar på barn (n = 460) var liknande de som observerats hos vuxna.

Tabellen nedan listar biverkningar relaterade till ebastin som rapporterats i kliniska prövningar och efter godkännandet för försäljning efter systemorganklass (SOS) och följande konvention: mycket vanlig ($\geq 1/10$), vanlig ($\geq 1/100$ till $< 1/10$), mindre vanlig ($\geq 1/1000$ till $< 1/100$), sällsynt ($\geq 1/10\,000$ till $< 1/1000$), mycket sällsynt ($< 1/10\,000$), och, ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Störningar i immunsystemet	Sällsynt: överkänslighetsreaktioner (såsom anafylax och angioödem)
Metabolism och nutrition	Ingen känd frekvens: Ökad aptit
Psykiska störningar	Sällsynt: nervositet, sömnlöshet
Störningar i centrala och perifera nervsystemet	Mycket vanlig: huvudvärk Sällsynt: sömnighet Sällsynt: yrsel, hypoestesi
Hjärtsjukdom	Sällsynt: hjärtklappning, takykardi
Störningar i magtarmkanalen	Vanlig: muntorrhet Sällsynt: kräkningar, buksmärta, illamående, dyspepsi
Störningar i lever och gallvägar	Sällsynt: hepatit, kolestas, onormala leverfunktionsvärden (förhöjda transaminaser, gamma-GT, alkalisk fosfatas och bilirubin)
Störningar i hud och subkutan vävnad	Sällsynt: urtikaria, hudutslag, dermatit

Störningar i reproduktionsorgan bröstkörtel	Sällsynt: menstruationsvärk
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Sällsynt: ödem, asteni
Undersökningar	Ingen känd frekvens: Viktökning

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

I studier med en hög dosering på upp till 100 mg en gång dagligen sågs inga kliniskt signifikanta symptom eller tecken på överdosering.

Någon specifik antidot för ebastin är inte känd. Vid överdosering rekommenderas övervakning av vitala funktioner, inklusive EKG-övervakning med utvärdering av QT-intervallet i minst 24 timmar, symtomatisk behandling och ventrikelsköljning.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: andra antihistaminer för systemiskt bruk

ATC-kod: R06A X22

Prekliniskt

I *in vitro* och *in vivo*-studier visar ebastin stor affinitet till H1-receptorer, som är snabbt och selektivt hämmade under en lång tid.

Nedsättning av centrala funktioner är endast obetydlig; risken för förekomst av antikolinerga effekter är låg, men kan på grundval av tillgängliga studier inte helt uteslutas.

Efter oral administrering passerar varken ebastin eller dess aktiva metabolit blod-hjärnbarriären. Denna egenskap är förenlig med den låga graden av sedering fastställd i experimentella studier om effekterna av ebastin på det centrala nervsystemet.

In vitro- och *in vivo*-data visar att ebastin är en potent, mycket selektiv antagonist av histamin H1-receptorerna med långvariga effekter, utan effekter på CNS och utan antikolinerga effekter.

Kliniska egenskaper

Strimtester visade en statistiskt och kliniskt signifikant antihistamineffekt som börjar 1 timme efter administrering och varar mer än 48 timmar. När behandling med ebastin stoppades efter 5 dagar förblev dess antihistamineffekt detekterbar i mer än 72 timmar. Denna effekt återspeglas i plasmanivåerna hos den huvudsakliga aktiva metaboliten karebastin.

Efter upprepad administrering kvarstår hämning av de perifera receptorerna på en konstant nivå, utan takyfylaxi. Dessa resultat tyder på att vid en dos om minst 10 mg producerar ebastin

snabb, intensiv och långvarig hämning på de perifera H1-histaminreceptorena, vilket tillåter administrering en gång dagligen.

Den sedativa effekten studerades med hjälp av farmakologiska EEG, kognitiva tester, okulomotoriska koordinationstester och subjektiv utvärdering. Ingen signifikant ökning av sedering observerades vid den rekommenderade terapeutiska dosen. Dessa resultat överensstämmer med de som erhållits i dubbelblinda kliniska studier: förekomsten av sedativa effekter av ebastin är jämförbar med de för placebo.

De kardiologiska effekterna av ebastin har undersökts i kliniska studier. Efter administrering vid rekommenderade doser observerades ingen förlängning av QT-intervallet eller andra oönskade effekter på hjärtat.

Vid upprepad dosering upp till 100 mg per dag eller 500 mg som en engångsdos sågs en liten ökning i hjärtfrekvens med några få slag per minut som resulterade i en förkortning av QT-tiden, dock utan någon signifikant effekt på den korrigerade QT-tiden (QTc).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Ebastin absorberas snabbt och genomgår omfattande första-passage-metabolism efter oral administrering. Ebastin omvandlas nästan helt till sin aktiva metabolit karebastin. Halveringstiden för den aktiva metaboliten är 15-19 timmar; 66 % utsöndras i urinen i form av konjugerade metaboliter.

Efter en enkeldos om 20 mg ebastin uppnåddes den högsta plasmakoncentrationen av ebastin efter 1 till 3 timmar med ett medelvärde på 2,8 ng/ml. Medelvärdet för de högsta plasmanivåerna av metaboliten karebastin var 157 ng/ml.

Jämfört med 2 x 10 mg ebastin blir plasmanivån högre vid intag av en 20 mg-tablett. Särskilt värdet för $C_{\max}$ (90 %-ig konfidensintervall: 107,3 – 132,5) översteg de gränser som vanligtvis definieras för bioekvivalens.

Mer än 97 % av både ebastin och karebastin är bundet till plasmaproteiner.

In vitro-studier på mänskliga levermikrosomer visar att ebastin metaboliseras till karebastin övervägande via CYP450-3A4 enzysystemet. Efter samtidig administrering av ketokonazol eller erytromycin (båda hämmare av CYP450-3A4) observerades signifikanta öknings av plasmaebastin- och karebastinkoncentrationer (se avsnitt 4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner).

Äldre patienter

Hos äldre patienter observerades inga förändringar i farmakokinetiken jämfört med unga vuxna.

Patienter med nedsatt lever-eller njurfunktion

Hos patienter med lätt, måttligt eller kraftigt nedsatt njurfunktion och hos patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion som behandlats med dagliga doser av 20 mg ebastin var plasmakoncentrationerna av ebastin och karebastin den första och femte dagen av behandlingen liknande de som erhöles hos friska frivilliga.

Hos patienter med lätt, måttligt eller kraftigt nedsatt njurfunktion som behandlats med en daglig dos om 20 mg ebastin, och hos patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion som behandlats med en daglig dos om 20 mg ebastin, och hos patienter med svår leverinsufficiens som behandlats med 10 mg ebastin, var plasmakoncentrationerna av ebastin och karebastin den första och femte dagen av behandlingen liknande de som erhöles hos friska frivilliga. Därför kan man dra slutsatsen att det inte finns några signifikanta skillnader i

den farmakokinetiska profilen för ebastin och dess metaboliter hos patienter med varierande grad av njur- eller leverinsufficiens.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

De resultat som ses vid högre doser hos råtta och hund i djurtoxikologiska studier förväntas inte vid de doser som är avsedda för humanbehandling.

Reproduktionstoxikologiska studier på råtta och mus visade inga embryotoxiska effekter. Varken fertilitet eller dräktighetsperiod påverkades.

Standardtester avseende mutagenitet har utförts på ebastin in vitro och in vivo. Testresultaten var negativa och utan indikation på mutagen potential. Inte heller vid långtidsstudier av karcinogenitet på råtta och mus, sågs någon karcinogen potential.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna:

Laktosmonohydrat
Kroskarmellosnatrium
Mikrokristallincellulosa
Hypromellos
Macrogol 6000
Polysorbat 80

Filmdragering:

Talk
Magnesiumstearat
Hypromellos
Titaniumdioxid

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Alu-PVC blisterförpackningar om 5, 10, 15, 20, 30, 50, 60 och 100 filmdragerade tabletter

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Brown & Burk IR Limited,
22 Northumberland Road,
Ballsbridge, Dublin 4, Irland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

57409

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2020-01-20/2024-10-02

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2024-03-28