

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Ebastin Orifarm 20 mg filmdragerade tabletter

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 filmdragerad tablett Ebastin Orifarm 20 mg innehåller: 20 mg ebastin

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett

Ebastin Orifarm 20 mg filmdragerade tabletter är vita till benvita, runda, fasade filmdragerade tabletter med en skåra på ena sidan och en diameter på 9,2 mm.

Tabletten kan delas i två lika stora doser.

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

Allergisk rinit och allergisk konjunktivit.

#### 4.2 Dosering och administreringsätt

##### Dosering

##### *Pediatrisk population*

Erfarenheten från barn under 12 år är begränsad.

För barn 12 år och äldre samt vuxna gäller följande rekommendationer: 1 filmdragerad tablett (20 mg ebastin) en gång dagligen vid fall av svåra symptom av allergisk rinit. För patienter med lindrigare symptom rekommenderas 1 filmdragerad tablett med 10 mg ebastin en gång dagligen. För denna dos finns Ebastin Orifarm 10 mg filmdragerade tabletter.

##### *Speciella patientgrupper*

Hos patienter med lätt, måttligt eller kraftigt nedsatt njurfunktion eller lätt till 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.

##### Administreringsätt

Oral användning.

De filmdragerade tabletterna ska tas med vätska utan att tuggas.

Ebastin 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 hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

#### **4.4 Varningar och försiktighet**

Försiktighet bör iaktas 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).

I likhet med andra antihistaminer bör försiktighet iaktas när ebastin ges till patienter med känd hypokalemi.

Försiktighet ska iaktas hos patienter med kraftig leverinsufficiens (se avsnitt 4.2).

#### **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 gac dock inte gav någon kliniskt signifikant farmakodynamisk konsekvens. En förlängning av QTc-intervallet på endast ca. 10 millisekunder observerades, jämfört med administrering av enbart ketokonazol eller erytromycin. Försiktighet bör iaktas 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 plasmakoncentrationer 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.

#### **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

##### Graviditet

Det finns begränsad 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 läkemedel i bröstmjolk.

Som en försiktighetsåtgärd bör ebastin inte användas under amningsperioden.

##### Fertilitet

Det finns inga fertilitetsdata med ebastin hos människor.

#### **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 5 708 patienter som fick ebastin var de vanligast rapporterade biverkningarna muntorrhet och somnolens.

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

Tabellen nedan listar biverkningar rapporterade från kliniska prövningar och efter godkännandet för försäljning enligt SOC ("klassificering av organsystem") och följande konvention:

Mycket vanliga ( $\geq 1/10$ )

Vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ )

Mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ )

Sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $1/1\ 000$ )

Mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ )

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

Klassificering av organsystem	Mycket vanliga	Vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens
Immunsystemet			överkänslighetsreaktioner (som anafylaxi och angioödem)	
Metabolism och nutrition				ökad aptit
Psykiska störningar			nervositet, sömnlöshet	
Centrala och perifera nervsystemet	huvudvärk	somnolens	yrsel, hypestesi, smakförändringar	
Hjärtat			hjärtklappning, takykardi	
Magtarmkanalen		muntorrhet	buksmärta, kräkningar, illamående, dyspepsi	
Lever och gallvägar			hepatit, kolestas, onormala leverfunktionsvärden (förhöjda transaminaser, gamma-GT, alkaliska fosfataser och bilirubin)	
Hud och subkutan vävnad			urtikaria, utslag, dermatit	
Reproduktionsorgan och bröstkörtel			menstruationsrubbingar	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället			ödem, asteni	
Undersökningar				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 via Läkemedelsverket, Box 26, 751 03 Uppsala eller webbplats: [www.lakemedelsverket.se](http://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: R06AX22

#### 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, saknar 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 på minst 10 mg producerar ebastin snabb, intensiv och långvarig hämning på de perifera H1 histaminreceptorerna, vilket tillåter administrering en gång dagligen.

Den sedativa effekten studerades med hjälp av farmakologiska EEG, kognitiva tester, okulomotoriska koordinationstester och med utgångspunkt från 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

#### Absorption

Ebastin absorberas snabbt och genomgår omfattande första-passage-metabolism efter oral administrering.

#### Metabolism/Eliminering

Ebastin omvandlas nästan helt till sin aktiva metabolit, karebastin. Efter en oral dos på 10 mg ebastin observerades maximala plasmanivåer på 80 till 100 ng/ml karebastin efter 2,6 till 4 timmar. Halveringstiden för den aktiva metaboliten är 15 -19 timmar, 66 % utsöndras i urinen

i form av konjugerade metaboliter. Efter upprepad administrering med en daglig dos på 10 mg uppnås stabilt tillstånd med plasmanivåer på 130 till 160 ng/ml efter 3 till 5 dagar.

Efter en enstaka oral dos på 20 mg inträffar de högsta plasmanivåerna av ebastin efter 1 till 3 timmar och åstadkommer ett medelvärde på 2,8 ng/ml. De högsta nivåerna av metaboliten, karebastin, åstadkommer ett medelvärde på 157 ng/ml.

Högre plasmanivåer uppnås med en enkeldos på 20 mg, jämfört med 2 x 10 mg tabletter.

Särskilt C<sub>max</sub> överskred de gränsvärden som normalt definierar bioekvivalens (90% konfidensintervall: 107,3 – 132,5). 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 enzymystemen. Efter samtidig administrering av ketokonazol eller erytromycin (båda hämmare av CYP450-3A4) observerades signifikanta ökning av plasmaebastin- och karebastinkoncentrationer (se avsnitt 4.5).

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

Hos patienter med mild, måttlig eller svår nedsatt njurfunktion som behandlats med dagliga doser av 20 mg ebastin, och hos patienter med mild till måttligt nedsatt leverfunktion som behandlats med dagliga doser på 20 mg ebastin, eller hos patienter med svår leverinsufficiens behandlade 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 mutagenicitet har utförts på ebastin *in vitro* och *in vivo*. Testresultaten var negativa, utan indikation på mutagen potential. Inte heller vid långtidsstudier av karcinogenicitet på råtta och mus, sågs någon karcinogen potential.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Tablettkärna:

Cellulosa, mikrokristallin

Natriumstärkelseglykolat (typ A)

Kiseldioxid, kolloidal, vattenfri

Magnesiumstearat

Filmdragering:

Hypromellos

Titandioxid (E171)

Makrogol 400

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

48 månader

#### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras vid högst 25 °C.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

#### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Alu-PVC/PVdC blisterförpackning

Förpackningsstorlekar: 10, 15, 20, 30, 50, 100 filmdragerade tabletter

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

#### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktions**

Inga särskilda krav.

Ej använt läkemedel och avfall skall kasseras enligt gällande anvisningar.

### **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Orifarm Generics A/S  
Energivej 15  
DK-5260 Odense S  
Danmark

### **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

43040

### **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/ FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 2010-06-11

Datum för den senaste förnyelsen: 2012-07-19

### **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

2019-07-12