

1. LEGEMIDLETS NAVN

Ebastin Orifarm 10 mg filmdrasjerte tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjert tablett inneholder: 10 mg ebastin

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert

Ebastin Orifarm 10 mg filmdrasjerte tabletter er hvite til off-hvite, runde filmdrasjerte tabletter med en delestrek på en side og en diameter på 7,1 mm.

Tabletten kan deles i to like doser.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

For symptomatisk behandling av sesongmessig og perennial allergisk rhinitt med eller uten allergisk konjunktivitt.

For å lindre kløe og for å redusere dannelse av nye vabler i urtikaria av ukjent opprinnelse.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Allergisk rhinitt:

For voksne gjelder følgende doseringsanbefalinger: 1 tablett (10 mg ebastin) en gang daglig. I tilfeller med alvorlige symptomer og for flerårig allergisk rhinitt kan dosen økes til 2 tabletter (20 mg ebastin) en gang daglig.

Urtikaria:

For voksne over 18 år gjelder følgende doseringsanbefaling: 1 tablett (10 mg ebastin) en gang daglig (se pkt. 5.1).

Pediatrisk populasjon

Hos barn fra 12 år gjelder de samme doseringsanbefalingene som for voksne for behandling av *allergisk rhinitt*.

Det er for øyeblikket ingen kliniske data tilgjengelig for effekt av ebastin på urtikaria hos pasienter under 18 år (se pkt. 4.3).

Spesielle kasusgrupper

Pasienter med nedsatt lever- eller nyrefunksjon

Det er ikke nødvendig å justere dosen hos pasienter med lett, moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon eller lett til moderat nedsatt leverfunksjon.

Det er ingen erfaring med doser over 10 mg hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon. Dosen bør derfor ikke overskride 10 mg hos disse pasientene.

Administrasjonsmåte

Peroral bruk.

Tablettene skal tas hele med væske.

Ebastin Orifarm kan tas til måltid eller uavhengig av måltid.

Brukstid

Legen fastsetter brukstiden.

For allergisk rhinitt er det klinisk erfaring for bruk med varighet opp til 1 år og for urtikaria av uklar opprinnelse opp til 3 måneder.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor ett eller flere av hjelpestoffene listet opp i punkt 6.1.

Ebastin må ikke brukes til behandling av urtikaria hos ungdom under 18 år ettersom det er liten erfaring med denne aldersgruppen og ingen erfaring hos barn under 12 år på dette tidspunktet.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Farmakokinetiske interaksjoner kan oppstå med antimykotika av imidazoltypen som ketokonazol og itrakonazol eller makrolidantibiotika som erytromycin og tuberkulosemidler, som rifampicin (se pkt. 4.5). Derfor bør ebastin kun forskrives med forsiktighet i kombinasjon med legemidler som inneholder disse virkestoffene.

Som med andre antihistaminer skal det utvises forsiktighet når ebastin administreres til pasienter med kjent hypokalemi.

Det må utvises forsiktighet hos pasienter med alvorlig leversvikt (se pkt. 4.2 og 5.2).

Pediatrisk populasjon

Erfaring hos barn under 12 år er begrenset.

Ebastin Orifarm inneholder natrium

Ebastin Orifarm inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver filmdrasjert tablett, og er så godt som "natriumfritt".

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Interaksjonsstudier av ebastin med ketokonazol, itrakonazol eller erytromycin (virkestoffer kjent for å forlenge QTc-intervallet) viste interaksjoner i form av høyere

nivåer av ebastin i plasma og i mindre grad, høyere nivåer av karebastin. Likevel, uten at dette var forbundet med noen klinisk signifikante farmakodynamiske konsekvenser. Sammenlignet med administrasjon av ketokonazol eller erytromycin alene, ble det observert en forlengelse av QTc-intervallet på bare ca. 10 ms. Forsiktighet bør utvises ved forskrivning av ebastin ved samtidig bruk av soppdrepende midler med imidazol, for eksempel ketokonazol og itrakonazol eller makrolidantibiotika som erytromycin. Det er sett farmakokinetiske interaksjoner når ebastin er gitt sammen med rifampicin. Disse interaksjonene kan medføre lavere plasmakonsentrasjon og redusert antihistamineffekt.

Det er ikke rapportert interaksjoner av ebastin med teofyllin, warfarin, cimetidin, diazepam eller alkohol.

Ved samtidig matinntak er det 1,5-2,0-folders økning i plasmanivået av karebastin, den aktive hovedmetabolitten fra ebastin, og en økning i AUC, mens T_{maks} forblir uendret. Likevel påvirkes ikke klinisk effekt.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er begrenset mengde data på bruk av ebastin hos gravide kvinner. Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter med hensyn til reproduksjonstoksisitet. Som en forsiktighetsregel bør ebastin ikke brukes under svangerskapet.

Amming

Det er ikke kjent hvorvidt ebastin utskilles i morsmelk. Høy proteinbinding (> 97 %) av ebastin og dens hovedmetabolitt, karebastin, antyder ingen utskillelse av legemidlet i morsmelk. Som en forsiktighetsregel bør ebastin ikke brukes under amming.

Fertilitet

Det foreligger ingen fertilitetsdata for ebastin hos mennesker.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Ved grundige undersøkelser er det ikke funnet effekter på psykomotorisk funksjon hos mennesker. I anbefalte terapeutiske doser har ebastin ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner.

Likevel, for å kunne identifisere følsomme objekter med uvanlig reaksjon på ebastin, er det tilrådelig å kjenne de individuelle reaksjonene før en pasient kjører eller utfører kompliserte aktiviteter: Søvnighet og svimmelhet kan oppstå (se pkt. 4.8).

4.8 Bivirkninger

I en samlet analyse av placebokontrollerte kliniske studier med 5708 pasienter på ebastin, var de vanligst rapporterte bivirkningene munntørrehet og søvnighet.

Bivirkninger med barn (n=460) var tilsvarende de sett hos voksne.

Tabellen under lister opp bivirkninger for ebastin fra kliniske studier med og erfaring etter markedsføring basert på SOC ("systemorganklasse").

Bivirkningene er listet opp i henhold til følgende frekvenskonvensjon:

Svært vanlige ($\geq 1/10$)

Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)

Mindre vanlige ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$)

Sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $1/1\ 000$)

Svært sjeldne (<1/10 000)

Ikke kjent (kan ikke anslås ut fra tilgjengelige data)

Systemorganklasse	Svært vanlige	Vanlige	Sjeldne	Ikke kjent
Forstyrrelser i immunsystemet			hypersensitivitetsreaksjoner (som anafylaksi og angioødem)	
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer				økt appetitt
Psykiatriske lidelser			nervøsitet, insomni	
Nevrologiske sykdommer	hodepine	søvnighet	svimmelhet, hypestesi, smaksforstyrrelser	
Hjertesykdommer			hjerterbank, takykardi	
Gastrointestinale sykdommer		munntørrehet	magesmerter, oppkast, kvalme, dyspepsi,	
Sykdommer i lever og galleveier			hepatitis, kolestase, unormale leverfunksjonsverdier (forhøyede transaminaser, gamma-GT, alkaliske fosfataser og bilirubin)	
Hud- og underhudssykdommer			urticaria, utslett, dermatitt	
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer			menstruasjonsforstyrrelser	
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet			ødem, asteni	
Undersøkelser				vektøkning

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk:

www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

I studier med en høy dosering, opptil 100 mg en gang daglig, ble det ikke observert noen klinisk signifikante symptomer eller tegn på overdose. En spesiell motgift for ebastin er ikke kjent. Ved overdose er overvåkning av vitale funksjoner, inkludert EKG-overvåkning med evaluering av QT-intervallet i minst 24 timer, symptomatisk behandling og mageskylling indikert.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: andre antihistaminer for systemisk bruk, ATC-kode: R06AX22

Preklinisk

I *in vitro* og *in vivo* studier viser ebastin stor affinitet for H1-reseptorer, som blir raskt og selektivt hemmet over en lang tidsperiode.

Svekkelse av sentrale funksjoner er kun lett; risikoen for forekomst av antikolinergiske virkninger er lave, men kan på grunnlag av tilgjengelige studier ikke helt utelukkes.

Etter peroral administrasjon krysser hverken ebastin eller den aktive metabolitten blod-hjernebarrieren. Denne egenskapen er forenlig med det lave nivået av sederende effekt fastsatt i eksperimentelle studier på effekt av ebastin på sentralnervesystemet.

In vitro og *in vivo* data viser at ebastin er en potent og høyt selektiv antagonist på histamin H1-reseptorer med forlenget virkning, fri for påvirkning av sentralnervesystemet og uten noen antikolinerge virkninger.

Kliniske egenskaper

Blemmetester viste at en statistisk og klinisk signifikant antihistamineffekt som startet 1 time etter inntak og varte i mer enn 48 timer. Når behandling med ebastin ble stoppet etter 5 dager forble antihistaminvirkning påviselig i mer enn 72 timer. Denne effekten reflekteres i plasmanivåene til den aktive hovedmetabolitten, karebastin.

Etter gjentatt inntak forble inhibering av de perifere reseptorene på et konstant nivå, uten takyfylaksi. Disse resultatene antyder at ved en dose på minst 10 mg produserer ebastin rask, intens og forlenget hemming av de perifere H1 histaminreseptorene, noe som tillater inntak en gang pr. dag.

Den sederende effekten ble undersøkt ved bruk av farmakologisk EEG, kognitive tester, okulomotoriske koordinasjonstester og på grunnlag av subjektiv evaluering. Det ble ikke observert noen signifikant økning i sederende effekt ved den anbefalte terapeutiske dose. Disse funnene samsvarer med resultater oppnådd i dobbelblinde kliniske studier: Forekomsten av sederende effekter i ebastin er sammenlignbare med resultatene av placebo.

Kardiell effekt av ebastin er undersøkt i kliniske studier. Ingen forlengelse av QT-intervallet eller andre uønskede hjerterelaterte bivirkninger er observert med anbefalte doser.

Gjentatt administrasjon av opptil 100 mg/dag eller enkeltdoser på 500 mg resulterte i lett økt hjerterytme med noen slag i minuttet og påfølgende forkortede QT-intervaller uten vesentlig effekt på det tilsvarende korrigerte QTc-intervallet.

I studier av kronisk idiopatisk urtikaria har utvalget vært representativt også for andre typer urtikaria ettersom den underliggende patofysiologien er den samme, uavhengig av etiologi, og fordi det er lettere å rekruttere kronisk syke pasienter til prospektive studier. Ettersom frigjøring av histamin er en årsaksfaktor ved alle former for urtikaria, er det forventet at ebastin vil forbedre symptomene ved andre former for urtikaria så vel som ved kronisk idiopatisk urtikaria.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Ebastin absorberes raskt og gjennomgår omfattende førstepassasjemetabolisme etter oralt inntak.

Biotransformasjon/Eliminasjon

Ebastin konverteres nesten totalt til sin aktive metabolitt, karebastin. Etter en peroral dose på 10 mg ebastin ble det observert maksimale plasmanivåer på 80 til 100 ng/ml karebastin etter 2,6 til 4 timer. Halveringstiden for den aktive metabolitten er 15-19 timer, 66 % av dette utskilles i urin i form av konjugerte metabolitter. Etter gjentatt inntak av en daglig dose på 10 mg oppnås en stabil tilstand med plasmanivåer på 130-160 ng/ml etter 3 til 5 dager.

Mer enn 97 % av både ebastin og karebastin bindes til plasmaproteiner.

In vitro studier på humane hepatiske mikrosomer viser at ebastin omdannes til karebastin hovedsaklig via CYP450-3A4 enzymsystemer. Etter samtidig inntak av ketokonazol eller erytromycin (begge hemmere av CYP450-3A4) ble det observert signifikante økninger i plasmakonsentrasjoner av ebastin og karebastin (se pkt. 4.5).

Eldre

Hos eldre pasienter ble det ikke observert noen endringer i farmakokinetikk sammenlignet med hos unge voksne.

Pasienter med nedsatt lever- eller nyrefunksjon

Hos pasienter med mild, moderat eller alvorlig nyresvikt som ble behandlet med en daglig dose på 20 mg ebastin, og pasienter med mild til moderat leversvikt som ble behandlet med en daglig dose på 20 mg ebastin eller pasienter med alvorlig leversvikt som ble behandlet med en daglig dose på 10 mg ebastin, var plasmakonsentrasjonene av ebastin og karebastin på første og femte dag av behandlingen lik de som ble oppnådd hos friske frivillige. Det kan derfor konkluderes med at det ikke er noen signifikant endring i den farmakokinetiske profilen til ebastin og dets metabolitter hos pasienter med varierende grader av nedsatt nyre- eller leverfunksjon.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Funnene som er sett ved høyere doser hos rotter og hunder i toksisitetsstudier på dyr forventes ikke ved doser beregnet for behandling av mennesker.

Reproduktivtoksisitetsstudier av rotter og mus viste ingen embryotoksiske effekter. Verken fertilitet eller gestasjonsperiode ble svekket. Ebastin har blitt undersøkt *in vitro* og *in vivo* med et standard utvalg av mutagenisitetstester. Testene var negative, uten indikasjoner på et mutagent potensial. Det ble heller ikke funnet indikasjoner på et kreftfremkallende potensial i langsiktige studier av karsinogenisitet hos rotter og mus.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Tablettkjerne:
Cellulose, mikrokrySTALLinsk
Natriumstivelsesglykolat (type A)
Silika, kolloid, vannfri
Magnesiumstearat

Filmovertrekk:
HyPromellose
Titandioksid (E171)
Makrogol 400

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

4 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25°C.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Alu-PVC/PVdC blister
Pakningsstørrelser: 10, 15, 20, 30, 50, 100 filmdrasjerte tabletter

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Orifarm Generics A/S
Energivej 15
DK-5260 Odense S
Danmark
info@orifarm.com

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER

MTnr. 09-6988

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 12.07.2011

Dato for siste fornyelse: 19.07.2012

10. OPPDATERINGSDATO

07.09.2022