

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Ebastin Orion 10 mg suussa hajoavat tabletit
Ebastin Orion 20 mg suussa hajoavat tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 suussa hajoava tabletti sisältää 10 mg tai 20 mg ebastiinia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan: 1 suussa hajoava tabletti sisältää 0,1 mg (10 mg:n tabletti) tai 0,2 mg (20 mg:n tabletti) bentsyylialkoholia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, suussa hajoava

Valkoinen tai lähes valkoinen, pyöreä ja litteä tabletti. Koko 8 mm (10 mg:n tabletti) tai 11 mm (20 mg:n tabletti).

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Ebastin Orion 10 mg tabletti, suussa hajoava

on tarkoitettu oireenmukaiseen hoitoon seuraavissa tiloissa:

- Kausiluonteinen ja ympärivuotinen allerginen riniitti ja konjunktiviitti
- Urtikaria, ks. kohta 5.1
- Hyttysenpiston aiheuttamat voimakkaat ihoreaktiot.

Ebastin Orion 20 mg tabletti, suussa hajoava

on tarkoitettu kausiluonteisen ja ympärivuotisen allergisen riniitin ja konjunktiviitin oireiden hoitoon.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Ebastin Orion 10 mg tabletti, suussa hajoava

Ebastin Orion 10 mg suussa hajoavat tabletit on tarkoitettu aikuisten ja vähintään 12-vuotiaiden lasten hoitoon. Kausiluonteisessa ja ympärivuotisessa allergisessa riniitissä sekä konjunktiviitissä tavallinen annos on 10 mg kerran vuorokaudessa. Annosta voidaan tarvittaessa nostaa 20 mg:aan kerran vuorokaudessa.

Urtikariassa annos on 10 mg kerran vuorokaudessa.

Hyttysenpiston aiheuttamissa voimakkaissa ihoreaktioissa annos on 10 mg kerran vuorokaudessa. Paras hoitotulos saadaan, jos lääke otetaan ennen hyttysille altistumista.

Ebastin Orion 20 mg tabletti, suussa hajoava

Ebastin Orion 20 mg suussa hajoavat tabletit on tarkoitettu aikuisten ja vähintään 12-vuotiaiden lasten hoitoon. Allergisen nuhan vaikeiden oireiden hoitoon 20 mg kerran vuorokaudessa. Lievemmissä tapauksissa ja pitempiäaikaiseen hoitoon suositellaan 10 mg:n annosta kerran vuorokaudessa.

Erityispotilasryhmät

Annoksen sovittamiseen ei ole tarvetta hoidettaessa potilaita, joilla on lievä, keskivaikea tai vaikea munuaisten vajaatoiminta tai lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta. Yli 10 mg:n annoksista ei ole kokemusta potilailla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta, siksi 10 mg:n annosta ei saa ylittää, jos potilaalla on vaikea maksan vajaatoiminta. Hoitoa voidaan jatkaa, kunnes oireet ovat kadonneet.

Pediatriset potilaat

Ebastin Orion suussa hajoavat tabletit on tarkoitettu vain aikuisten ja vähintään 12-vuotiaiden lasten hoitoon. Ebastiinin turvallisuutta ja tehoa alle 12-vuotiaille lapsille ei ole osoitettu.

Antotapa

Suussa hajoava tabletti asetetaan kielen päälle, jossa se liukenee nopeasti. Vettä tai muuta nestettä ei tarvitse käyttää.

Suussa hajoava tabletti otetaan pakkauksesta kuivin käsin sitä murskaamatta.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Ebastin Orion 20 mg tabletti, suussa hajoava

Ebastin Orion 20 mg suussa hajoavien tablettien käyttö on vasta-aiheista, jos potilaalla on vaikea maksan vajaatoiminta.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Koska ebastiinin yhteiskäyttö imidatsolin tyyppisten sienilääkkeiden, kuten ketokonatsolin ja itrakonatsolin, tai makrolidiantibioottien, kuten erytromysiinin, tai tuberkuloosilääkkeiden, kuten rifampisiinin, kanssa aiheuttaa farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia (ks. kohta 4.5), varovaisuutta tulisi noudattaa määrättäessä ebastiinia potilaille, jotka käyttävät näihin lääkeryhmiin kuuluvia lääkkeitä.

Ebastiinia tulee käyttää varoen potilaille, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta eikä 10 mg:n vuorokausiannosta saa tällöin ylittää (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

Tämä lääkevalmiste sisältää 0,1 mg (10 mg:n tabletti) tai 0,2 mg (20 mg:n tabletti) bentsyylialkoholia per tabletti. Bentsyylialkoholi saattaa aiheuttaa allergisia reaktioita.

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Ebastiinin yhteiskäyttö ketokonatsolin tai erytromysiinin kanssa suurentaa plasman ebastiinipitoisuutta ja vähemmässä määrin karebastiinipitoisuutta. Tähän liittyy vähäistä QTc-ajan pitenemistä, mutta tämä ei ole kliinisesti merkittävää.

Ebastiinia, kuten muitakin ei-sedatiivisia antihistamiineja, on syytä kuitenkin antaa varoen potilaille, joilla on lääkitys, jonka tiedetään pidentävän QTc-väliä. Tällaisia lääkkeitä ovat luokkiin I ja III kuuluvat rytmihäiriölääkkeet, trisykliset masennuslääkkeet, neuroleptit ja/tai lääkkeitä, jotka estävät CYP3A4-entsyymijärjestelmän toimintaa. CYP3A4-entsyymijärjestelmän toimintaa estäviä lääkkeitä ovat mm. atsolisienilääkkeet, kuten ketokonatsoli ja itrakonatsoli, ja makrolidiantibiootit, kuten erytromysiini (ks. kohta 4.4).

Farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia on havaittu, kun ebastiinia käytetään rifampisiin kanssa. Nämä yhteisvaikutukset pienentävät ebastiinin plasmapitoisuuksia ja vähentävät sen antihistamiinivaikutuksia.

Ebastiinin ja teofylliinin, varfariinin, simetidiinin, diatsepaamin tai alkoholin yhteisvaikutuksia ei ole raportoitu.

Ebastiinin ottaminen ruoan kanssa ei muuta sen kliinistä tehoa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

On vain vähän tietoa ebastiinin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeet eivät osoita suoria tai epäsuoria haitallisia lisääntymistoksisia vaikutuksia. Varotoimenpiteenä on suositeltavaa välttää ebastiinin käyttöä raskauden aikana.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö ebastiini ihmisen rintamaitoon. Ebastiini ja sen päämetaboliitti, karebastiini, sitoutuvat suuressa määrin proteiineihin (> 97 %), mikä ei viittaa lääkkeen erittymiseen rintamaitoon. Varotoimenpiteenä on suositeltavaa välttää ebastiinin käyttöä imetyksen aikana.

Hedelmällisyys

Tietoja ebastiinin vaikutuksista ihmisen hedelmällisyyteen ei ole.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Ihmisillä psykomotorisia toimintoja on tutkittu laajasti ja vaikutuksia ei löytynyt. Ebastiini ei suositeltuina terapeuttisina annoksina haittaa ajokykyä tai koneiden käyttökykyä. Herkkien ihmisten, jotka reagoivat ebastiiniin epätavallisesti, on suositeltavaa kuitenkin tietää yksilöllisistä reaktioistaan ennen kuin he ajavat autoa tai suorittavat monimutkaisia toimintoja: uneliaisuutta tai huimausta voi esiintyä (ks. kohta 4.8).

4.8 Haittavaikutukset

Yhdistetyssä analyysissä lumekontrolloiduista kliinisistä tutkimuksista, joissa 5708 potilasta sai ebastiinia, yleisimmin raportoituja haittavaikutuksia olivat päänsärky, suun kuivuminen ja uneliaisuus.

Kliinisissä tutkimuksissa raportoidut haittavaikutukset lapsilla (n=460) olivat samanlaisia kuin aikuisilla.

Alla olevassa taulukossa on lueteltu kliinisissä tutkimuksissa ja markkinoille tulon jälkeen havaitut haittavaikutukset.

	Hyvin yleinen ($\geq 1/10$)	Yleinen ($\geq 1/100$, $<1/10$)	Harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$)	Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)
Immuunijärjestelmä			yliherkkyysoireet (kuten anafylaksia ja angioedeema)	
Aineenvaihdunta ja ravitsemus				lisääntynyt ruokahalu
Psyykkiset häiriöt			hermostuneisuus, unettomuus	
Hermosto	päänsärky	uneliaisuus	heitehuimaus, tuntohäiriöt, makuhäiriöt	
Sydän			sydämentykytys, takykardia	
Ruoansulatuselimestö		suun kuivuminen	vatsakipu, oksentelu, pahoinvointi, dyspepsia	
Maksa ja sappi			maksatulehdus, kolestaasi, poikkeavat maksan toimintakokeiden tulokset (kohonneet transaminaasit, gamma-GT, alkalinen fosfataasi ja bilirubiini)	
Iho ja ihonalainen kudokset			nokkosihottuma, ihottuma, ihotulehdus	
Sukupuolielimet ja rinnat			kuukautishäiriöt	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat			turvotus, voimattomuus	
Tutkimukset				painonnousu

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Suurilla annoksilla tehdyissä tutkimuksissa ei ole tullut esiin kliinisesti merkitseviä löydöksiä eikä oireita annostuksen ollessa enintään 100 mg kerran päivässä. Ebastiinille ei ole tunnettua vastalääkettä. Kokemukset huomattavasti 100 mg suuremmista annoksista ovat vähäisiä.

Oireet

Mahdollisia oireita ovat päänsärky, uneliaisuus ja erittäin suurten annosten yhteydessä mahdollisesti tajuttomuus; suun kuivuus, mahdollisesti mydriaasi. Mahdollisia oireita ovat myös takykardia, vasodilataatio, verenpaineen aleneminen. Erittäin suurissa yliannostustapauksissa mahdollisia oireita ovat QT-ajan pidentyminen, kammioperäisten rytmihäiriöiden riski ("torsade de pointes").

Hoito

Hoitona tarvittaessa mahahuuhtelu ja lääkehiilen anto. Suurten annosten yhteydessä hoitona myös peruselintoimintojen seuranta mukaan lukien jatkuva EKG-seuranta; "Torsade de pointes" -tapauksissa isoprenalini-infuusio tai magnesiumsulfaatti, mahdollisesti tahdistin. Muutoin hoito on oireenmukaista.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Muut systeemiset antihistamiinit, ATC-koodi: R06AX22

Ebastin Orion -valmisteen vaikuttava aine ebastiini muuttuu lähes täydellisesti suoliston limakalvon/maksan entsyymijärjestelmässä aktiiviseksi metaboliitiksi, karebastiiniksi. Sekä ebastiinilla että karebastiinilla on voimakas affiniteetti H₁-histamiinireseptoreihin. *In vitro* ja *in vivo* -tutkimusten tulokset osoittavat, että ebastiini ja karebastiini ovat voimakkaita, pitkävaikutteisia ja selektiivisiä H₁-histamiinireseptoreiden salpaajia, joilla ei ole merkittäviä keskushermostoon kohdistuvia antikolinergisia vaikutuksia.

Ihon histamiinipaukamututkimuksissa karebastiinilla on tilastollisesti ja kliinisesti merkitsevä antihistamiinivaikutus, joka alkaa 1 tunnin kuluttua lääkkeen ottamisesta ja kestää yli 48 tuntia. Viiden päivän ebastiinikuurin päätyttyä antihistamiinivaikutus säilyy havaittavalla tasolla 72 tuntia. Vaikutuksen kesto vastaa ebastiinin tärkeimmän aktiivin metaboliitin, karebastiinin, pitoisuuksia plasmassa. Toistuvan annon jälkeen perifeeristen H₁-reseptorien salpaus pysyy vakaana eikä toleranssia ole esiintynyt. Tulokset viittaavat siihen, että vähintään 10 mg:n ebastiiniannoksina karebastiinilla on nopea, tehokas ja pitkään kestävä perifeerisiä H₁-histamiinireseptoreita salpaava vaikutus. Tämä tukee ebastiinin ottoa kerran päivässä.

Ebastiinilla ja karebastiinilla on heikko sedatiivinen vaikutus. Sedaatiota on tutkittu farmako-EEG:n, kognitiivisen suorituskyvyn, visuaalis-motoristen koordinaatiotestien ja subjektiivisten arviointien avulla. Kliinisesti merkitsevää karebastiinista johtuvaa sedaation lisääntymistä ei havaittu, kun ebastiinia käytettiin suositellulla annostuksella.

Kliinisissä tutkimuksissa ei ole havaittu sydämeen kohdistuvia vaikutuksia, ei myöskään QT-ajan pidentymistä, suositeltuja ebastiiniannoksia käytettäessä. Kun koehenkilöille annettiin 500 mg kerta-annoksena, QT-aika lyheni lievästi.

Ebastiinin on osoitettu lievittävän urtikarian oireita kliinisissä tutkimuksissa, joihin otettiin pääasiassa kroonista idiopaattista urtikariaa sairastavia potilaita. Kroonista idiopaattista urtikariaa tutkittiin urtikariatilojen kliinisenä mallina, koska eri urtikarioiden patofysiologia on samanlainen riippumatta etiologiasta, ja koska kroonisia potilaita on helpompi rekrytoida prospektiivisiin tutkimuksiin. Histamiinin

vapautuminen on syytekijä kaikissa urtikariatioissa, ja kliinisissä ohjeistoissa neuvotaan käyttämään urtikariatioiden hoitoon ei-sedatiivisia antihistamiineja. Ebastiinin oletetaan lievittävän myös muiden kuin kroonisen idiopaattisen urtikarian oireita.

5.2 Farmakokineetiikka

Oraalisen annon jälkeen ebastiini muuttuu alkureitin metabolian aikana suoliston limakalvossa/maksassa CYP3A4-entsyymijärjestelmän kautta aktiiviseksi metaboliitiksi, karebastiiniksi. Koska ebastiinin pitoisuudet plasmassa ovat erittäin pieniä, sen farmakokineettiset tutkimukset pohjautuvat karebastiinin määrityksiin. Koska CYP3A4-entsyymijärjestelmässä ei esiinny polymorfiaa, suurta yksilöiden välistä vaihtelua ebastiinin metaboliassa ei ole odotettavissa.

Kun ebastiinia otetaan suun kautta 10 mg, karebastiinin huippupitoisuus plasmassa (80–100 ng/ml) saavutetaan 2,6–6 tunnissa. Huippupitoisuuden saavuttamisen jälkeen karebastiinin pitoisuudet plasmassa pienenevät monoeksponentiaalisesti. AUC-arvot olivat 1,75–2,94 mg/l/h. Kun ebastiini otetaan aterian yhteydessä, karebastiinin huippupitoisuudet kaksinkertaistuvat ja AUC-arvot ovat 50 % suurempia kuin paastonneilla henkilöillä, mutta aika huippupitoisuuden saavuttamiseen ei kuitenkaan muutu. Jos ebastiinin hyötyosuus ekstrapoloidaan karebastiinin pitoisuuksista, se on suuri ja ruoan samanaikainen nauttiminen lisää hyötyosuutta. Kun ebastiinia annetaan toistuvasti kerran vuorokaudessa, karebastiinin vakaan tilan pitoisuudet saavutetaan 3–5 vuorokaudessa, jolloin huippupitoisuudet ovat 130–160 ng/ml.

Yhden 20 mg:n kerta-annoksen jälkeen ebastiinin huippupitoisuus plasmassa, keskimäärin 2,8 ng/ml, saavutetaan 1–3 tunnin kuluttua. Ebastiinin metaboliitin, karebastiinin, huippupitoisuus plasmassa on keskimäärin 157 ng/ml.

Terveille vapaaehtoisille suoritettut tutkimukset osoittivat, että karebastiinin farmakokineetiikka on lineaarista, kun ebastiinia annetaan alle 40 mg:n kerta-annoksina tai toistuvasti. Suositeltua suurempia ebastiinin kerta-annoksia (80 mg, 150 mg, 300 mg ja 500 mg) käytettäessä ebastiinin huippupitoisuudet lisääntyivät suhteessa annoksen suuruuteen, kun taas AUC-arvot suurenevät enemmän kuin annosta vastaavasti. Karebastiinin vastaavat huippupitoisuudet ja AUC-arvot suurenevät vähemmän kuin annosvastaavuuden suhteen voitiin odottaa. Tulokset viittasivat siihen, että ebastiinin metabolia saturoituu käytettäessä erittäin suuria annoksia.

Ebastiini ja karebastiini sitoutuvat > 97-prosenttisesti plasman proteiineihin. Ebastiinin eliminaation puoliintumisaika on 5–10 tuntia. Karebastiinin terminaalinen puoliintumisaika on 15–18 tuntia ja se on sama nuorilla ja iäkkäillä aikuisilla. Karebastiinin puhdistuma on $1,8 \pm 0,3$ l/tunti ja jakautumistilavuus vakaassa tilassa 33 ± 6 l, ja se on riippumaton käytetystä annoksesta.

Suun kautta otettu ebastiini ja sen metaboliitti karebastiini eivät läpäise kliinisesti merkitsevästi veri-aivoestettä. Tiedot ebastiinin ja karebastiinin kulkeutumisesta ihmisen istukan läpi ovat puutteellisia.

Rotilla suoritettut tutkimukset osoittavat, ettei karebastiini läpäise istukkaa.

Ebastiini metaboloituu pääasiassa karebastiiniksi CYP3A4-isoentsyymin välityksellä. Lisäksi on todettu useita muita vähäisempiä metaboliitteja. Ebastiini ja erityisesti karebastiini hajoavat edelleen oksidatiivisen demetylaation kautta. Suurin osa suun kautta otetusta annoksesta (80 %) erittyy pääasiassa konjugoituna metaboliitteina ja vain alle 1 % muuttumattomana karebastiinina munuaisten kautta. Ulosteseen erittyy ebastiinia (1 %), karebastiinia ja hydroksi-4-karebastiinia.

Karebastiinin eliminaation puoliintumisaika on sama nuorilla ja iäkkäillä (65–75-vuotiailla) aikuisilla. Annoksen mukauttaminen ei näin ollen ole tarpeen iäkkäitä henkilöitä hoidettaessa.

Ensimmäisenä ja viidentenä hoitopäivänä saavutetut ebastiini- ja karebastiinipitoisuudet plasmassa olivat terveillä vapaaehtoisilla koehenkilöillä samat kuin lievää, keskivaikeaa tai vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa tai lievää tai keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, joille annettiin 20 mg ebastiinia vuorokaudessa, sekä vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, joita hoidettiin 10 mg:lla ebastiinia vuorokaudessa. Ebastiinin ja sen metaboliittien farmakokineettinen profiili ei siis olennaisesti muutu maksan tai munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä riippumatta vajaatoiminnan vaikeusasteesta.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Prekliiniset tutkimustulokset hiirillä, rotilla ja koirilla suoritetuista kokeista osoittivat, että suun kautta annetun ebastiinin toksisuus on pieni. Pääasiallisin todettu vaikutus (keltarauhasten määrän väheneminen rotilla käytettäessä hyvin suuria annoksia) liittyi todennäköisesti ebastiinin farmakologiseen vaikutukseen. Sama vaikutus on todettu muillakin antihistamiineilla.

Ebastiinilla ei ollut vaikutusta koe-eläinten lisääntymiseen, kun käytettiin annoksia, jotka vastasivat ihmisille käytettäviä terapeutisia annoksia. Hyvin suuret annokset (140 mg/kg/pv eli 400 kertaa ihmisen hoidossa käytettävä annos) vähensivät rotilla ravinnon käyttöä ja aiheuttivat painon alenemista sekä saivat aikaan hyvin vähäistä implantaatiopaikkojen vähenemistä, poikasten painon alenemista ja kasvun hidastumista.

Ebastiini ei ole ollut teratogeeninen asiaankuuluvissa tutkimuksissa eikä sillä ole ollut mutageenisia eikä klastogeenisiä vaikutuksia *in vitro*- ja *in vivo* -tutkimuksissa. Ebastiini ei ole osoittautunut myöskään karsinogeeniseksi hiirillä ja rotilla suoritetuissa tutkimuksissa.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Mannitoli
Selluloosa, mikrokiteinen
Maissitärkkelys
Natriumtärkkelysglykolaatti (tyyppi A)
Glyserolimonostearaatti
Makrogoli
Piidioksidi, kolloidinen
Tutti frutti -makuaine (bentsyylialkoholi, propyleeniglykoli, etanoli ja natrium)
Magnesiumstearaatti
Sakkariinatrium
Hydroksiopropyyliselluloosa

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

2 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Pakkauskoot:10, 20, 30, 50, 90 tai 100 tablettia alu/alu-polyamidi-PVC-läpipainopakkauksessa.
Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Orion Oyj
Orionintie 1
02200 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

10 mg: 35000
20 mg: 35001

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

7.5.2019

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Ebastin Orion 10 mg munsönderfallande tabletter
Ebastin Orion 20 mg munsönderfallande tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 munsönderfallande tablett innehåller 10 mg eller 20 mg ebastin.

Hjälpämnen med känd effekt: 1 munsönderfallande tablett innehåller 0,1 mg (10 mg tablett) eller 0,2 mg (20 mg tablett) bensylalkohol.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett, munsönderfallande

Vita eller nästan vita, runda och flata tabletter med en storlek på 8 mm (10 mg tablett) eller 11 mm (20 mg tablett).

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Ebastin Orion 10 mg munsönderfallande tabletter

är avsedda för symptomatisk behandling vid följande tillstånd:

- Säsongsbunden eller perenn allergisk rinit och konjunktivit
- Urtikaria, se avsnitt 5.1
- Kraftiga hudreaktioner orsakade av myggbett.

Ebastin Orion 20 mg munsönderfallande tabletter

är avsedda för behandling av symtom som förekommer vid säsongsbunden eller perenn allergisk rinit och konjunktivit.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Ebastin Orion 10 mg munsönderfallande tabletter

Ebastin Orion 10 mg munsönderfallande tabletter är avsedda för behandling av vuxna och barn som är minst 12 år. Vanlig dos är 10 mg en gång per dygn vid säsongsbunden och perenn allergisk rinit och konjunktivit. Dosen kan vid behov ökas till 20 mg en gång per dygn.

Vid urtikaria är dosen 10 mg en gång per dygn.

Vid kraftiga hudreaktioner orsakade av myggbett är dosen 10 mg en gång per dygn. Bästa behandlingsresultat uppnås om läkemedlet tas innan man utsätts för myggor.

Ebastin Orion 20 mg munsönderfallande tabletter

Ebastin Orion 20 mg munsönderfallande tabletter är avsedda för behandling av vuxna och barn som är minst 12 år. Vid behandling av svåra symtom på allergisk snuva är dosen 20 mg en gång per dygn. I lindrigare fall och för långvarigare behandling rekommenderas 10 mg en gång per dygn.

Särskilda 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. Behandlingen kan fortsätta tills symtomen försvunnit.

Pediatrisk population

Ebastin Orion munsönderfallande tabletter är endast avsedda för behandling av vuxna och barn som är minst 12 år. Säkerhet och effekt för ebastin för barn under 12 år har inte fastställts.

Administreringssätt

Den munsönderfallande tabletten placeras på tungan, där den snabbt löses upp. Vatten eller annan vätska behöver inte användas.

Den munsönderfallande tabletten tas ur förpackningen med torra händer utan att den krossas.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Ebastin Orion 20 mg munsönderfallande tabletter

Ebastin Orion 20 mg munsönderfallande tabletter är kontraindicerade hos patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion.

4.4 Varningar och försiktighet

Försiktighet bör iaktas vid förskrivning av ebastin till patienter som även behandlas med antimykotika av imidazoltyp t.ex. ketokonazol och itrakonazol eller makrolidantibiotika som erytromycin eller läkemedel mot tuberkulos som rifampicin då dessa interagerar farmakokinetiskt (se avsnitt 4.5).

Ebastin bör användas med försiktighet till patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion och då får dygnsdosen på 10 mg inte överstigas (se avsnitt 4.2 och 5.2).

Detta läkemedel innehåller 0,1 mg (10 mg tablett) eller 0,2 mg (20 mg tablett) bensylalkohol per tablett. Bensylalkohol kan orsaka allergiska reaktioner.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per dos, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Samtidig användning av ebastin och ketokonazol eller erytromycin ökar ebastinkoncentrationen och i mindre grad ebastinkoncentrationen i plasma. Detta förknippas med en liten QTc-förlängning, men detta är inte kliniskt signifikant.

Liksom andra icke-sedativa antihistaminer ska ebastin dock ges med försiktighet till patienter som använder läkemedel som förlänger QTc-intervallet. Sådana läkemedel är antiarytmika i klass I och III, tricykliska antidepressiva medel, neuroleptika och/eller läkemedel som hämmar CYP3A4-enzymens funktion. Läkemedel som hämmar CYP3A4-enzymens funktion är bl.a. antimykotika av azoltyp, såsom ketokonazol och itraconazol, och makrolidantibiotika som erytromycin (se avsnitt 4.4).

Farmakokinetiska interaktioner har observerats när ebastin ges tillsammans med rifampicin. Dessa interaktioner orsakar lägre plasmakoncentrationer av ebastin och minskar dess antihistamineffekt.

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

Administrering av ebastin tillsammans med mat påverkar inte den kliniska effekten.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns begränsad mängd data från användning av ebastin hos gravida kvinnor. Djurstudier tyder inte på direkta eller indirekta skadliga effekter avseende reproduktionstoxicitet. Som en försiktighetsåtgärd rekommenderas det att undvika användning av ebastin under graviditet.

Amning

Det är inte känt om ebastin utsöndras i bröstmjolk hos människa. Ebastin och dess huvudmetabolit, karebastin, har hög proteinbindning (> 97 %), vilket tyder på att de inte utsöndras i bröstmjolk. Som en försiktighetsåtgärd rekommenderas det att undvika användning av ebastin under amning.

Fertilitet

Det saknas uppgifter om effekten av ebastin på fertilitet hos människa.

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. För känsliga personer som reagerar ovanligt på ebastin är det dock rekommenderat att känna till individuella reaktioner innan en patient kör eller utför komplicerade aktiviteter: sömnhet eller yrsel kan förekomma (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 huvudvärk, 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.

	Mycket vanliga ($\geq 1/10$)	Vanliga ($\geq 1/100, < 1/10$)	Sällsynta ($\geq 1/10\ 000,$ $< 1/1\ 000$)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
--	--	--	---	--

	Mycket vanliga ($\geq 1/10$)	Vanliga ($\geq 1/100, < 1/10$)	Sällsynta ($\geq 1/10\ 000,$ $< 1/1\ 000$)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
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, alkaliskt fosfat och bilirubin)	
Hud och subkutan vävnad			urtikaria, utslag, dermatit	
Reproduktionsorgan och bröstkörtel			menstruationsrubbn ingar	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administrationsstället			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 till:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Vid studier gjorda med höga doser, observerades inga kliniskt relevanta tecken eller symtom upp till 100 mg givet en gång dagligen. Någon specifik antidot för ebastin är inte känd. Det finns endast begränsad erfarenhet av betydligt större doser än 100 mg.

Symtom

Möjliga symtom är huvudvärk, somnolens och i samband med mycket stora doser eventuellt medvetlöshet, muntorrhet, eventuellt mydrias. Möjliga symtom är även takykardi, vasodilatation, nedsatt blodtryck. Vid mycket kraftig överdosering är eventuella symtom QT-förlängning samt risk för kammararytmier ("torsades de pointes").

Behandling

Magskjölning och administrering av aktivt kol vid behov. Vid överdosering med stora doser även kontroll av vitala organfunktioner, inklusive kontinuerlig EKG-kontroll; vid fall av "Torsades de pointes" isoprenalininfusion eller magnesiumsulfat, eventuellt pacemaker. I övriga fall är behandlingen symtomatisk.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Övriga antihistaminer för systemiskt bruk, ATC-kod: R06AX22

Det verksamma ämnet i Ebastin Orion, ebastin, omvandlas nästan fullständigt i tarmens slemhinnor/leverns enzymssystem till den aktiva metaboliten karebastin. Både ebastin och karebastin har hög affinitet för H₁-histaminreceptorerna. Resultaten av *in vitro*- och *in vivo*-studier visar att ebastin och karebastin är kraftiga, långverkande och selektiva H₁-histaminreceptorantagonister utan betydande antikolinerga effekter på centrala nervsystemet.

I studier på histaminutlösta kvaddlar har karebastin statistiskt och kliniskt signifikant antihistamineffekt som börjar 1 timme efter intag av läkemedlet och kvarstår mer än 48 timmar. Efter avslutad fem dagars ebastinkur kvarstår antihistamineffekten på märkbar nivå i 72 timmar. Effektdurationen motsvarar koncentrationen av ebastins viktigaste aktiva metabolit, karebastin, i plasma. Efter upprepad dosering hålls den antagonistiska effekten på perifera H₁-receptorer stabil och tolerans har inte förekommit. Resultaten tyder på att vid en dos på minst 10 mg ebastin har karebastin en snabb, effektiv och långvarig hämmande effekt på perifera H₁-histaminreceptorer. Detta talar för ett intag av ebastin en gång dagligen.

Ebastin och karebastin har svag sederande effekt. Sederande har studerats med hjälp av farmako-EEG, kognitiv prestationsförmåga, tester av visuell-motorisk koordination och subjektiv bedömning. Kliniskt signifikant ökad sederande beroende på karebastin sågs inte när ebastin användes i rekommenderade doser.

I kliniska studier har inga effekter på hjärtat observerats, inte heller QT-förlängning, vid användning av rekommenderade doser ebastin. När försökspersoner fick en engångsdos med 500 mg förkortades QT-tiden något.

Kliniska studier, huvudsakligen med patienter med kronisk idiopatisk urtikaria, har visat att ebastin lindrar symtom på urtikaria. Kronisk idiopatisk urtikaria användes som klinisk urtikariamodell eftersom patologin för olika former av urtikaria är likadan oberoende av etiologi och eftersom det är lättare att rekrytera kroniska patienter till prospektiva studier. Frigöring av histamin är en bakgrundsfaktor till alla

former av urtikaria och i kliniska anvisningar rekommenderas användning av icke-sedativa antihistaminer för behandling av alla former av urtikaria. Ebastin lindrar sannolikt även symtomen på andra former av urtikaria än kronisk idiopatisk urtikaria.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Efter oral administrering omvandlas ebastin genom första-passage-metabolism i tarmens slemhinnor/leverns CYP3A4-enzymssystem till den aktiva metaboliten karebastin. Eftersom koncentrationen av ebastin i plasma är mycket liten baserar sig de farmakokinetiska studierna på analys av karebastin. Eftersom polymorfism inte förekommer i CYP3A4-enzymssystemet är stor individuell variation i metabolismen av ebastin inte att förvänta.

Efter en oral dos om 10 mg ebastin erhålls maximal plasmakoncentration av karebastin (80–100 ng/ml) efter 2,6–6 timmar. Efter erhållen maximal koncentration minskar plasmakoncentrationen av karebastin monoexponentiellt. AUC-värden var 1,75–2,94 mg/l/h. När ebastin tas i samband med måltid ses en dubblering av den maximala karebastinkoncentrationen samt AUC-värden som är 50 % större än hos fastande personer. Tiden till maximal koncentration förändras dock inte. Om ebastins biotillgänglighet extrapoleras från karebastinkoncentrationer är den hög och samtidigt intag av mat ökar biotillgängligheten. Efter upprepad dosering av ebastin en gång dagligen, uppnås steady state-koncentrationer av karebastin inom 3–5 dagar med maximala koncentrationer på 130–160 ng/ml.

Efter en engångsdos med 20 mg uppnås maximal koncentration av ebastin i plasma, i genomsnitt 2,8 ng/ml, efter 1–3 timmar. Maximal koncentration för ebastins metabolit, karebastin, i plasma är i genomsnitt 157 ng/ml.

Studier på friska frivilliga visade att karebastins farmakokinetik är lineär vid engångsdoser av ebastin under 40 mg eller vid upprepade doser. Vid användning av större engångsdoser av ebastin än de rekommenderade (80 mg, 150 mg, 300 mg och 500 mg) ökade de maximala koncentrationerna av ebastin på ett dosproportionellt sätt, AUC-värdena ökade dock mer än proportionellt med ökad dos. Motsvarande maximala koncentrationer och AUC-värden för karebastin ökade mindre än vad som kunde förväntas på basen av dosförhållande. Resultaten tyder på att metabolismen av ebastin satureras vid användning av mycket höga doser.

Ebastin och karebastin är till > 97 % bundna till plasmaproteiner. Ebastins halveringstid för eliminering är 5–10 timmar. Karebastins terminala halveringstid är 15–18 timmar och är densamma för unga och äldre vuxna. Karebastins clearance är $1,8 \pm 0,3$ l/timme och distributionsvolymen vid steady state är 33 ± 6 l, oberoende av dosen.

Oralt ebastin och dess metabolit karebastin passerar inte i kliniskt betydande grad blod-hjärnbarriären. Informationen om huruvida ebastin och karebastin passerar placentan hos människa är bristfällig.

Studier på råttor har visat att karebastin inte passerar placentan.

Ebastin metaboliseras huvudsakligen till karebastin via CYP3A4-isoenzymet. Dessutom har flera andra mindre metaboliter identifierats. Ebastin, och särskilt karebastin, metaboliseras vidare via oxidativ demetylering. Största delen av en oral dos (80 %) utsöndras huvudsakligen som konjugerade metaboliter, och bara under 1 % utsöndras som oförändrat karebastin via njurarna. I feaces utsöndras ebastin (1 %), karebastin och hydroxi-4-karebastin.

Karebastins halveringstid för eliminering är densamma hos unga och äldre (65–75 år) vuxna. Det är därför inte nödvändigt att justera dosen vid behandling av äldre patienter. Hos patienter med mild, måttlig eller svår njurinsufficiens som behandlats med dagliga doser av 20 mg ebastin, likväl hos patienter med mild till måttlig leverinsufficiens som behandlats med 20 mg ebastin,

eller hos patienter med svår leverinsufficiens behandlade med 10 mg ebastin, var de uppnådda plasmakoncentrationerna av ebastin och karebastin på första och femte behandlingsdagen liknande dem som uppnåtts hos friska frivilliga. Den farmakokinetiska profilen för ebastin och dess metabolit ändras alltså inte väsentligt vid lever- eller njurinsufficiens oberoende av svårighetsgrad.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Prekliniska resultat från studier på möss, råttor och hundar visar att toxiciteten för oralt ebastin är låg. Den huvudsakliga observerade effekten (minskad mängd gulkroppar hos råttor vid användning av mycket stora doser) härrörde sig sannolikt från ebastins farmakologiska effekt. Samma effekt har också setts för andra antihistaminer.

Ebastin påverkade inte reproduktionen hos försöksdjuren vid doser som motsvarade terapeutiska doser hos människa. Mycket stora doser (140 mg/kg/dag, d.v.s. 400 gånger den dos som används vid behandling av människa) minskade foderintaget hos råttor och orsakade viktnedgång samt gav upphov till en mycket liten minskning av implantationsställen, lägre vikt hos avkomman och långsammare tillväxt.

I relevanta studier var ebastin inte teratogent och det har inte heller haft mutagena eller klastrogena effekter i *in vitro*- och *in vivo*-studier. Ebastin har inte heller visats vara karcinogent i studier på möss och råttor.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Mannitol
Mikrokristallin cellulosa
Majsstärkelse
Natriumstärkelseglykolat (typ A)
Glycerolmonostearat
Makrogol
Kolloidal kiseldioxid
Fruktsmak (bensylalkohol, propylenglykol, etanol och natrium)
Magnesiumstearat
Sackarinnatrium
Hydroxipropylcellulosa

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Förpackningsstorlekar: 10, 20, 30, 50, 90 eller 100 tabletter i en aluminium/aluminium-polyamid-PVC-blisterförpackning.
Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktio

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Orion Corporation
Orionvägen 1
02200 Esbo

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

10 mg: 35000
20 mg: 35001

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

7.5.2019