

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ebastel 10 mg Filmtablette

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Filmtablette enthält 10 mg Ebastin, mikronisiert.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: 88,5 mg Lactose-Monohydrat. Ebastel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Filmtablette.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Weiß, runde Filmtablette.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

- Zur symptomatischen Behandlung der
- saisonalen und perennialen allergischen Rhinitis mit oder ohne allergischer Bindehautentzündung.
 - Urtikaria

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Allergische Rhinitis:

Für Erwachsene gelten folgende Dosierungsempfehlungen:

1 Filmtablette (10 mg Ebastin) einmal täglich. Bei starker Symptomatik sowie bei perennialer allergischer Rhinitis kann die Dosis auf 2 Filmtabletten (20 mg Ebastin) einmal täglich erhöht werden.

Urtikaria:

Für Erwachsene über 18 Jahre gelten folgende Dosierungsempfehlungen:

1 Filmtablette (10 mg Ebastin) einmal täglich (siehe auch Abschnitt 5.1).

Kinder und Jugendliche

Für Kinder ab 12 Jahren gelten bei der Anwendung bei *allergischer Rhinitis* dieselben Dosierungsempfehlungen wie für Erwachsene.

Die Wirksamkeit von Ebastel bei *Urtikaria* bei Patienten unter 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen.

Ältere Patienten

Es ist keine Dosisanpassung notwendig.

Patienten mit eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion

Bei Patienten mit leichter, mäßiger oder schwerer Nieren- oder Leberinsuffizienz ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz liegen keine Erfahrungen mit Dosierungen über 10 mg vor; daher sollte bei diesen Patienten eine Dosierung von 10 mg nicht überschritten werden.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Die Filmtabletten sind unzerkaut mit etwas Flüssigkeit einzunehmen.

Ebastel kann zu den Mahlzeiten oder unabhängig davon eingenommen werden.

Dauer der Anwendung

Über die Dauer der Anwendung entscheidet der Arzt.

Es liegen klinische Anwendungserfahrungen bis zur Dauer von einem Jahr vor.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Auf die Anwendung von Ebastel bei Jugendlichen unter 18 Jahren sollte bei Urtikaria vorläufig verzichtet werden, da zurzeit nur wenig Erfahrungen bei dieser Altersgruppe bzw. keine Erfahrungen bei Kindern unter 12 Jahren vorliegen.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Bei gleichzeitiger Verabreichung von Ebastin mit Antimykotika vom Imidazoltyp wie Ketoconazol und Itraconazol oder Makrolidantibiotika wie Erythromycin oder Antituberkulotika wie Rifampicin können pharmakokinetische Wechselwirkungen auftreten (siehe Abschnitt 4.5). Deshalb sollte Ebastel in Kombination mit Arzneimitteln, die diese Wirkstoffe enthalten, nur mit Vorsicht verschrieben werden.

Bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz ist Vorsicht geboten (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Ebastel Filmtabletten enthalten Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Interaktionsstudien von Ebastin mit Ketoconazol, Itraconazol oder Erythromycin (Arzneistoffe, für die eine Verlängerung des QTc-Intervalls bekannt ist) zeigten Wechselwirkungen in Form höherer Ebastin-Plasmaspiegel und, in einem geringeren Ausmaß, höherer Carebastin-Spiegel. Letztere waren jedoch nicht mit klinisch signifikanten pharmakodynamischen Auswirkungen assoziiert. Verglichen mit der alleinigen Gabe von Ketoconazol oder Erythromycin wurde ein nur etwa 10 msec längerer Anstieg des QTc-Intervalls beobachtet. Allerdings sollte als Vorsichtsmaßnahme besonders auf die Verschreibung von Ebastin bei Patienten, die gleichzeitig mit Antimykotika vom Imidazoltyp, wie Ketoconazol und Itraconazol, oder Makrolidantibiotika wie Erythromycin geachtet werden.

Pharmakokinetische Interaktionen traten bei der Gabe von Ebastin zusammen mit Rifampicin auf. Diese Interaktionen könnten zu geringeren Plasmaspiegeln und einer Reduktion der antihistaminischen Wirkung führen.

Wechselwirkungen von Ebastin mit Theophyllin, Warfarin, Cimetidin, Diazepam oder Alkohol wurden nicht beobachtet.

Bei gleichzeitiger Nahrungsaufnahme kommt es zu einem Anstieg des Plasmaspiegels von Carebastin, dem aktiven Hauptmeta-

boliten von Ebastin, um das 1,5- bis 2,0-fache sowie der AUC, während T_{max} unverändert bleibt. Die klinische Wirksamkeit wird jedoch dadurch nicht beeinflusst.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Für Ebastel liegen begrenzte Daten bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien lassen nicht auf direkte oder indirekte schädliche Auswirkungen die Reproduktionstoxizität betreffend schließen. Als Vorsichtsmaßnahme sollte die Einnahme von Ebastin während der Schwangerschaft vermieden werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Ebastin in die Muttermilch übergeht. Die hohe Proteinbindung (< 97 %) von Ebastin und dem Hauptmetaboliten Carebastin lassen nicht auf einen Übergang des Arzneimittels in die Muttermilch schließen. Als Vorsichtsmaßnahme sollte die Einnahme von Ebastin während der Stillzeit vermieden werden.

Fertilität

Fertilitätsdaten zu Ebastin liegen bei Menschen nicht vor.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Die psychomotorischen Funktionen beim Menschen wurden intensiv untersucht, wobei keine Auswirkungen festgestellt werden konnten. In den empfohlenen therapeutischen Dosierungen hat Ebastel keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Um jedoch empfindliche Personen zu identifizieren, die ungewöhnlich auf Ebastin reagieren, ist es ratsam, bevor ein Patient Auto fährt oder komplizierte Tätigkeiten ausübt: Schläfrigkeit und Schwindel können auftreten (siehe Abschnitt 4.8).

4.8 Nebenwirkungen

Eine gesammelte Analyse placebokontrollierter klinischer Studien mit Ebastin an 5708 Patienten zeigte als am häufigsten berichtete Nebenwirkungen Mundtrockenheit und Schläfrigkeit.

Nebenwirkungen, die in klinischen Studien bei Kindern (n = 460) auftraten, ähnelten denen bei Erwachsenen.

Nebenwirkungen, die in klinischen Studien und im Rahmen von Erhebungen nach der Markteinführung im Zusammenhang mit Ebastin berichtet wurden, sind gemäß MedDRA Systemorganklassen und mit absteigenden Häufigkeiten im Folgenden angeführt. Die Häufigkeiten sind folgendermaßen definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis < 1/10), gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis < 1/100), selten ($\geq 1/10.000$ bis < 1/1.000), sehr selten (< 1/10.000), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Siehe Tabelle auf Seite 2

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
Erkrankungen des Immunsystems	Selten	Überempfindlichkeitsreaktionen (wie zum Beispiel Anaphylaxie und Angioödem)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Nicht bekannt	Appetitsteigerung
Psychiatrische Erkrankungen	Selten	Nervosität, Schlaflosigkeit
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig	Kopfschmerz
	Häufig	Schläfrigkeit
	Selten	Schwindel, Hypoästhesie, Geschmacksstörung
Herzkrankungen	Selten	Palpitationen, Tachykardie
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Häufig	Mundtrockenheit
	Selten	Abdominaler Schmerz, Erbrechen, Übelkeit, Dyspepsie
Leber- und Gallenerkrankungen	Selten	Hepatitis, Cholestase, abnormer Leberfunktionstest (Transaminasen, gamma-GT, alkalische Phosphatase und Bilirubin erhöht)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Selten	Urtikaria, Hautausschlag, Dermatitis
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Selten	Menstruationsbeschwerden
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Selten	Ödeme, Asthenie
Untersuchungen	Nicht bekannt	Gewichtszunahme

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

In Studien mit hoher Dosierung bis zu 100 mg einmal täglich zeigten sich keine klinisch bedeutsamen Symptome oder Anzeichen einer Überdosierung.

Ein spezielles Antidot für Ebastin ist nicht bekannt. Bei Überdosierung sind eine Überwachung der Vitalfunktionen einschließlich EKG-Monitoring mit QT-Intervall-Beurteilung für mindestens 24 Stunden sowie eine symptomatische Behandlung und Magenspülung angezeigt.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere Antihistaminika zur systemischen Anwendung

ATC-Code: R06A X22

Präklinik

Ebastin weist in *in-vitro*- und *in-vivo*-Studien eine hohe Affinität zu H₁-Rezeptoren

auf, die schnell und über einen längeren Zeitraum selektiv inhibiert werden.

Es findet nur eine geringe Beeinträchtigung zentraler Funktionen statt; das Risiko des Auftretens von anticholinergen Effekten ist gering, jedoch durch die vorliegenden Untersuchungen nicht vollständig auszuschließen.

Nach oraler Gabe überschreiten weder Ebastin noch der aktive Metabolit die Blut-Hirn-Schranke. Dieser Befund steht im Einklang mit der nur geringfügigen sedierenden Wirkung, die in Untersuchungen zu möglichen Effekten von Ebastin auf das ZNS festgestellt wurde.

In-vitro- und *in-vivo*-Daten zeigen, dass Ebastin ein stark und lang wirkender hoch selektiver Histamin H₁-Antagonist ohne das ZNS beeinflussende Effekte und ohne anticholinerge Wirkungen ist.

Klinische Eigenschaften

Quaddel-Tests zeigten eine nach 1 Stunde einsetzende und für mehr als 48 Stunden andauernde statistisch und klinisch signifikante Antihistamin-Wirkung. Nach Absetzen einer 5-tägigen Ebastin-Medikation blieb die Antihistamin-Wirkung noch für mehr als 72 Stunden nachweisbar. Diese Wirkung fand ihre Entsprechung in den Plasmaspiegeln des aktiven Hauptmetaboliten Carebastin.

Nach wiederholter Verabreichung blieb die Hemmung der peripheren Rezeptoren auf einem konstanten Niveau, ohne Tachyphylaxie. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass Ebastin bei einer Dosierung von wenigstens 10 mg eine schnelle, intensive und

langanhaltende Hemmung der peripheren H₁-Histamin-Rezeptoren bewirkt, was eine Einmalgabe pro Tag ermöglicht.

Die sedierende Wirkung wurde mittels Pharmako-EEG, Wahrnehmungstests, visuell-motorischen Koordinationstests und anhand subjektiver Einschätzung untersucht. Bei der therapeutisch empfohlenen Dosierung fand sich keine signifikant verstärkte Sedierung. Diese Befunde stehen im Einklang mit den Ergebnissen aus klinischen Doppelblind-Studien: Die Häufigkeit sedativer Effekte von Ebastin ist mit der von Placebo vergleichbar.

Die kardialen Wirkungen von Ebastin wurden in klinischen Studien untersucht. Bei vorgeschriebener Dosierung wurden keine kardialen Nebenwirkungen, einschließlich QT-Intervallverlängerungen beobachtet.

Wiederholte Verabreichung bis zu 100 mg täglich oder 500 mg als Einzeldosis, führten zu einer geringen Erhöhung der Herzfrequenz von wenigen Schlägen pro Minute. Dies führte zu einer Verkürzung des QT-Intervalls ohne signifikante Wirkung auf das entsprechend korrigierte QTc-Intervall.

Die chronische idiopathische Urtikaria wurde stellvertretend für weitere Formen der Urtikaria untersucht, da die zugrunde liegende Pathophysiologie ungeachtet der Ätiologie bei unterschiedlichen Formen ähnlich ist und chronisch kranke Patienten einfacher prospektiv rekrutiert werden können. Da die Histaminfreisetzung ein ursächlicher Faktor bei allen urtikariellen Erkrankungen ist, wird erwartet, dass Ebastel außer bei der chronischen idiopathischen Urtikaria auch bei andere Formen der Urtikaria zu einer Verbesserung der Symptome führt. Dies wird durch die Empfehlungen der klinischen Leitlinien bestätigt, die bei Urtikaria eine Dosis bis zu 40 mg, dem 4-fachen der zugelassenen Dosierung, empfehlen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Ebastin wird schnell resorbiert und unterliegt einem ausgeprägten *first pass*-Metabolismus nach oraler Applikation. Es wird nahezu vollständig in den aktiven Metaboliten Carebastin überführt. Nach oraler Gabe von 10 mg Ebastin erschienen die höchsten Plasmaspiegel von Carebastin von 80–100 ng/ml nach 2,6 bis 4 Stunden. Die Halbwertszeit des aktiven Metaboliten beträgt 15–19 Stunden, 66% davon werden als konjugierte Metaboliten im Urin ausgeschieden. Nach Mehrfachapplikation von 10 mg täglich wird ein steady state nach 3–5 Tagen mit Plasmaspiegeln von 130–160 ng/ml erreicht.

Die Proteinbindung sowohl von Ebastin als auch von Carebastin beträgt mehr als 97%.

In-vitro-Untersuchungen an humanen Lebermikrosomen zeigen, dass die Metabolisierung von Ebastin zu Carebastin vorwiegend über das CYP450-3A4-Enzymsystem erfolgt. Bei gleichzeitiger Verabreichung von Ketoconazol oder Erythromycin (beide CYP450-3A4-Inhibitoren) wurden signifikante Erhöhungen der Plasmaspiegel von Ebastin und Carebastin festgestellt (siehe Abschnitt 4.5).

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten ist die Pharmakokinetik im Vergleich zu jüngeren Erwachsenen nicht verändert.

Patienten mit eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion

Bei Patienten mit leichter, mäßiger oder schwerer Niereninsuffizienz, die mit einer täglichen Dosis von 20 mg Ebastin behandelt werden sowie bei Patienten mit leichter bis mäßiger Leberinsuffizienz, die mit einer täglichen Dosis von 20 mg Ebastin behandelt werden, oder bei Patienten, die eine schwere Leberinsuffizienz aufweisen und mit 10 mg Ebastin behandelt werden, waren die Plasmaspiegel von Ebastin und von Carebastin am ersten und am fünften Tag der Behandlung mit denen von gesunden Probanden vergleichbar. Es kann geschlossen werden, dass sich das pharmakokinetische Profil von Ebastin und seinen Metaboliten bei Patienten mit unterschiedlichen Schweregraden von Nieren- oder Leberinsuffizienz nicht signifikant ändert.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die in den tierexperimentellen Untersuchungen zur Toxizität bei wiederholter Verabreichung an Ratten und Hunden bei höherer Dosierung auftretenden Befunde werden bei Dosierungen für die humantherapeutische Anwendung nicht erwartet.

Reproduktionstoxikologische Untersuchungen an Ratten und Mäusen ergeben keine Hinweise auf embryotoxische Effekte. Es zeigte sich keine Beeinträchtigung der Fertilität und Gestationsdauer.

Ebastin wurde *in-vitro* und *in-vivo* in einer Standardtestbatterie zur Mutagenität untersucht. Die Tests verliefen negativ und ergeben keine Hinweise auf ein mutagenes Potential. Ebenso ergeben Langzeituntersuchungen zur Kanzerogenität an Ratten und Mäusen keine Hinweise auf ein kanzerogenes Potential.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mikrokristalline Cellulose
 Maisstärke
 Lactose-Monohydrat
 Croscarmellose-Natrium
 Magnesiumstearat (Ph. Eur.)
 Hypromellose
 Macrogol 6000
 Titandioxid

6.2 Inkompatibilitäten

Bisher nicht bekannt.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.

In der Originalverpackung aufbewahren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/Aluminium-Blister

Originalpackung mit 20 Filmtabletten

Originalpackung mit 50 Filmtabletten

Originalpackung mit 100 Filmtabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Almirall S.A.
 General Mitre, 151
 08022 Barcelona
 Spanien

Mitvertrieb:
 Almirall Hermal GmbH
 Scholtzstr. 3
 21465 Reinbek
 Tel.: +49 (0)40 727 04 0
 Fax: +49 (0)40 727 04 329

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

32331.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:

29. Dezember 1997

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:

17. November 2009

10. STAND DER INFORMATION

05/2019

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt