

**1 BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Ebastin Micro Labs 10 mg Schmelztabletten

2 QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Schmelztablette enthält 10 mg Ebastin.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 1 mg Aspartam/Schmelztablette.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3 DARREICHUNGSFORMSchmelztablette

Weiß bis cremefarbene, runde, flach abgeschrägte, unbeschichtete Tabletten, die auf beiden Seiten glatt sind und einen ungefähren Durchmesser von 8,50 mm und eine Dicke von 3,60 mm aufweisen.

4 KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

Zur symptomatischen Behandlung der

- saisonalen und perennialen allergischen Rhinitis
- Urtikaria

4.2 Dosierung, Art und Dauer der AnwendungDosierungSaisonale und perenniale allergische RhinitisErwachsene und Jugendliche (ab 12 Jahren)

1 Schmelztablette (10 mg Ebastin) einmal täglich während oder nach den Mahlzeiten.

Bei starken Symptomen und bei perennialer allergischer Rhinitis kann die Dosis auf 2 Schmelztabletten (20 mg Ebastin) einmal täglich erhöht werden.

Urtikaria:

Für Erwachsene über 18 Jahre gelten folgende Dosierungsempfehlungen:

1 Schmelztablette (10 mg Ebastin) einmal täglich während oder nach den Mahlzeiten (siehe Abschnitt 5.1).

Kinder und Jugendliche

Bei Patienten unter 18 Jahren liegen bisher zur Wirksamkeit von Ebastin bei Urtikaria noch keine klinischen Erfahrungen vor.

Besondere PatientengruppenEingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit leichter, mäßiger oder schwerer Niereninsuffizienz ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit leichter oder mäßiger 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

Ebastin Micro Labs Schmelztabletten soll auf die Zunge gegeben werden, wo sie sich sofort auflöst. Das Arzneimittel kann angewendet werden, ohne dass Wasser oder eine andere Flüssigkeit zum Schlucken eingenommen werden. Die Schmelztabletten sollten unmittelbar nach dem Öffnen der Blisterpackung verwendet werden. Die Blisterpackung sollte vorsichtig mit trockenen Händen geöffnet werden, damit die Schmelztabletten bei der Entnahme aus der Blisterpackung nicht zerdrückt wird.

Ebastin Micro Labs Schmelztabletten kann zu den Mahlzeiten oder unabhängig davon eingenommen werden.

Dauer der Anwendung

Über die Dauer der Anwendung entscheidet der Arzt.

Bei allergischer Rhinitis liegen klinische Anwendungserfahrungen bis zur Dauer von einem Jahr vor, und bis zu 3 Monaten bei Urtikaria unklarer Genese.

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die AnwendungBesondere Warnhinweise

Ebastin sollte bei Patienten mit langem QT-Syndrom, Hypokaliämie oder der Einnahme von Arzneimitteln, von denen bekannt ist, dass sie das QT-Intervall verlängern oder das hepatische CYP3A4-Enzymsystem hemmen, z.B. Azol-Antimykotika wie Ketoconazol, Itraconazol, oder Makrolide wie Erythromycin, nur mit Vorsicht verschrieben werden (siehe Abschnitt 4.5).

Da es eine pharmakokinetische Wechselwirkung mit Anti-TB-Arzneimitteln wie Rifampicin gibt (siehe Abschnitt 4.5), ist bei gleichzeitiger Verordnung von Ebastin mit Molekülen dieser Gruppe Vorsicht geboten. Das Vorhandensein von Aspartam, eine Phenylalaninquelle, kann für Patienten mit Phenylketonurie schädlich sein.

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

Ebastin sollte nicht zur Behandlung von saisonaler und perennialer allergischer Rhinitis bei Kindern unter 12 Jahren angewendet werden, da derzeit nur wenige Erfahrungen bei dieser Altersgruppe vorliegen.

Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Ebastin sollte bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.2).

Eine Langzeitbehandlung mit Ebastin kann bei einigen Patienten aufgrund von Mundtrockenheit zu einem Kariesrisiko führen. Die Patienten sollten über die Bedeutung der Mundhygiene informiert werden.

Sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält 1 mg Aspartam als Phenylalaninquelle. Es kann für Patienten mit Phenylketonurie schädlich sein. Zur Beurteilung der Anwendung von Aspartam bei Säuglingen unter 12 Wochen, liegen weder präklinische noch klinische Daten vor.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige WechselwirkungenNicht empfohlene Kombinationen

Wechselwirkungsstudien von Ebastin mit Ketoconazol, Itraconazol oder Erythromycin zeigten Wechselwirkungen in Form höherer Ebastin-Plasmaspiegel und, in einem geringeren Ausmaß, höherer Carebastin-Spiegel. Letztere waren jedoch nicht mit klinisch signifikanten pharmakodynamischen Wirkungen assoziiert. Verglichen mit der alleinigen Anwendung von Ketoconazol oder Erythromycin wurde ein nur etwa 10 msec längerer Anstieg des QTc-Intervalls beobachtet. Allerdings sollte als Vorsichtsmaßnahme die Kombination mit Antimykotika vom Imidazoltyp wie Ketoconazol und Itraconazol oder Makrolidantibiotika wie Erythromycin, Clarithromycin, Josamycin vermieden werden, da bei anfälligen Personen ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung von ventrikulären Arrhythmien besteht (langes QT-Syndrom, angeboren).

Pharmakokinetische Wechselwirkungen traten bei der Anwendung von Ebastin zusammen mit Rifampicin auf. Diese Wechselwirkungen 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 Hauptmetaboliten 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 StillzeitSchwangerschaft

Für Ebastin liegen keine oder nur begrenzte Daten für die Anwendung bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Toxizitätsstudien lassen nicht auf direkte oder indirekte schädliche Wirkungen 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 von Ebastin (>97%) 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 beim 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 Ebastin keinen 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, die individuellen Reaktionen zu kennen, 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 5.708 Patienten zeigte als am häufigsten berichtete Nebenwirkungen Mundtrockenheit und Schläfrigkeit.

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

In der folgenden Tabelle sind Nebenwirkungen aufgeführt, die in klinischen Studien und im Rahmen von Erhebungen nach der Markteinführung im Zusammenhang mit Ebastin gemäß der folgenden Konvention gemeldet wurden: Sehr häufig (≥1/10), Häufig (≥1/100, <1/10), Gelegentlich (≥1/1.000, <1/100), Selten (≥1/10.000, <1/1.000) und Sehr selten (<1/10.000).

SOC medDRA	Häufigkeit	Bezeichnung
Erkrankungen des Immunsystems	Selten	Überempfindlichkeitsreaktionen (wie z. B. Anaphylaxie und Angioödem)
	Sehr selten	Schwere allergische Reaktionen
Psychiatrische Erkrankungen	Selten	Nervosität, Schlaflosigkeit
	Sehr häufig	Kopfschmerzen
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig	Schläfrigkeit
	Selten	Schwindel, Hypästhesie, Dysgeusie
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Sehr selten	erhöhter Appetit
Herzerkrankungen	Selten	Palpitationen, Tachykardie
Untersuchungen	Sehr selten	Gewichtszunahme
	Häufig	Mundtrockenheit
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	Selten	Bauchschmerzen, Erbrechen, Übelkeit, Dyspepsie
Leber- und Gallenerkrankungen	Selten	Hepatitis, Cholestase, abnorme Leberwerte (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	Menstruationsstörungen
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Selten	Ödem, Asthenie

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 <http://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. Eine Überdosierung kann das Risiko einer Sedierung und einer antimuskarinischen Wirkung erhöhen.

Maßnahmen im Falle einer massiven Überdosierung:

- Ein Antidot für Ebastin ist nicht bekannt;
- Magenspülung;
- symptomatische Behandlung;
- Überwachung der Vitalfunktionen einschließlich EKG-Monitoring für mindestens 24 Stunden.

5 PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere Antihistaminika zur symptomatischen Anwendung

ATC-Code: R06AX22

Prälinik

Ebastin weist in *in-vitro*-Studien eine hohe Affinität zu H₁-Rezeptoren auf, die 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 zentrale Nervensystem (ZNS) festgestellt wurde.

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 Medikation mit Ebastin 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 Gabe 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, visuellmotorischen 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 Anwendung 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 Ebastin außer bei der chronischen idiopathischen Urtikaria auch bei anderen 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 Einnahme. 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.

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

Die Halbwertszeit des Säuremetaboliten liegt zwischen 15 und 19 Stunden bei einer Ausscheidung von 66% im Urin, hauptsächlich als konjugierter Metabolit. Nach wiederholter Anwendung von Ebastin in einer Einzeldosis von 10 mg einmal täglich wird ein *Steady-State* nach 3 – 5 Tagen mit Plasmaspiegeln von 130 – 160 ng/ml erreicht.

Es wurde gezeigt, dass die Pharmakokinetik von Ebastin und seines aktiven Metaboliten Carbastin bei den empfohlenen therapeutischen Dosen von 10 bis 20 mg linear ist.

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

Ebastin und sein aktiver Metabolit Carebastin passieren die Blut-Hirn-Schranke kaum.

Der Übergang in die Muttermilch wurde nicht untersucht.

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten sind die pharmakokinetischen Parameter im Vergleich zu jüngeren Erwachsenen nicht statistisch signifikant verändert.

Patienten mit Leber- oder Niereninsuffizienz

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 mit

schwerer Leberinsuffizienz, die mit 10 mg Ebastin behandelt werden, waren die Plasmaspiegel von Ebastin und von Carebastin zwischen dem ersten und 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.

In einer Einzeldosis-Crossover-Studie mit oralen Ebastin Schmelztabletten im Vergleich zu Ebastin Filmtabletten wurde gezeigt, dass die Formulierungen bioäquivalent sind. Der Wasserkonsum nach Ebastin Schmelztabletten hatte keinen Einfluss auf die Wirkung von Ebastin.

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 einer Standard-Versuchsreihe von *in-vitro*- und *in-vivo*-Tests 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

- Crospovidon (E1202)
- Mannitol (E421)
- Aspartam (E951)
- Siliciumdioxid (E551)
- Magnesiumstearat (E572)
- Pfefferminz-Aroma
- Maltodextrin (Mais)
- Arabisches Gummi (E414)
- Pulegon

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

In der Blisterpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit und Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Aluminium-Aluminium-Bliesterpackung mit 5, 7, 10, 15, 20, 30, 50, 60 und 100 Schmelztabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Hinweise für die Entsorgung.

Keine besonderen Anforderungen.

7 INHABER DER ZULASSUNG

Micro Labs GmbH
Lyoner Straße 20
60528 Frankfurt/Main
Deutschland

8 ZULASSUNGSNUMMER

2202104.00.00

9 DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

24. Juli 2020

10 STAND DER INFORMATION

Juni 2023

11 VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig