

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ebastin Aristo 10 mg Schmelztabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Schmelztablette Ebastin Aristo 10 mg Schmelztabletten enthält 10 mg Ebastin.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Aspartam und Pfefferminzaroma.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Schmelztablette

Weiß bis weißliche runde Tablette.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

- Symptomatische Behandlung der saisonalen und nicht-saisonalen allergischen Rhinitis, mit oder ohne allergische Konjunktivitis.
- Urtikaria

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Zum Einnehmen.

Allergische Rhinitis/Rhinokonjunktivitis

Erwachsene und Kinder über 12 Jahre
10 mg einmal täglich, in schweren Fällen wird eine Dosis von 20 mg einmal täglich empfohlen.

Die Wirkung von Ebastin Aristo 10 mg Schmelztabletten wird durch Nahrungsaufnahme nicht beeinflusst. Ebastin kann vor, während oder nach einer Mahlzeit eingenommen werden.

Urtikaria

Für Erwachsene über 18 Jahren gelten die folgenden Dosierungsempfehlungen: 10 mg Ebastin einmal täglich. In schweren Fällen wird eine Dosis von 20 mg einmal täglich empfohlen.

Kinder und Jugendliche

Derzeit liegen keine klinischen Daten zur Wirksamkeit bei Urtikaria bei Patienten unter 18 Jahren vor.

Besondere Patientengruppen

Bei Patienten mit leichter, mittelschwerer oder schwerer Niereninsuffizienz oder leichter bis mittelschwerer Leberinsuffizienz ist keine Dosisanpassung nötig. Da keine Erfahrungen zur Anwendung von Dosen über 10 mg bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz vorliegen, sollte die Dosis bei diesen Patienten 10 mg nicht übersteigen. Die Behandlung kann so lange fortgeführt werden, bis die Symptome verschwunden sind.

Art der Anwendung

Die Schmelztablette sollte auf die Zunge gelegt werden, wo sie sich auflöst: Eine Einnahme mit Wasser oder sonstigen Flüssigkeiten ist nicht erforderlich.

Die Wirksamkeit von Ebastin Aristo wird nicht von der Nahrungsaufnahme beeinflusst. Ebastin Aristo kann unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.

Dauer der Anwendung

Über die Dauer der Anwendung entscheidet der Arzt.

Bei allergischer Rhinitis gibt es klinische Erfahrungen bei der Anwendung von bis zu 1 Jahr und bei Urtikaria unklarer Herkunft bis zu 3 Monaten.

4.3 Gegenanzeigen

Bekannte Überempfindlichkeit gegen Ebastin, Pfefferminzaroma oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Ebastin Aristo 10 mg Schmelztabletten sollten bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz vorsichtig angewendet werden (siehe Abschnitt 4.2).

Vorsicht ist geboten, wenn Ebastin bei Patienten angewendet wird, die eine bekannte Verlängerung des QTc-Intervalls im EKG oder eine Hypokaliämie aufweisen oder die gleichzeitig Arzneimittel erhalten, die bekanntlich das QTc-Intervall verlängern oder das hepatische CYP450 2J2, 4F12 oder 3A4 Enzymsystem hemmen wie Azol-Antimykotika und Makrolid-Antibiotika (siehe Abschnitt 4.5).

Ebastin darf nicht für die Behandlung von Urtikaria bei Jugendlichen unter 18 Jahren angewendet werden, da derzeit nur wenige Erfahrungen in dieser Altersgruppe bzw. keine Erfahrungen bei Kindern unter 12 Jahren vorliegen.

Bei manchen Patienten kann eine langfristige Behandlung mit Ebastin infolge der Mundtrockenheit das Risiko von Karies erhöhen. Die Patienten sind daher auf die Wichtigkeit einer guten Mundhygiene hinzuweisen.

Sonstige Bestandteile

Ebastin Aristo 10 mg Schmelztabletten enthalten 0,53 mg Aspartam. Aspartam bildet eine Phenylalaninquelle, was bei Patienten mit Phenylketonurie schädlich sein kann.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wenn Ebastin Aristo 10 mg Schmelztabletten gleichzeitig mit Nahrung eingenommen werden, sind die Plasmakonzentrationen und AUC des bedeutendsten Metaboliten von Ebastin um den Faktor 1,5 bis 2,0 erhöht. Dieser Anstieg bleibt ohne Einfluss auf die T_{max} . Die Einnahme von Ebastin-Schmelztabletten zu einer Mahlzeit wirkt sich nicht auf die klinische Wirksamkeit aus.

Studien mit Ebastin und Ketoconazol oder Erythromycin (Wirkstoffe, die bekanntlich das QTc-Intervall verlängern) zeigten Wechselwirkungen in Form erhöhter Ebastinspiegel im Plasma und einer Verlängerung des QTc-Intervalls um nur rund 10 ms im Vergleich zur alleinigen Gabe von Ketoconazol oder Erythromycin. Eine gleichzeitige Anwendung von Ebastin und Ketoconazol, Itraconazol, Erythromycin, Clarithromycin und Josamycin wird nicht empfohlen.

Pharmakokinetische Wechselwirkungen wurden beobachtet, wenn Ebastin zusammen mit Rifampin angewendet wurde. Die

se Wechselwirkungen könnten zu einer verminderten Konzentration und dementsprechend verminderten Antihistaminwirkungen führen.

In entsprechenden klinischen Studien wurden keine Wechselwirkungen zwischen Ebastin und Theophyllin, Warfarin, Cimetidin, Diazepam oder Alkohol verzeichnet.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen nur begrenzte Daten über die Anwendung von Ebastin bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3).

Als Vorsichtsmaßnahme sollte die Anwendung von Ebastin Aristo 10 mg Schmelztabletten während der Schwangerschaft vorzugsweise vermieden werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Ebastin beim Menschen in die Muttermilch übergeht. Ebastin wurde in der Milch von Ratten nachgewiesen.

Ebastin Aristo 10 mg Schmelztabletten sollten während der Stillzeit nicht eingenommen werden.

Fertilität

Es liegen keine Daten über den Einfluss von Ebastin auf die Fertilität vor.

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

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen sind unwahrscheinlich. Gelegentlich wurde über Benommenheit oder Schläfrigkeit berichtet (siehe Nebenwirkungen). Falls solche Symptome auftreten, kann dies die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigen.

4.8 Nebenwirkungen

Die Beschreibung der Nebenwirkungen beruht auf den folgenden Häufigkeitsdefinitionen: 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 ($< 1/10.000$) sowie Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Psychiatrische Erkrankungen

Selten: Nervosität, Schlaflosigkeit

Erkrankungen des Nervensystems

Sehr häufig: Kopfschmerzen

Häufig: Schläfrigkeit

Selten: Schwindel, Hypästhesie, Dysgeusie

Sehr selten: Dysästhesie

Herzkrankungen

Selten: Palpitationen, Tachykardie

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Gelegentlich: Epistaxis, Pharyngitis, Rhinitis

Sehr selten: Sinusitis

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Mundtrockenheit

Selten: Übelkeit, Bauchschmerzen, Dyspepsie, Erbrechen

Leber- und Gallenerkrankungen

Selten: Hepatitis, Cholestase, Leberfunktionstest abnormal (Transaminasen, Gamma-GT, alkalische Phosphatase und Bilirubin erhöht)

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Selten: Urtikaria, Hautausschlag, Dermatitis
Sehr selten: Exanthem, Ekzem

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Selten: Menstruationsstörungen
Sehr selten: Dysmenorrhö

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Gelegentlich: Schwindel, Insomnie
Sehr 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 über 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, in denen hohe Dosen (bis zu 100 mg) verabreicht wurden, waren keine besonderen Zeichen oder Symptome einer Überdosierung festzustellen. Eine Überdosis kann zu einer Verstärkung der Sedierung und der antimuskarinergen Wirkungen führen.

Im Fall einer Überdosierung dürfte eine ZNS-Penetration zwar geringfügig, aber nicht auszuschließen sein, vor allem bei (jungen) Kindern. In diesem Fall ist mit Hyperthermie, Tremor, Ataxie, Koordinationsstörungen und Athetose mit nachfolgenden Konvulsionen zu rechnen. Auch Halluzinationen können auftreten. Nach einer Exzitationsphase kann sich ein tiefes Koma einstellen. Bei Erwachsenen kann es zu Sedierung und in Ausnahmefällen zu Konvulsionen kommen. Es können abwechselnd Exzitation und Benommenheit auftreten.

Behandlung

Es ist kein Antidot für Ebastin bekannt. Nach einer Überdosierung sind eine symptomatische Behandlung und Überwachung der Vitalfunktionen einschließlich EKG-Überwachung mit Beurteilung des QT-Intervalls über mindestens 24 Stunden angezeigt. ZNS-spezifische Symptome können eine intensivmedizinische Versorgung erfordern.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antihistaminika zur systemischen Anwendung
ATC-Code: R06AX22

In *In-vitro*- und *In-vivo*-Studien zeigt Ebastin eine hohe Affinität zu H₁-Rezeptoren, die

rasch und selektiv über einen langen Zeitraum gehemmt werden.

Die Beeinträchtigung der zentralen Funktionen ist nur leicht ausgeprägt; das Risiko des Auftretens anticholinergischer Effekte ist gering, aber auf Grundlage der vorliegenden Studien nicht vollständig auszuschließen. Nach oraler Gabe überschreitet weder Ebastin noch sein aktiver Metabolit die Blut-Hirn-Schranke. Diese Eigenschaft steht in Einklang mit der nur geringfügigen Sedierung, die in experimentellen Studien zu den Wirkungen von Ebastin auf das zentrale Nervensystem festgestellt wurde.

Die vorliegenden *In-vitro*- und *In-vivo*-Daten zeigen, dass Ebastin eine starke, lang anhaltende und hochselektive antagonistische Wirkung auf H₁-Rezeptoren besitzt und dabei keine unerwünschten zentralen und anticholinergen Effekte ausübt.

Klinische Eigenschaften: In kutanen Histaminprovokationstests hat sich eine statistisch und klinisch signifikante antihistaminerge Wirkung gezeigt, die 1 Stunde nach Anwendung feststellbar war und mehr als 48 Stunden anhielt. Nach fünf Behandlungstagen hielt die antihistaminerge Aktivität noch über 72 Stunden an. Dieser Aktivität entsprach die Plasmakonzentration des wichtigsten aktiven Metaboliten Carebastin.

Nach wiederholter Gabe blieb die Hemmung der peripheren Rezeptoren auf einem konstanten Niveau, ohne Tachyphylaxie. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass Ebastin in einer Dosis von mindestens 10 mg eine rasche, starke und lang anhaltende Hemmung der peripheren H₁-Rezeptoren bewirkt, was eine einmal tägliche Gabe ermöglicht.

Die sedierende Wirkung wurde anhand pharmakologischer Elektroenzephalographie, Kognitionstests, okulomotorischer Koordinationstests sowie auf Basis einer subjektiven Einschätzung untersucht. In der empfohlenen therapeutischen Dosis zeigte sich keine bedeutsame Zunahme der Sedierung. Diese Befunde stehen mit den Ergebnissen doppelblinder klinischer Studien in Einklang, in denen die Inzidenz von sedierenden Wirkungen unter Ebastin ähnlich ausfiel wie unter Placebo.

In klinischen Studien wurden mögliche kardiale Wirkungen von Ebastin untersucht. Nach Anwendung der empfohlenen Dosen wurden in spezifischen Studien zu den kardialen Wirkungen von Ebastin keine Verlängerung des QT-Intervalls und auch keine anderen unerwünschten kardialen Wirkungen festgestellt.

Nach wiederholten Dosen von bis zu 100 mg täglich bzw. nach einmaliger Gabe von 500 mg wurde eine leichte Zunahme der Herzfrequenz pro Minute beobachtet, die zu einer Verminderung des QT-Intervalls führte, jedoch ohne bedeutende Auswirkungen auf das korrigierte QT-(QTc)-Intervall blieb. Während mit Überdosen von bis zu 60 mg Ebastin täglich keine Wirkung auf das QTc-Intervall zu verzeichnen war, führten Überdosen von 100 mg täglich zu einer statistisch signifikanten, aber klinisch unbedeutenden Zunahme um 10 ms (2,7%).

Die chronische idiopathische Urtikaria wurde ebenfalls repräsentativ für andere Urtika-

riattypen untersucht, da die zugrunde liegende Pathophysiologie unabhängig von der Ätiologie ähnlich ist und chronisch kranke Patienten leichter für prospektive Studien rekrutiert werden können. Da die Freisetzung von Histamin bei allen Formen der Urtikaria ein kausaler Faktor ist, wird erwartet, dass Ebastin die Symptome bei anderen Formen der Urtikaria sowie bei der chronischen idiopathischen Urtikaria verbessert. Klinische Richtlinien bestätigten dies und empfehlen tatsächlich Dosen bis zu 40 mg; 4-fache der autorisierten Dosis.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nach oraler Gabe wird Ebastin rasch aus dem Gastrointestinaltrakt aufgenommen und durchläuft einen umfassenden First-Pass-Metabolismus. Ebastin wird größtenteils in den pharmakologisch aktiven Metaboliten Carebastin umgewandelt. Nach einer Einzeldosis von 10 mg beläuft sich die Spitzenkonzentration des Metaboliten im Plasma auf rund 80–100 ng/ml. Diese Spitzenkonzentration im Plasma wird 2,5 bis 4 Stunden nach der Einnahme erreicht. Die Eliminationshalbwertszeit des Metaboliten beträgt 15–19 Stunden. Ebastin wird zu 66% im Urin ausgeschieden, vorwiegend in Form konjugierter Metaboliten. Nach wiederholter Gabe von 10 mg einmal täglich werden nach 3 bis 5 Tagen die Steady-State-Konzentrationen erreicht, wobei die Spitzenkonzentrationen im Plasma in einem Bereich von 130–160 ng/ml liegen.

Nach oraler Anwendung einer Einzeldosis von 20 mg werden 1 bis 3 Stunden nach Gabe maximale Ebastinkonzentrationen im Blut von durchschnittlich 2,8 ng/ml gemessen. Die Spitzenkonzentration des Metaboliten Carebastin erreicht im Mittel 157 ng/ml.

In-vitro-Studien mit menschlichen Lebermikrosomen zeigen, dass die Umwandlung von Ebastin zu Carebastin in erster Linie über das CYP3A4-Enzymsystem erfolgt. Die gleichzeitige Verabreichung von Ebastin und Ketoconazol oder Erythromycin (beides CYP3A4-Hemmer) bei gesunden Freiwilligen war mit einem erheblichen Anstieg der Konzentration von Ebastin und Carebastin im Plasma verbunden (siehe Abschnitt 4.5).

Sowohl Ebastin als auch Carebastin werden zu mehr als 95% an Plasmaproteine gebunden.

Bei älteren Patienten kommt es zu keinen statistisch relevanten Veränderungen des pharmakokinetischen Profils.

Die Pharmakokinetik von Ebastin sowie des aktiven Metaboliten Carebastin verhält sich im empfohlenen therapeutischen Dosisbereich von 10 bis 20 mg linear.

In einer Crossover-Studie mit den Marktführerprodukten Kestine Smelt 10 und Kestine 10 Filmtabletten haben sich die Darreichungsformen als bioäquivalent erwiesen. Die Einnahme von Wasser nach Kestine Smelt 10 besaß keinerlei Effekt auf die Bioverfügbarkeit von Ebastin.

Besondere Patientengruppen**Patienten mit Niereninsuffizienz:**

Bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Niereninsuffizienz, die mit 20 mg Ebastin behandelt wurden, waren die AUC und C_{max}

von Carebastin um etwa 50 bzw. 80% erhöht, sowohl am ersten als auch am fünften Tag der Behandlung. Zudem lagen die dosisnormalisierten nicht-proteingebundenen Plasmakonzentrationen von Carebastin 3- bis 5-fach höher als bei gesunden Freiwilligen. Bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz unterschieden sich die AUC und C_{max} nicht von denen bei gesunden Freiwilligen. Die Pharmakokinetik von Ebastin (AUC und C_{max}) bei Patienten mit Niereninsuffizienz entsprach der bei gesunden Freiwilligen.

Patienten mit Leberinsuffizienz:

Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Leberinsuffizienz wurden am ersten und siebenten Tag einer Behandlung mit 20 mg Ebastin die gleichen Konzentrationen von Ebastin und Carebastin im Blutplasma gemessen wie bei gesunden Freiwilligen. Bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz, die 10 mg Ebastin erhielten, lagen die dosisnormalisierten nicht-proteingebundenen Plasmakonzentrationen von Carebastin 2- bis 3-fach höher als bei gesunden Freiwilligen und bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Leberinsuffizienz.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Reproduktions- und Entwicklungstoxizität, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potential lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mannitol (E 421) (Ph. Eur.)
 Maisstärke
 Pfefferminzaroma
 Aspartam (E 951)
 Hochdisperses Siliciumdioxid
 Natriumstearylumarat (Ph. Eur.)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/PVdC-Aluminium-Blisterpackung mit 20, 50 und 100 Schmelztabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Aristo Pharma GmbH
 Wallenroder Str. 8–10
 13435 Berlin
 Tel.: +49 30 71094-4200
 Fax: +49 30 71094-4250

8. ZULASSUNGSNUMMER

88990.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Erteilung der Zulassung: 24.07.2013

10. STAND DER INFORMATION

März 2018

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin