

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Evastix, 10 mg, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej

Evastix, 20 mg, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda 10 mg tabletka ulegająca rozpadowi w jamie ustnej zawiera 10 mg ebastyny.

Każda 20 mg tabletka ulegająca rozpadowi w jamie ustnej zawiera 20 mg ebastyny.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda 10 mg tabletka ulegająca rozpadowi w jamie ustnej zawiera 2,5 mg aspartamu.

Każda 20 mg tabletka ulegająca rozpadowi w jamie ustnej zawiera 5,0 mg aspartamu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka ulegająca rozpadowi w jamie ustnej

Evastix, 10 mg, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej: [rozmiar: 6,7 mm]

Białe lub prawie białe, okrągłe, obustronnie wypukłe, niepowlekane tabletki z wytłoczonym napisem „E 10” po jednej stronie i gładkie po drugiej stronie.

Evastix, 20 mg, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej: [rozmiar: 9,2 mm]

Białe lub prawie białe, okrągłe, obustronnie wypukłe, niepowlekane tabletki z wytłoczonym napisem „E 20” po jednej stronie i gładkie po drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Tabletki o mocy 10 mg i 20 mg

Objawowe leczenie sezonowego i całorocznego alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa lub zapalenia błony śluzowej nosa i związanego z nim zapalenia spojówek.

Tabletki o mocy 10 mg

Pokrzywka.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa lub zapalenie błony śluzowej nosa z zapaleniem spojówek

U dzieci w wieku 12 lat i powyżej oraz u dorosłych stosuje się następujące zalecenia dotyczące dawkowania: 10 mg ebastyny raz na dobę. W przypadkach ciężkich objawów dawkę można zwiększyć do 20 mg ebastyny raz na dobę.

Dawkowanie wyłącznie dla mocy 10 mg:

Pokrzywka

U dorosłych w wieku powyżej 18 lat stosuje się następujące zalecenia dotyczące dawkowania: 10 mg ebastyny raz na dobę.

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu Evastix u dzieci w wieku poniżej 12 lat.

Szczególne grupy pacjentów

U pacjentów z łagodnymi, umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby nie ma konieczności dostosowywania dawki. Brak danych dotyczących stosowania dawek większych niż 10 mg u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby; dlatego nie należy przekraczać dawki 10 mg u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

Sposób podawania

Podanie doustne.

Tabletkę ulegającą rozpadowi w jamie ustnej należy umieścić na języku, gdzie będzie się rozpuszczać: nie jest wymagane popicie wodą ani innym płynem.

Ebastynę można przyjmować niezależnie od posiłków.

Czas stosowania

Lekarz ustali czas stosowania leku.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Należy zachować ostrożność w przypadku podawania ebastyny pacjentom o wydłużonym odstępie QTc w elektrokardiogramie, z hipokaliemią oraz w przypadku jednoczesnego stosowania produktów leczniczych, o których wiadomo, że wydłużają odstępn QTc lub hamują wątrobowy układ enzymu CYP450 2J2, 4F12 lub 3A4, takich jak azolowe leki przeciwgrzybicze, takie jak ketokonazol i itraconazol i antybiotyki makrolidowe, erytromycyna (patrz punkt 4.5).

Ze względu na interakcje farmakokinetyczne ebastyny z lekami przeciwgrzybiczymi, jak imidazol, ketokonazol i itraconazol, oraz antybiotykami makrolidowymi, takimi jak erytromycyna, czy lekami przeciwgruźliczymi, jak ryfampicyna (patrz punkt 4.5), należy zachować ostrożność przepisując ebastynę z lekami należącymi do tych grup.

Ebastynę należy stosować ostrożnie u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.2).

Substancja pomocnicza:

Ten produkt leczniczy zawiera aspartam (E 951), który jest źródłem fenyloalaniny. Aspartam może być szkodliwy dla pacjentów z fenyloketonurią. Jest to rzadka choroba genetyczna, w której fenyloalanina gromadzi się w organizmie, z powodu jej nieprawidłowego wydalania.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Obserwowano interakcje farmakokinetyczne podczas podawania ebastyny z ketokonazolem lub

itakonazolem i erytromycyną. Powodowały one zwiększenie stężenia ebastyny w osoczu i w mniejszym stopniu cerebastyny, co jednak nie wiązało się z istotnym klinicznie wpływem na farmakodynamikę. Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania ebastyny z ketokonazolem, itakonazolem, erytromycyną, klarytromycyną i jozamycyną (patrz punkt 4.4).

Interakcje farmakokinetyczne obserwowano, gdy ebastynę podawano z ryfampicyną. Interakcje te mogą powodować obniżenie stężenia w osoczu i zmniejszenie działania przeciwhistaminowego.

Nie zgłoszono żadnych interakcji między ebastyną i teofiliną, warfaryną, cymetydyną, diazepamem i alkoholem.

Gdy ebastyna jest podawana z pokarmem, następuje 1,5 do 2,0-krotny wzrost stężenia w osoczu i AUC głównego czynnego kwaśnego metabolitu ebastyny. To zwiększenie nie zmienia T_{max} . Podawanie ebastyny z pokarmem nie powoduje zaburzenia jej działania klinicznego.

Ebastyna może wpływać na wyniki skórnych testów alergicznych, dlatego nie należy ich wykonywać po 5-7 dniach od zakończenia leczenia. Może nasilać działanie innych leków przeciwhistaminowych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Dane dotyczące stosowania ebastyny u kobiet w ciąży są ograniczone. Badania na zwierzętach nie wykazują bezpośredniego lub pośredniego szkodliwego wpływu na toksyczność reprodukcyjną (patrz punkt 5.3). Aby zachować ostrożność, zaleca się unikanie stosowania ebastyny w czasie ciąży.

Karmienie piersią

Nie ustalono, czy substancja czynna przenika do mleka ludzkiego. Wysokie wiązanie z białkami (> 97%) ebastyny i jej głównego metabolitu, cerebastyny, nie sugeruje przenikania leku do mleka matki. Wykazano przenikanie ebastyny do mleka szczurów. Aby zachować ostrożność, zaleca się unikanie stosowania ebastyny w okresie laktacji.

Płodność

Brak danych dotyczących wpływu ebastyny na płodności u ludzi. Badania na zwierzętach nie wykazały jej niekorzystnego wpływu na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

U ludzi funkcja psychomotoryczna była szeroko badana i nie wykazano żadnego działania.

W zalecanych dawkach terapeutycznych ebastyna nie ma wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jednak u osób wrażliwych, które wyjątkowo reagują na ebastynę, wskazane jest sprawdzenie indywidualnej reakcji na lek zanim pacjent zacznie prowadzić pojazd lub wykonywać skomplikowane czynności: mogą wystąpić senność lub zawroty głowy (patrz punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

W zbiorczej analizie dotyczącej badań klinicznych kontrolowanych placebo z udziałem 5 708 pacjentów przyjmujących ebastynę, najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były suchość w jamie ustnej i senność.

Działania niepożądane zgłaszane w badaniach klinicznych u dzieci (n = 460) były podobne do obserwowanych u osób dorosłych.

Poniższa tabela zawiera listę działań niepożądanych pochodzących z badań klinicznych i zgłoszeń po wprowadzeniu produktu do obrotu.

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często (≥ 1/10)	Często (≥ 1/100 do < 1/10)	Niezbyst często (≥ 1/1 000 do < 1/100)	Rzadko (≥ 1/10 000 do < 1/1 000)	Bardzo rzadko (< 1/10 000)	Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
Zaburzenia układu immunologicznego				Reakcje nadwrażliwości (takie jak anafilaksja i obrzęk naczynioruchowy)		
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania						Zwiększenie łaknienia
Zaburzenia psychiczne				Nerwowość, bezsenność		
Zaburzenia układu nerwowego	Bóle głowy	Senność		Zawroty głowy, hipostezja, zaburzenia smaku	Zaburzenia czucia	
Zaburzenia serca				Kołatanie serca, tachykardia		
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia			Krwawienie z nosa, zapalenie gardła, zapalenie błony śluzowej nosa			
Zaburzenia żołądka i jelit		Suchość w jamie ustnej		Ból brzucha, wymioty, nudności, niestrawność		
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych				Zapalenie wątroby, cholestaza, nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby (zwiększenie aktywności aminotransferaz, gamma-GT, fosfatazy alkalicznej i bilirubiny)		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej				Pokrzywka, wysypka, zapalenie skóry	Wysypka, egzema	
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi				Zaburzenia miesiączkowania	Bolesne miesiączkowanie	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania				Obrzęk, astenia		
Badania diagnostyczne						Zwiększenie masy ciała

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych: Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>.

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

W badaniach ze stosowaniem dużych dawek nie obserwowano klinicznie istotnych objawów przedmiotowych i podmiotowych dla dawek do 100 mg podawanych raz na dobę. Przedawkowanie może zwiększyć ryzyko sedacji i działania przeciwmuskarynowego.

Leczenie

Brak specyficznego antidotum dla ebastyny. Należy wykonać płukanie żołądka, monitorować funkcje życiowe z uwzględnieniem badania EKG i podjąć leczenie objawowe. W przypadku wystąpienia objawów ze strony ośrodkowego układu nerwowego może być konieczna intensywna opieka medyczna.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwhistaminowe do stosowania ogólnego, inne leki przeciwhistaminowe do stosowania ogólnego.
Kod ATC: R06AX22

Ebastyna jest silnym, wysoce selektywnym antagonistą receptora histaminowego H₁ o przedłużonym działaniu i nie wykazującym działania antycholinergicznego w stosowanych dawkach leczniczych.

Po podaniu doustnym ebastyna lub jej metabolity bardzo słabo przenikają przez barierę krew-mózg. Ta cecha jest zgodna z niskim profilem sedatywnym obserwowanym w wynikach eksperymentów badających wpływ ebastyny na ośrodkowy układ nerwowy.

Właściwości kliniczne

Badania nad histaminowymi bąblami/pęcherzami skórnymi wykazały statystycznie i klinicznie istotne działanie przeciwhistaminowe rozpoczynające się po 1 godzinie i trwające ponad 48 godzin. Po przerwaniu stosowania 5-dniowego cyklu leczenia ebastyną, działanie przeciwhistaminowe utrzymywało się przez ponad 72 godziny. Aktywność ta odpowiada stężeniu w osoczu głównego czynnego kwaśnego metabolitu, cerebastyny.

Po wielokrotnym podaniu, zahamowanie obwodowych receptorów utrzymywało się na stałym poziomie, bez tachyfilaksji. Wyniki te sugerują, że ebastyna w dawce co najmniej 10 mg wywołuje szybkie, intensywne i długotrwałe hamowanie obwodowych receptorów histaminowych H₁, zgodne z podawaniem raz na dobę.

W badaniu z zastosowaniem pojedynczej dawki, doustny preparat liofilizatu był dobrze tolerowany, co udokumentowano na podstawie standardowych laboratoryjnych testów bezpieczeństwa, badań fizykalnych, parametrów życiowych i EKG. Stwierdzono, że doustny liofilizat ebastyny jest

biorównoważny w stosunku do preparatu ebastyny w postaci tabletek powlekanych. Dlatego też oczekuje się, że skuteczność doustnego liofilizatu ebastyny będzie taka sama jak preparatu w postaci tabletek powlekanych.

Sedację badano za pomocą farmako-EEG, testów sprawności poznawczej, testów koordynacji wzrokowo-ruchowej oraz subiektywnych ocen. Nie stwierdzono istotnego zwiększenia sedacji przy zalecanej dawce. Wyniki te są zgodne z wynikami badań klinicznych prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby; częstość występowania sedacji jest porównywalna pomiędzy placebo a ebastyną.

W badaniach wpływu ebastyny na serce zdrowych ochotników, podawanej w zalecanych dawkach, nie obserwowano wydłużeń odstępu QT ani innego niepożądanego wpływu na wywoływanie zaburzeń serca.

Chociaż nie obserwowano wpływu przedawkowania ebastyny w dawce do 60 mg na dobę na odstęp QTc, to przedawkowanie w dawce 100 mg na dobę powodowało istotne statystycznie, lecz nieistotne klinicznie zwiększenie o 10 ms (2,7%).

Przewlekłą pokrzywkę idiopatyczną badano jako model kliniczny stanów pokrzywkowych, ponieważ podstawowa patofizjologia jest podobna, niezależnie od etiologii, a pacjentów chorych przewlekłe można łatwiej rekrutować prospektywnie. Ponieważ uwalnianie histaminy jest czynnikiem wywołującym pokrzywkę we wszystkich sytuacjach, oczekuje się, że ebastyna jest skuteczna w łagodzeniu objawów pokrzywki w innych sytuacjach, oprócz przewlekłej pokrzywki idiopatycznej, zgodnie z zaleceniami klinicznymi.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Ebastyna jest szybko wchłaniana i ulega w znacznym stopniu metabolizmowi pierwszego przejścia po podaniu doustnym. Jest prawie całkowicie przekształcana w czynny metabolit cerebastynę. Po zastosowaniu doustnej dawki 10 mg ebastyny, maksymalne stężenie cerebastyny w osoczu wynoszące od 80 do 100 ng/ml osiągnięte jest po 2,6 do 4 godzinach. Po podaniu pojedynczej dawki doustnej 20 mg ebastyny, średnie maksymalne stężenie cerebastyny w osoczu wynoszące 195 ng/ml wystąpiło po 3 do 6 godzinach. Okres półtrwania metabolitu wynosi 15-19 godzin, z czego 66% wydalone jest z moczem w postaci sprzężonych metabolitów. Po wielokrotnym podaniu dawki dobowej 10 mg, stan stacjonarny w osoczu jest osiągnięty w ciągu 3 do 5 dni i osiąga poziom w osoczu 130-160 ng/ml.

Ponad 95% ebastyny i cerebastyny związane jest z białkami osocza.

Stwierdzono, że farmakokinetyka ebastyny, jak również jej czynnego metabolitu, cerebastyny, jest liniowa w zalecanym zakresie dawek terapeutycznych od 10 do 20 mg.

Badania *in vitro* na ludzkich mikrosomach wątrobowych wskazują, że ebastyna jest metabolizowana do cerebastyny głównie za pośrednictwem układów enzymatycznych CYP450 (2J2, 4F12 i 3A4). Po równoczesnym podaniu ketokonazolu lub erytromycyny (oba inhibitory CYP450 3A4) obserwowano istotne zwiększenie stężenia ebastyny i cerebastyny w osoczu (patrz punkt 4.5).

U pacjentów w podeszłym wieku nie obserwowano zmian w farmakokinetyce w porównaniu z młodymi osobami dorosłymi.

U pacjentów z łagodnymi, umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek oraz u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby leczonych dawkami dobowymi 20 mg ebastyny, stężenia ebastyny i cerebastyny w osoczu w pierwszym i piątym dniu leczenia były podobne do tych uzyskanych u zdrowych ochotników. Tak więc profil farmakokinetyczny ebastyny i jej metabolitów nie zmienia się istotnie u pacjentów z różnymi stopniami niewydolności wątroby lub nerek.

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, okres półtrwania cerebastyny w fazie eliminacji wydłuża się do 23-26 godzin. U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby okres półtrwania wynosi 27 godzin.

Podczas, gdy ebastyna w postaci tabletek powlekanych jest przyjmowana jednocześnie z pokarmem następuje 1,5- do 2,0-krotny wzrost poziomu cerebastyny (głównego czynnego metabolitu ebastyny) w osoczu i 50% wzrost AUC, kiedy T_{max} pozostaje niezmienny. Jednak jej skuteczność kliniczna nie ulega zmianie.

W badaniu krzyżowym z zastosowaniem pojedynczej dawki liofilizatu doustnego ebastyny w porównaniu z tabletkami powlekаныmi ebastyny stwierdzono, że preparaty są biorównoważne. Spożycie wody po doustnym liofilizacie ebastyny nie miało wpływu na dystrybucję ebastyny.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, potencjalnego działania rakotwórczego oraz toksycznego wpływu na rozród, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Badania na szczurach i królikach nie wykazały bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na rozwój zarodka lub płodu podczas ciąży i rozwoju pourodzeniowego. Nie stwierdzono działania teratogenne u zwierząt.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Celuloza mikrokrystaliczna (PH-102)
Mannitol
Krospowidon (Typ A)
Aspartam (E 951)
Krzemionka koloidalna bezwodna
Magnezu stearynian
Aromat mięty pieprzowej

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Evastix jest dostępny w blistrach z PA/Aluminium/PVC/Aluminium w tekturowym pudełku.

Wielkość opakowań: 10, 20, 30, 50 i 90 tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Aurovitas Pharma Polska Sp. z o.o.
ul. Sokratesa 13D lokal 27
01-909 Warszawa

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr: 25847
Pozwolenie nr: 25848

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 2020-05-14

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

2023-07-27