

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DELLA SPECIALITA' MEDICINALE

**CLEVER 10 mg compresse rivestite con film**

**CLEVER 20 mg compresse rivestite con film**

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

#### **Clever 10 mg compresse rivestite con film**

Una compressa contiene:

*Principio attivo:* Ebastina 10 mg

*Eccipienti:* Lattosio 88,5 mg

#### **Clever 20 mg compresse rivestite con film**

Una compressa contiene:

*Principio attivo:* Ebastina 20mg

*Eccipienti con effetto conosciuto:* Lattosio 177 mg

*Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere sezione 6.1.*

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite con film.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Ebastina è indicata nel trattamento sintomatico di:

- Riniti allergiche (stagionali o perenni) associate o meno a congiuntiviti allergiche.
- Orticaria (indicazione autorizzata solo per **Clever 10 mg**)

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

##### **Clever 10 mg compresse rivestite con film**

- **Riniti allergiche:**

A dosi di 10 mg una volta al giorno, ebastina è efficace nell'alleviare i sintomi delle riniti allergiche; nei pazienti con sintomi più gravi, comprese le riniti allergiche perenni, 1 dose unica di 20 mg una volta al giorno, può essere di maggiore beneficio.

- **Orticaria:**

La dose per gli adulti è di 10 mg una volta al giorno.

##### Popolazioni particolari

Nei pazienti con insufficienza epatica di grado lieve o moderato si consiglia di non superare il dosaggio giornaliero di 10 mg.

##### Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia nei bambini di età inferiore a 12 anni non è stata studiata.

##### **Clever 20 mg compresse rivestite con film**

##### **Riniti allergiche:**

A dosi di 20 mg 1 volta al giorno ebastina è efficace nell'alleviare i sintomi delle riniti allergiche gravi. Nei pazienti con sintomi meno gravi è raccomandata una

dose unica di 10 mg 1 volta al giorno.

#### Popolazioni particolari

Nei pazienti con insufficienza epatica di grado lieve o moderato si consiglia di non superare il dosaggio giornaliero di 10 mg.

#### Popolazione pediatrica

L'utilizzo di Clever 20 mg compresse è riservato agli adulti e ai bambini di età superiore ai 12 anni.

#### **Modo di somministrazione**

Ebastina può essere assunta durante o lontano dai pasti.

#### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

Insufficienza epatica grave.

Bambini di età inferiore a 12 anni.

Generalmente controindicato in gravidanza e durante l'allattamento (vedere sezione 4.6).

#### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

Usare cautela nell'utilizzo di ebastina nei pazienti in cui sia noto un rischio cardiaco, come quelli con sindrome dell'intervallo QT prolungato, ipopotassiemia, in trattamento con farmaci che inducono un incremento dell'intervallo QT o che inibiscono il sistema enzimatico CYP3A4, come gli antimicotici azolici tipo ketoconazolo e itraconazolo e gli antibiotici macrolidi tipo eritromicina (vedere sezione 4.5).

Dato che ci sono interazioni farmacocinetiche con gli agenti antitubercolotici tipo rifampicina (vedere sezione 4.5), prestare attenzione nel prescrivere ebastina con farmaci appartenenti a questo gruppo.

Ebastina deve essere utilizzata con cautela nei pazienti con insufficienza renale o con insufficienza epatica di grado lieve o moderato (si vedano le sezioni 4.2 e 5.2).

Questo medicinale contiene lattosio: i pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di lattasi di Lapp o da malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè è essenzialmente 'senza sodio'.

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione**

Sono state valutate le interazioni dell'ebastina in associazione con ketoconazolo o eritromicina (entrambi noti per l'effetto di prolungamento dell'intervallo QTc). Con queste associazioni, sono state osservate delle interazioni risultanti in un aumento dei livelli plasmatici di ebastina ma in un prolungamento di soli 10 msec circa dell'intervallo QTc maggiore di quello che si riscontra con ketoconazolo o eritromicina da soli.

Interazioni farmacocinetiche sono state osservate quando ebastina è assunta in concomitanza con rifampicina; queste interazioni possono determinare concentrazioni plasmatiche più basse e riduzione degli effetti antistaminici.

Non sono state riportate interazioni di ebastina con teofillina, warfarina, cimetidina, diazepam o alcool.

Quando si somministra ebastina con il cibo, si osserva un aumento dei livelli plasmatici e dell'AUC del principale metabolita acido attivo dell'ebastina da 1,5 a 2 volte. Questo aumento non altera il valore di Tmax. L'assunzione di ebastina con il cibo non interferisce con il suo effetto clinico.

#### **4.6 Fertilità, gravidanza ed allattamento**

##### **Fertilità**

Non sono disponibili dati sulla fertilità nell'uomo durante il trattamento con ebastina.

##### **Gravidanza**

Sono disponibili solo pochi dati sull'uso di ebastina in donne in gravidanza. Studi nell'animale non indicano effetti dannosi diretti o indiretti sulla tossicità nella riproduzione. Come misura precauzionale, è preferibile evitare l'uso di ebastina durante la gravidanza.

##### **Allattamento**

Non è noto se ebastina viene escreta nel latte umano. L'elevato legame di ebastina e del suo principale metabolita carebastina con le proteine (> 97%) suggerisce che non ci dovrebbe essere escrezione del farmaco nel latte umano. Come misura precauzionale evitare l'uso di ebastina durante l'allattamento.

#### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Nell'uomo sono state ampiamente studiate le funzioni psicomotorie e, alle dosi raccomandate, non è stato rilevato alcun effetto.

Ebastina alle dosi terapeutiche raccomandate non influenza la capacità di guida e di uso di macchinari.

Tuttavia nei pazienti sensibili che reagiscono in maniera inusuale a ebastina, è meglio valutare le singole reazioni prima che il paziente si ponga alla guida o usi macchinari: possono manifestarsi sonnolenza o vertigini (vedere sezione 4.8).

#### **4.8 Effetti indesiderati**

Dall'analisi dei dati su 5.708 pazienti trattati con ebastina in vari studi clinici verso placebo, è risultato che le reazioni avverse più frequenti sono state mal di testa, bocca secca e sonnolenza.

Le reazioni avverse riportate dai bambini (n=460) negli studi clinici sono simili a quelle osservate negli adulti.

La tabella sottostante riporta le reazioni avverse riscontrate negli studi clinici e di post-marketing secondo la convenzione: molto comuni ( $\geq 1/10$ ), comuni (da  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), non comuni (da  $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), rare (da  $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ), molto rare ( $< 1/10.000$ ) e frequenza non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili):

| SOCs                         | Molto comune ( $\geq 1/10$ ) | Comune ( $\geq 1/100$ a $< 1/10$ ) | Raro ( $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$ ) | Frequenza non nota |
|------------------------------|------------------------------|------------------------------------|--|--------------------|
| Disturbi del sistema immuni- |                              |                                    | reazioni di ipersensibilità            |                    |

| SOCs   | Molto comune<br>(≥1/10) | Comune<br>(≥1/100 a<br><1/10) | Raro<br>( ≥1/10,000 a<br><1/1,000)  | Frequenza non nota |
|--|-------------------------|-------------------------------|---|--------------------|
| tario  |                         |                               | (come anafilassi e angioedema)  |                    |
| Disturbi psichiatrici  |                         |                               | nervosismo, insonnia  |                    |
| Patologie del sistema nervoso centrale                                   | mal di testa            | sonnolenza                    | vertigini, disestesia, ipoestesia, disgeusia  |                    |
| Patologie cardiache  |                         |                               | palpitazioni, tachicardia   |                    |
| Patologie gastrointestinali  |                         | bocca secca                   | vomito, dolore addominale, nausea, dispepsia  |                    |
| Patologie epatobiliari   |                         |                               | epatite, colestasi, anomalità nei test di funzionalità epatica (aumento di transaminasi, gamma-GT, fosfatasi alcalina e bilirubina) |                    |
| Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo                          |                         |                               | orticaria, rash, dermatite  |                    |
| Patologie dell'apparto riproduttivo e della mammella                     |                         |                               | disturbi mestruali  |                    |
| Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione |                         |                               | edema, astenia  |                    |
| Disturbi del metabolismo e della nutrizione                              |                         |                               |   | appetito aumentato |
| Esami diagnostici  |                         |                               |   | peso aumentato     |

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette.

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo "www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili".

#### **4.9 Sovradosaggio**

In studi condotti con alte dosi, fino a 100 mg somministrati una volta al giorno, non sono stati osservati segni o sintomi clinicamente significativi.

Non esiste un antidoto specifico per l'ebastina. Dovranno essere eventualmente effettuati una lavanda gastrica, un monitoraggio delle funzioni vitali, compreso un ECG, e un trattamento sintomatico.

## **5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: Antistaminici per uso sistemico  
Codice ATC: R06AX22

#### ***Risultati preclinici***

Ebastina produce una inibizione rapida e di lunga durata degli effetti indotti dall'istamina e possiede una forte affinità per i recettori H<sub>1</sub>. Dopo somministrazione orale né ebastina né i suoi metaboliti attraversano la barriera ematoencefalica. Questa caratteristica è in relazione con lo scarso effetto sedativo osservato negli studi sperimentali sull'azione dell'ebastina sul sistema nervoso centrale.

In vitro e in vivo è stato dimostrato che ebastina è un antagonista potente, di lunga durata e altamente selettivo dei recettori H<sub>1</sub> per l'istamina, privo di azioni indesiderate sul SNC e di effetti anticolinergici.

#### ***Risultati clinici***

I test edemigeni cutanei hanno evidenziato un effetto antistaminico statisticamente e clinicamente significativo che compare dopo 1 ora e della durata di oltre 48 ore.

Dopo sospensione della somministrazione di ebastina per un trattamento di 5 giorni, l'attività antistaminica persiste per più di 72 ore. Questa attività è correlata ai livelli plasmatici del principale metabolita acido attivo, carebastina.

Dopo somministrazioni ripetute, l'inibizione dei recettori periferici rimane a livelli costanti, senza tachifilassi. Questi risultati suggeriscono che ebastina a dosi di almeno 10 mg produce una inibizione dei recettori periferici H<sub>1</sub> per l'istamina, rapida, intensa e di lunga durata, compatibile con una monosomministrazione giornaliera.

La sedazione è stata studiata mediante test di farmaco-EEG, prestazioni cognitive, coordinazione visivo-motoria, e stime soggettive. Non c'è un aumento significativo di sedazione alle dosi raccomandate. Questi risultati concordano con quelli degli studi clinici in doppio cieco: l'incidenza della sedazione è risultata comparabile nei gruppi trattati con ebastina o con placebo.

Gli effetti a livello cardiaco di ebastina sono stati indagati in vari studi clinici.

Alle dosi raccomandate, non è stato osservato alcun effetto cardiaco, compreso il prolungamento dell'intervallo QT. In soggetti senza fattori di rischio aggiuntivi, a dosi ripetute fino a 100 mg al giorno o a dosi singole di 500 mg, un modesto incremento della frequenza cardiaca di pochi battiti al minuto ha determinato l'accorciamento dell'intervallo QT, ma nessuna modifica significativa del QTc.

L'orticaria cronica idiopatica è stata studiata come modello clinico per tutte le forme di orticaria perché, in tutte, la patofisiologia è simile indipendentemente dalla eziologia e perché, in prospettiva, è più facile reclutare pazienti cronici. Dal momento che il rilascio dell'istamina è un fattore causale in tutte le forme di orticaria, in conformità a quanto riportato nelle linee guida cliniche, si ritiene che ebastina sia efficace nel migliorare i sintomi in tutti i tipi di orticaria e non solo in quella cronica idiopatica.

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

Ebastina viene rapidamente assorbita e subisce un estensivo metabolismo di primo passaggio dopo somministrazione orale.

Ebastina è quasi totalmente trasformata nel suo metabolita acido farmacologicamente attivo, la carebastina.

Dopo dose singola di 10 mg per os, il picco plasmatico del metabolita si osserva dopo 2,6 - 4 ore e raggiunge livelli tra 80 e 100 ng/ml. L'emivita del metabolita acido è di 15 - 19 ore e il 66% del farmaco viene escreto nelle urine principalmente sotto forma di metaboliti coniugati. Dopo somministrazioni ripetute di 10 mg in unica somministrazione giornaliera, lo stato di equilibrio si raggiunge in 3 - 5 giorni con picchi plasmatici compresi tra 130 e 160 ng/ml.

Dopo una singola dose orale di 20 mg, si raggiungono i picchi plasmatici di ebastina (valore medio 2,8 ng/ml) in 1-3 ore. I picchi plasmatici del metabolita carebastina raggiungono un valore medio di 157 ng/ml.

Studi *in vitro* su microsomi epatici umani hanno mostrato che ebastina è metabolizzata in carebastina prevalentemente attraverso il sistema enzimatico CYP3A4. La somministrazione contemporanea di ebastina e di ketoconazolo o eritromicina (entrambi inibitori del CYP3A4) a volontari sani è stata associata a concentrazioni plasmatiche di ebastina e carebastina significativamente aumentate (vedere la sezione 4.5).

Sia ebastina che carebastina sono legate alle proteine per più del 97%.

In soggetti anziani non sono state osservate variazioni farmacocinetiche statisticamente significative in confronto ai giovani adulti volontari.

Nei pazienti con insufficienza renale l'emivita di eliminazione della carebastina è aumentata a 23 - 26 ore. Allo stesso modo nei pazienti con insufficienza epatica l'emivita è aumentata a 27 ore.

## 5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano effetti tossici significativi in base agli studi convenzionali di farmacologia di sicurezza, tossicità per somministrazioni ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno e tossicità riproduttiva.

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 6.1 Lista degli eccipienti

- *Nucleo*: **Lattosio**, Cellulosa microcristallina, Amido di mais pregelatinizzato, Croscarmellosa sodica, Magnesio stearato.
- *Rivestimento*: Ipromellosa, Macrogol 6000, Titanio biossido.

### 6.2 Incompatibilità

Nessuna conosciuta.

### 6.3 Validità

Clever 10 mg compresse rivestite con film: 3 anni

Clever 20 mg compresse rivestite con film: 3 anni.

Il periodo di validità indicato si riferisce al prodotto in confezionamento integro, correttamente conservato.

### 6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

**Clever 10 mg compresse rivestite con film**

Proteggere dalla luce.

Conservare a una temperatura non superiore ai 30° C

**Clever 20 mg compresse rivestite con film**

Conservare a una temperatura non superiore ai 30° C

**6.5 Natura e contenuto del contenitore**

**Clever 10 mg compresse rivestite con film**

Blister PVC/Alluminio.

Confezione di 5, 10, 15, 20, 30 compresse da 10 mg -

**Clever 20 mg compresse rivestite con film**

Blister PVC/Alluminio.

Confezione di 5, 10, 15, 20, 30 compresse da 20 mg -

**6.6 Istruzioni per l'uso e la manipolazione**

Nessuna istruzione particolare.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

**7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

ALMIRALL SA, Ronda General Mitre 151 - 08022 Barcellona, Spagna

**8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

CLEVER 10 mg compresse rivestite con film, 5 compresse - AIC N° 029353048

CLEVER 10 mg compresse rivestite con film, 10 compresse - AIC N° 029353051

CLEVER 10 mg compresse rivestite con film, 15 compresse - AIC N° 029353063

CLEVER 10 mg compresse rivestite con film, 20 compresse - AIC N° 029353075

CLEVER 10 mg compresse rivestite con film, 30 compresse - AIC N° 029353012

CLEVER 20 mg compresse rivestite con film, 5 compresse - AIC N° 029353087

CLEVER 20 mg compresse rivestite con film, 10 compresse - AIC N° 029353099

CLEVER 20 mg compresse rivestite con film, 15 compresse - AIC N° 029353101

CLEVER 20 mg compresse rivestite con film, 20 compresse - AIC N° 029353024

CLEVER 20 mg compresse rivestite con film, 30 compresse - AIC N° 029353036

**9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELLA AUTORIZZAZIONE**

CLEVER 10 mg compresse rivestite con film: 21/12/2001 - Rinnovo 20/12/2006

CLEVER 20 mg compresse rivestite con film: 16/06/2003 - Rinnovo 20/12/2006

**10. DATA DI (PARZIALE) REVISIONE DEL TESTO:**

## **RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

CLEVER 1 mg/ml sciroppo

### **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

1 ml di sciroppo contiene:

Principio attivo: Ebastina 1 mg

Eccipienti con effetto conosciuto:

|   |        |
|---|--------|
| olio di ricino poliossidrilato idrogenato | 10 mg  |
| sodiometil p-idrossibenzoato              | 1,2 mg |
| sodiopropil p-idrossibenzoato             | 0,3 mg |
| sorbitolo liquido                         | 0,1 g  |

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere sezione 6.1

### **3. FORMA FARMACEUTICA**

Sciroppo.

### **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

#### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

Ebastina è indicata nel trattamento sintomatico di riniti allergiche (stagionali o perenni) associate o meno a congiuntiviti allergiche, orticaria.

#### **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

**Adulti e bambini oltre i 12 anni**

**Riniti allergiche:** a dosi di 10 mg una volta al giorno, ebastina è efficace nell'alleviare i sintomi delle riniti allergiche; nei pazienti con sintomi più gravi, comprese le riniti allergiche perenni, una dose unica di 20 mg una volta al giorno, può essere di maggiore beneficio.

**Orticaria:** la dose è di 10 mg una volta al giorno.

#### **Popolazioni particolari**

Nei pazienti con insufficienza epatica di grado lieve o moderato si consiglia di non superare il dosaggio giornaliero di 10 mg.

#### **Popolazione pediatrica**

Nei bambini di età compresa tra 6 e 11 anni, si raccomanda una dose da 5 ml (5 mg) una volta al giorno.

La sicurezza e l'efficacia nei bambini di età inferiore a 2 anni non è stata studiata, mentre sono disponibili solo dati limitati per i bambini da 2 a 5 anni.

Ebastina può essere assunta durante o lontano dai pasti.

## **Modo di somministrazione**

Inserire il dosatore siringa nel flacone e aspirare la soluzione fino alla dose indicata. Lo sciroppo può essere somministrato direttamente o mescolato con acqua.

Ebastina può essere assunta durante o lontano dai pasti.

### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

Insufficienza epatica grave.

Bambini di età inferiore a 6 anni.

Generalmente controindicato in gravidanza e durante l'allattamento (vedere sezione 4.6).

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

Usare cautela nell'utilizzo di ebastina nei pazienti in cui sia noto un rischio cardiaco, come quelli con sindrome dell'intervallo QT prolungato, ipopotassiemia, in trattamento con farmaci che inducono un incremento dell'intervallo QT. Poiché vi è una interazione farmacocinetica con medicinali che interagiscono con il sistema enzimatico CYP3A4 usare cautela nel prescrivere ebastina in associazione con antimicotici azolici, tipo ketokonazolo e itraconazolo, o antibiotici macrolidi, tipo eritromicina (vedere sezione 4.5). Dato che ci sono interazioni farmacocinetiche con gli agenti antitubercolotici tipo rifampicina (vedere sezione 4.5), prestare attenzione nel prescrivere ebastina con farmaci appartenenti a questo gruppo.

Ebastina deve essere utilizzata con cautela nei pazienti con insufficienza renale o con insufficienza epatica di grado lieve o moderato (vedere sezioni 4.2 e 5.2).

Questo medicinale contiene 70 mg di sorbitolo per ogni ml: i pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio non devono assumere questo medicinale.

Clever sciroppo contiene anche metile p-idrossibenzoato e propile p-idrossibenzoato che possono causare reazioni allergiche (anche di tipo ritardato) e olio di ricino poliossidrilato idrogenato che può causare disturbi gastrici e diarrea.

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per 10 ml (la massima dose giornaliera di soluzione), cioè è essenzialmente 'senza sodio'.

### **4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione**

Sono state valutate le interazioni dell'ebastina in associazione con ketoconazolo o eritromicina (entrambi noti per l'effetto di prolungamento dell'intervallo QTc dell'elettrocardiogramma). Con queste associazioni, sono state osservate delle interazioni risultanti in un aumento dei livelli plasmatici di ebastina ma in un prolungamento di soli 10 msec circa dell'intervallo QTc maggiore di quello che si riscontra con ketoconazolo o eritromicina da soli. Interazioni farmacocinetiche sono state osservate quando ebastina è

assunta in concomitanza con rifampicina; queste interazioni possono determinare concentrazioni plasmatiche più basse e riduzione degli effetti antistaminici.

Non sono state riportate interazioni di ebastina con teofillina, warfarina, cimetidina, diazepam o alcool.

Quando si somministra ebastina con il cibo, si osserva un aumento dei livelli plasmatici e dell'AUC del principale metabolita acido attivo dell'ebastina da 1,5 a 2 volte. Questo aumento non altera il valore di T<sub>max</sub>. L'assunzione di ebastina con il cibo non interferisce con il suo effetto clinico.

#### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

##### Fertilità

Non sono disponibili dati sulla fertilità nell'uomo.

##### Gravidanza

Sono disponibili solo pochi dati sull'uso di ebastina in donne in gravidanza. Studi nell'animale non indicano effetti dannosi diretti o indiretti sulla tossicità nella riproduzione. Come misura precauzionale, evitare l'uso di ebastina durante la gravidanza.

##### Allattamento

Non è noto se ebastina viene escreta nel latte umano. L'elevato legame di ebastina e del suo principale metabolita carebastina con le proteine (> 97%) suggerisce che non ci dovrebbe essere escrezione del farmaco nel latte umano. Come misura precauzionale, evitare l'uso di ebastina durante l'allattamento.

#### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Nell'uomo sono state ampiamente studiate le funzioni psicomotorie e non è stato rilevato alcun effetto.

Ebastina alle dosi terapeutiche raccomandate non influenza la capacità di guida e di uso di macchinari.

Tuttavia nei pazienti sensibili che reagiscono in maniera inusuale a ebastina, è meglio valutare le singole reazioni prima che il paziente si ponga alla guida o usi macchinari: possono manifestarsi sonnolenza o vertigini (vedere sezione 4.8).

#### **4.8 Effetti indesiderati**

Dall'analisi dei dati su 5.708 pazienti trattati con ebastina in vari studi clinici verso placebo, è risultato che le reazioni avverse più frequenti sono state mal di testa, bocca secca e sonnolenza.

Le reazioni avverse riportate dai bambini (n=460) negli studi clinici sono simili a quelle osservate negli adulti.

La tabella sottostante riporta le reazioni avverse riscontrate negli studi clinici e di post-marketing secondo la convenzione: molto comuni ( $\geq 1/10$ ), comuni (da  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), non comuni (da  $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), rare (da  $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ), molto rare ( $< 1/10.000$ ) e frequenza non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili):

| SOCs   | Molto comune (≥1/10) | Comune (≥1/100 a <1/10) | Raro (≥1/10,000 a <1/1,000)  | Frequenza non nota |
|--|----------------------|-------------------------|--|--------------------|
| Disturbi del sistema immunitario   |                      |                         | reazioni di ipersensibilità (come anafilassi e angioedema)   |                    |
| Disturbi psichiatrici  |                      |                         | nervosismo, insonnia   |                    |
| Patologie del sistema nervoso centrale                                   | mal di testa         | sonnolenza              | vertigini, disestesia, ipoestesia, disgeusia   |                    |
| Patologie cardiache  |                      |                         | palpitazioni, tachicardia  |                    |
| Patologie gastrointestinali  |                      | bocca secca             | vomito, dolore addominale, nausea, dispepsia   |                    |
| Patologie epatobiliari   |                      |                         | epatite, colestasi, anomalie nei test di funzionalità epatica (aumento di transaminasi, gamma-GT, fosfatasi alcalina e bilirubina) |                    |
| Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo                          |                      |                         | orticaria, rash, dermatite   |                    |
| Patologie dell'apparto riproduttivo e della mammella                     |                      |                         | disturbi mestruali   |                    |
| Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione |                      |                         | edema, astenia   |                    |
| Disturbi del metabolismo e della nutrizione                              |                      |                         |  | appetito aumentato |
| Esami diagnostici  |                      |                         |  | peso aumentato     |

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette.

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo "www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili".

#### **4.9 Sovradosaggio**

In studi condotti con alte dosi, fino a 100 mg somministrati una volta al giorno, non sono stati osservati segni o sintomi clinicamente evidenti.

Non esiste un antidoto specifico per l'ebastina. Dovranno essere eventualmente effettuati una lavanda gastrica, un monitoraggio delle funzioni vitali, compreso un ECG, e un trattamento sintomatico.

## 5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antistaminici per uso sistemico  
Codice ATC: R06AX22

#### *Risultati preclinici*

Ebastina produce una inibizione rapida e di lunga durata degli effetti indotti dall'istamina e possiede una forte affinità per i recettori H<sub>1</sub>. Dopo somministrazione orale né l'ebastina né i suoi metaboliti attraversano la barriera ematoencefalica. Questa caratteristica è in relazione con lo scarso effetto sedativo osservato negli studi sperimentali sull'azione dell'ebastina sul sistema nervoso centrale.

In vitro e in vivo è stato dimostrato che ebastina è un antagonista potente, di lunga durata e altamente selettivo dei recettori H<sub>1</sub> per l'istamina, privo di azioni indesiderate sul SNC e di effetti anticolinergici.

#### *Risultati clinici*

I tests edemigeni cutanei hanno evidenziato un effetto anti-istaminico statisticamente e clinicamente significativo che compare dopo 1 ora e della durata di oltre 48 ore.

Dopo sospensione della somministrazione di ebastina per un trattamento di 5 giorni, l'attività anti-istaminica persiste per più di 72 ore. Questa attività è correlata ai livelli plasmatici del principale metabolita acido attivo carebastina.

Dopo somministrazioni ripetute, l'inibizione dei recettori periferici rimane a livelli costanti, senza tachifilassi. Questi risultati suggeriscono che ebastina a dosi di almeno 10 mg produce una inibizione dei recettori periferici H<sub>1</sub> per l'istamina, rapida, intensa e di lunga durata, compatibile con una monosomministrazione giornaliera.

La sedazione è stata studiata mediante test di farmaco-EEG, prestazioni cognitive, coordinazione visivo-motoria, e stime soggettive. Non c'è un aumento significativo di sedazione alle dosi raccomandate. Questi risultati concordano con quelli degli studi clinici in doppio cieco: l'incidenza della sedazione è risultata comparabile nei gruppi trattati con ebastina o con placebo.

Gli effetti cardiaci di ebastina sono stati indagati in vari studi clinici. Non sono stati osservati effetti cardiaci significativi a dosi fino a 100 mg al giorno (5 volte la dose giornaliera raccomandata).

Alle dosi raccomandate, non è stato osservato nessun effetto cardiaco, compreso il prolungamento dell'intervallo QT.

Alla dose di 60 mg al giorno, l'ebastina non ha avuto nessun effetto sugli intervalli QTc e, a 100 mg al giorno, si è rilevato un prolungamento statisticamente significativo di 10 msec (2,7%) che non era clinicamente rilevante.

L'orticaria è stata studiata come modello clinico per tutte le forme di orticaria perché, in tutte, la patofisiologia è simile indipendentemente dalla eziologia e perché, in prospettiva, è più facile reclutare pazienti cronici. Dal momento che il rilascio dell'istamina è un fattore causale in tutte le forme di orticaria, in

conformità a quanto riportato nelle linee guida cliniche, si ritiene che ebastina sia efficace nel portare sollievo sintomatologico in tutti i tipi di orticaria e non solo in quella cronica idiopatica.

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

Ebastina viene rapidamente assorbita e subisce un estensivo metabolismo di primo passaggio dopo somministrazione orale.

Ebastina è quasi totalmente trasformata nel suo metabolita acido farmacologicamente attivo, la carebastina.

Dopo dose singola di 10 mg per os, il picco plasmatico del metabolita si osserva dopo 2,6 - 4 ore e raggiunge livelli tra 80 e 100 ng/ml. L'emivita del metabolita acido è di 15 - 19 ore e il 66% del farmaco viene escreto nelle urine principalmente sotto forma di metaboliti coniugati. Dopo somministrazioni ripetute di 10 mg in unica somministrazione giornaliera, lo stato di equilibrio si raggiunge in 3 - 5 giorni con picchi plasmatici compresi tra 130 e 160 ng/ml.

Dopo una singola dose orale di 20 mg, si raggiungono i picchi plasmatici di ebastina (valore medio 2,8 ng/ml) in 1-3 ore. I picchi plasmatici del metabolita carebastina raggiungono un valore medio di 157 ng/ml.

Studi *in vitro* su microsomi epatici umani hanno mostrato che ebastina è metabolizzata in carebastina prevalentemente attraverso il sistema enzimatico CYP3A4. La somministrazione contemporanea di ebastina e di ketoconazolo o eritromicina (entrambi inibitori del CYP3A4) a volontari sani è stata associata a concentrazioni plasmatiche di ebastina e carebastina significativamente aumentate, specialmente con ketoconazolo (vedere sezione 4.5).

Sia ebastina che carebastina sono legate alle proteine per più del 97%.

In soggetti anziani non sono state osservate variazioni farmacocinetiche statisticamente significative in confronto ai giovani adulti volontari.

Nei pazienti con insufficienza renale l'emivita di eliminazione della carebastina è aumentata a 23 - 26 ore. Allo stesso modo nei pazienti con insufficienza epatica l'emivita è aumentata a 27 ore.

## **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

I dati preclinici non rivelano effetti tossici significativi in base agli studi convenzionali di farmacologia di sicurezza, tossicità per somministrazioni ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno e tossicità riproduttiva.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Glicerolo (E422), Sorbitolo liquido (E420), Olio di ricino poliossidrilato idrogenato, Acido lattico (E270), Sodio metil p-idrossibenzoato (E219), Neoesperidina diidrocalcione (E959), Sodio propil p-idrossibenzoato (E217), Anetolo, Polidimetilsilossano, Sodio idrossido, Acqua depurata.

### **6.2 Incompatibilità**

Nessuna conosciuta.

### **6.3 Periodo di validità**

2 anni.

Il periodo di validità indicato si riferisce al prodotto in confezionamento integro, correttamente conservato.

Non utilizzare dopo 30 giorni dalla data della prima apertura.

- 6.4** **Speciali precauzioni per la conservazione**  
Conservare il prodotto nella confezione originale per tenerlo al riparo dalla luce.
- 6.5** **Natura e contenuto del contenitore**  
Flacone da 120 ml con dosatore siringa da 5 ml per somministrazione orale
- 6.6** **Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**  
Inserire il dosatore siringa nel flacone e aspirare la soluzione fino alla dose indicata. Lo sciroppo può essere somministrato direttamente o mescolato con acqua.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

- 7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**  
ALMIRALL SA, Ronda General Mitre 151 - 08022 Barcellona, Spagna
- 8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**  
CLEVER 1 mg/ml sciroppo, flacone da 120 ml - AIC N° 029353113
- 9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**  
5 gennaio 2007/ 20 dicembre 2006
- 10. DATA DI (PARZIALE) REVISIONE DEL TESTO:**