



Ebastel

Bula para profissional da saúde

Solução oral - 1 mg/mL

Comprimido revestido - 10 mg

EBASTEL[®]
ebastina**Comprimido revestido**
Solução Oral

FORMAS FARMACÊUTICAS E APRESENTAÇÕES

Comprimidos revestidos

Embalagens com 10 comprimidos revestidos contendo 10 mg de ebastina.

Solução Oral

Embalagem com frasco de vidro de 60 mL contendo 1 mg/mL de ebastina.

USO ORAL**Comprimido****USO ADULTO E USO PEDIÁTRICO ACIMA DE 12 ANOS****Solução Oral****USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 2 ANOS****Composição:****Ebastel[®] comprimidos**

Cada comprimido revestido contém:

ebastina10 mg

Excipientes q.s.p1 comprimido

Excipientes: celulose microcristalina, amido, lactose monoidratada, croscarmellose sódica, estearato de magnésio, hipromelose, macrogol e dióxido de titânio.

Ebastel[®] solução oral

Cada mL de

solução oral

contém:

ebastina1,0 mg

Excipientes q.s.p1,0 mL

Excipientes: ácido láctico, glicerina polietilenoglicol oxiestearato, neohesperidina, anetol, metilparabeno, propilparabeno, glicerol, sorbitol dimetilpolixiloxana, hidróxido de sódio, água .

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Ebastel[®] (ebastina) é indicado para o tratamento sintomático da rinite alérgica intermitente e da rinite alérgica persistente, associadas, ou não à conjuntivite alérgica. Ebastel[®] (ebastina) também está indicado no tratamento da urticária idiopática.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

- Rinite alérgica intermitente

Em um estudo duplo-cego, placebo-controlado, randomizado e de grupos paralelos, 565 pacientes com rinite alérgica intermitente, entre 12 e 70 anos de idade, receberam ebastina nas doses de 10 e 20 mg, loratadina, na dose de 10 mg, ou placebo uma vez ao dia durante quatro semanas. Os pacientes registraram os escores para rinorreia, congestão nasal [outras anormalidades da respiração], espirros, prurido e sintomas oculares pela manhã e à noite. A ebastina na dose de 20 mg promoveu reduções significativamente maiores que a loratadina em relação ao basal ao longo de todo o período de tratamento no escore total de sintomas diários (42,5% vs 36,3%) e matinais (40,3% vs 31,3%), além de reduções significativamente superiores nos itens individuais: rinorreia, congestão nasal e espirro ($p < 0,05$). Os efeitos da ebastina na dose de 10 mg foram semelhantes aos efeitos da loratadina 10 mg e superiores aos efeitos do placebo¹. Resultados semelhantes foram obtidos por Hampel Jr e cols, que em um estudo duplo-cego randomizado de 4 semanas (N=749), compararam ebastina 20 mg, ebastina 10 mg, loratadina 10 mg e placebo. A dose de 20 mg foi superior à loratadina e ao placebo na redução dos escores de sintomas diários e matinais, e a ebastina 10 mg foi superior à loratadina e ao placebo na redução dos sintomas matinais de rinite. Outro estudo duplo-cego (N= 343), que comparou doses diárias de cetirizina 10 mg, ebastina 10 mg e ebastina 20 mg, mostrou que os três tratamentos foram eficazes no controle dos sintomas de rinite, sendo que a ebastina na dose de 20 mg foi mais eficaz que a de 10 mg em casos com sintomatologia mais intensa. A eficácia da ebastina também foi demonstrada em crianças, com rinite alérgica intermitente, em um estudo duplo-cego de duração de três semanas no qual 173 crianças entre seis e 11 anos de idade apresentaram melhora significativamente maior no escore global de sintomas de alergia, com a ebastina na dose de 5 mg ao dia em relação ao placebo ($p = 0,049$)².

- **Rinite alérgica persistente**

Dois estudos em pacientes com rinite alérgica persistente compararam a ebastina na dose de 20 mg com o placebo em pacientes, com idade superior a 12 anos de idade. Nesses estudos, os pacientes apresentavam um escore total de sintomas de rinite (rinorreia, espirros e prurido nasal) mínimo de 32 de possíveis 63 pontos ao longo do período de rastreamento de três dias mais a manhã do dia basal, bem como um teste de pele positivo para um alérgeno e um esfregaço nasal, para eosinófilos positivos. No primeiro estudo, no qual 223 pacientes foram incluídos na análise de eficácia, a redução média no escore total de sintomas, em relação ao basal, foi de -2,39, -2,23 e -1,65 para ebastina 10 mg duas vezes ao dia, ebastina 20 mg uma vez ao dia e placebo, respectivamente. Ambos os esquemas posológicos tiveram eficácia superior ao placebo ao final de 3 semanas. No segundo estudo, no qual 194 pacientes foram considerados na análise de eficácia, a ebastina 20 mg reduziu significativamente os sintomas de rinite em relação ao placebo: as alterações médias ajustadas no "Perennial Index" foram -2,06 e -1,51 para ebastina 20 mg e placebo, respectivamente ($p = 0,024$)³. Um estudo multicêntrico, randomizado (N=317), com duração de 4 semanas, demonstrou a eficácia da ebastina no tratamento da rinite alérgica persistente, nas doses de 10 e 20 mg, sendo ambas igualmente eficazes e superiores à loratadina 10 mg na redução do "Perennial Index", com alterações médias de -2,02 para ebastina 10mg ($p < 0,05$ vs loratadina), -2,12 para ebastina 20 mg ($p < 0,01$ vs loratadina) e -1,50 para loratadina 10 mg.

- **Urticária idiopática**

A eficácia da ebastina em pacientes com urticária idiopática foi avaliada em dois estudos randomizados, duplo-cegos, controlados. Em um estudo duplo-cego que incluiu 204 pacientes, com duração de 2 semanas, Peyri e cols. demonstraram que ebastina na dose de 10 mg reduziu significativamente o prurido, o número e o tamanho das pápulas em comparação ao placebo. A eficácia global considerada pelos pacientes e médicos como boa/moderada foi significativamente maior com ebastina que com placebo (80–83% vs 51–55%) ($p < 0,001$). No segundo estudo (N=211), com 12 semanas de duração, a eficácia da ebastina 10 mg foi semelhante à da terbinafina na dose de 60 mg administrada duas vezes ao dia, no alívio dos sintomas e na avaliação global do médico e do paciente e ambos os medicamentos foram superiores ao placebo⁴.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica A ebastina determina inibição rápida e de longa duração dos efeitos induzidos pela histamina, além de possuir forte afinidade pelos receptores H1. A ebastina e seus metabólitos não atravessam a barreira hematoencefálica após administração por via oral, o que explica o pequeno efeito sedativo encontrado nos estudos que avaliaram os efeitos da ebastina sobre o sistema nervoso central (SNC). Dados *in vitro* e *in vivo* demonstram que a ebastina exerce potente antagonismo dos receptores H1, de longa duração e altamente seletivo, não apresentando efeitos sobre o SNC, ou efeitos anticolinérgicos. Dados *in vitro* mostraram que a ebastina inibe a liberação de prostaglandinas e leucotrienos induzida por IgE, bem como a liberação de fator

estimulador de colônias de macrófagos e granulócitos (GM-CSF). A ebastina reduz também a liberação de GM-CSF e de eosinófilos nas secreções nasais.

Estudos relatados de indução de pápula por histamina mostraram que a ebastina apresenta efeito anti-histamínico estatística e clinicamente significativa, com início de ação após uma hora da administração por via oral e com duração de 48 horas. Observou-se também que, com a interrupção da administração da ebastina após tratamento durante cinco dias, a atividade anti-histamínica persiste por mais do que 72 horas. Esta atividade é devida aos níveis plasmáticos do principal metabólito ácido ativo, a carebastina. Após administrações repetidas, a inibição dos receptores periféricos permanece em nível constante, sem taquifilaxia. Estes resultados sugerem que a administração da dose diária mínima de 10 mg de ebastina produz inibição rápida, intensa e de longa duração dos receptores histamínicos H1 periféricos.

Em estudos nos quais a sedação foi avaliada por meio de, eletroencefalograma, desempenho cognitivo, testes de coordenação visual-motora e estimativas subjetivas, não houve aumento significativo da sedação na dose recomendada. Estes dados são compatíveis com os resultados dos estudos clínicos duplo-cegos nos quais a incidência de sedação com ebastina mostrou-se comparável ao placebo.

Nos estudos clínicos realizados em adultos e crianças não se observaram efeitos cardíacos causados pela administração de ebastina nas doses recomendadas, incluindo prolongamento do intervalo QT.

Com a administração da dose de 60 mg/dia de ebastina, não se observou efeito sobre o intervalo QT. Com a administração da dose de 100 mg/dia, observou-se um aumento estatisticamente significativo de 10 mseg (2,7%), que não foi contudo, clinicamente significativo. Após a administração de dose diária de 15 mg de ebastina em crianças com idade entre seis e 11 anos, durante 6 dias, não foram observadas diferenças no intervalo QT médio, entre os grupos tratados com ebastina, ou placebo, no primeiro e sexto dias do tratamento.

Farmacocinética

Após administração por via oral, a ebastina é rapidamente absorvida, sofrendo extenso metabolismo de primeira passagem. A ebastina é quase completamente convertida a seu metabólito ácido farmacologicamente ativo, a carebastina.

Após a administração de dose única de 10 mg de ebastina, as concentrações plasmáticas máximas de 80 a 100 ng/mL do metabólito ocorrem dentro de 2,6 a 4 horas. A meia-vida do metabólito ácido é de 15-19 horas, sendo que 66% do fármaco é excretado na urina, principalmente na forma de metabólito conjugado. Após administrações repetidas de 10 mg de ebastina, uma vez ao dia, o estado de equilíbrio é atingido em três a cinco dias, com concentrações plasmáticas máximas, variando entre 130 a 160 ng/mL.

Os parâmetros farmacocinéticos da carebastina se mostraram linear e dose independentes após a administração de 5 e 10 mg de ebastina na forma de **solução oral** com obtenção de concentrações plasmáticas máximas de 108 e 209 ng/mL de carebastina dentro de 2,8 e 3,4 horas, respectivamente. A meia-vida de eliminação da carebastina variou entre 10 e 14 horas.

Os estudos *in vitro* com microsomas hepáticos humanos mostraram que a ebastina é metabolizada em desalquilebastina via CYP3A4 e em hidroxiebastina via CYP2J2, sendo esta última convertida em carebastina por carboxilação, via CYP3A4 e CYP2J2. A administração simultânea de ebastina com cetoconazol, itraconazol ou eritromicina (ambos inibidores da CYP3A4) em voluntários sadios foi associada ao aumento significativo das concentrações plasmáticas de ebastina e carebastina. O aumento do nível sérico de carebastina associado ao uso de itraconazol não é suficiente para potencializar o efeito clínico anti-histamínico. A administração da ebastina com rifampicina em voluntários sadios diminuiu os níveis de ebastina e carebastina. (vide “INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS”).

A ligação às proteínas plasmáticas, tanto da ebastina, quanto da carebastina é alta, > 95%.

Não foram observadas alterações estatisticamente significantes da farmacocinética da ebastina em idosos, em comparação à farmacocinética, em voluntários adultos jovens.

A administração de ebastina com alimentos não modifica seus efeitos. A ebastina não apresenta interação com o álcool.

A meia-vida de eliminação da carebastina aumentou para 23 – 26 horas e 27 horas, respectivamente, em pacientes com insuficiência renal e em pacientes com insuficiência hepática.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Ebastel® (ebastina) é contraindicado para pacientes com hipersensibilidade conhecida à ebastina, ou aos demais componentes da formulação.

Este medicamento é contraindicado para pacientes com insuficiência hepática grave.

Este medicamento é contraindicado para menores de 2 anos.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Ebastel[®] (ebastina) não deve ser administrado em caso de reação anafilática que necessite de atenção urgente, já que o efeito terapêutico aparece 1 a 3 horas após a administração.

Ebastel[®] (ebastina) não deve ser administrado em crianças menores de 2 anos de idade, pois a segurança não foi estabelecida nesta faixa etária.

Como acontece com outros anti-histamínicos, deve-se ter cautela quando do uso de Ebastel[®] (ebastina) em pacientes com síndrome do intervalo QT longo (resultados anormais de estudos da função cardiovascular, eletrocardiograma anormal), hipopotassemia, tratamento com qualquer medicamento que provoque aumento do intervalo QT, ou inibição dos sistemas enzimáticos CYP3A4, tais como antifúngicos azóis e antibióticos macrolídeos (vide “interações medicamentosas”).

Ebastel[®] (ebastina) deve ser utilizado com cautela em pacientes com insuficiência renal ou hepática de intensidade leve a moderada (vide “posologia” e “propriedades farmacocinéticas”).

Efeitos sobre a habilidade para dirigir e operar máquinas

A função psicomotora foi extensivamente estudada em humanos, sendo que não foram encontrados efeitos nas doses terapêuticas recomendadas. Um estudo realizado para avaliar a habilidade para dirigir indicou que a ebastina não provoca prejuízo da capacidade para dirigir, mesmo na dose de 30 mg. Com base nestes resultados, a administração de ebastina nas doses terapêuticas recomendadas não afeta a habilidade para dirigir, ou operar máquinas.

Categoria de risco na gravidez: C

A segurança da administração de ebastina durante a gravidez humana ainda não foi estabelecida. Estudos em ratos e camundongos não indicaram qualquer efeito nocivo direto, ou indireto sobre o desenvolvimento embrionário, ou fetal, durante a gestação, ou desenvolvimento peri e pós-natal. Não foram identificados efeitos teratogênicos em animais; porém, não existem estudos bem-controlados em mulheres grávidas e estudos reprodutivos nem sempre são demonstrativos da resposta humana. Portanto, a ebastina só deve ser utilizada durante a gravidez, em caso de necessidade evidente.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Lactação

Não se conhece a respeito da excreção da ebastina no leite materno; portanto, Ebastel[®] (ebastina) não deve ser utilizado por mulheres que estejam amamentando.

Este medicamento contém LACTOSE.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

A ebastina pode potencializar o efeito de outros anti-histamínicos.

Foram observadas interações farmacocinéticas e farmacodinâmicas com as associações ebastina e cetozanazol, ou eritromicina (ambos conhecidos por prolongar o intervalo QT), relatando-se um aumento de 18-19 mseg (4,7 - 5%) no intervalo QT. O itraconazol pode aumentar os níveis séricos de ebastina e carebastina, enquanto a rifampicina pode diminuir os níveis de ebastina e carebastina, bem como interferir no resultado de testes alérgicos cutâneos.

A ebastina não apresenta interação com teofilina, varfarina, cimetidina, diazepam, ou álcool.

Interferência em exames laboratoriais

A ebastina pode interferir no resultado de testes alérgicos cutâneos, sendo prudente não realizá-los no período de cinco a sete dias após a suspensão do tratamento.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Ebastel[®] (ebastina) comprimidos deve ser mantido em sua embalagem original, conservado em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C), protegido da luz e umidade.

Ebastel[®] (ebastina) **solução oral** deve ser mantido em sua embalagem original, conservado em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C), protegido da luz.

Desde que observados os devidos cuidados de conservação, o prazo de validade do produto é de 24 meses, contados a partir da data de fabricação impressa em sua embalagem externa.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Ebastel[®] (ebastina) é um comprimido circular revestido, biconvexo, sem Branco.

Ebastel[®] (ebastina) líquido límpido, incolor, isento de sedimentação

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**Posologia**

Ebastel[®] (ebastina) comprimido revestido:

Adultos e crianças maiores de 12 anos:

Rinite alérgica: um comprimido de 10 mg, administrado uma vez ao dia, é eficaz no alívio dos sintomas da rinite alérgica. Em pacientes com sintomas mais intensos, incluindo rinite alérgica intermitente, a dose de 20 mg (dois comprimidos de 10 mg) administrada uma vez ao dia promove maior alívio dos sintomas.

Urticária idiopática: um comprimido de 10 mg, administrado uma vez ao dia.

Ebastel[®] (ebastina) solução oral:

Crianças com idade entre 2 e 5 anos:

2,5 mL de **solução oral** (correspondente a 2,5 mg de ebastina) administrados uma vez ao dia.

Crianças com idade entre 6 a 11 anos:

5 mL de **solução oral** (correspondente a 5 mg de ebastina) administrados uma vez ao dia.

Crianças acima de 12 anos e adultos:

10 mL de **solução oral** (correspondente a 10 mg de ebastina) administrados uma vez ao dia.

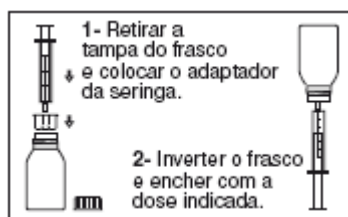
A duração do tratamento deve ser determinada pelo médico que prescreveu Ebastel[®] (ebastina).

Populações especiais:

Em pacientes com insuficiência hepática leve a moderada, não se deve exceder a dose de 10 mg.

Ebastel[®] **solução oral** (ebastina) vem acompanhado de uma seringa graduada e de um adaptador. Deve-se acoplar este adaptador à boca do frasco, antes de administrar o produto. A função deste adaptador é permitir que o paciente consiga retirar, com o auxílio da seringa graduada, a quantidade exata de **solução oral** a ser administrada mesmo quando o conteúdo do frasco estiver no final.

Ebastel[®] **solução oral** (ebastina) deve ser administrado, por via oral, com o auxílio da seringa graduada que acompanha o medicamento. Veja figura explicativa a seguir:



Ebastel® (ebastina) comprimido revestido não deve ser partido ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Os eventos adversos da ebastina são apresentados em ordem de frequência decrescente a seguir:

Comuns (frequentes) > 1/100 e < 1/10 (> 1% e < 10%): cefaleia, tontura e boca seca.

Incomuns (infrequentes), > 1/1.000 e < 1/100 (> 0,1% e < 1%): dor abdominal, dispepsia, epistaxe, rinite, sinusite, náusea, insônia, faringite, astenia.

Muito raros, < 1/10.000 (< 0,01%): taquicardia, sonolência, nervosismo, urticária.

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Em estudos realizados com a administração diária de doses < 100 mg, não foram observados sinais ou sintomas significantes. Não existe antídoto específico para a ebastina. Em caso de superdosagem, deve-se realizar lavagem gástrica, monitorização das funções vitais, incluindo eletrocardiograma e tratamento dos sintomas observados.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

MS - 1.0043.0760

Farm. Resp.: Dra. Sônia Albano Badaró - CRF-SP 19.258

Marca registrada sob licença de:

ALMIRALL S.A.

Barcelona – Espanha

Registrado por:

EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A.

Av. Vereador José Diniz, 3.465 - São Paulo - SP

CNPJ: 61.190.096/0001-92

Indústria Brasileira

Solução Oral:

Fabricado por:

EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A.

Rod. Pres. Castelo Branco, km 35,6 – Itapevi –SP

LOGO CENTRAL DE ATENDIMENTO EUROFARMA COM TEL 0800 704 3876.

Venda sob prescrição médica.

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em (dia/mês/ano).



Referências bibliográficas

¹ Ratner PH, Lim JC, Georges GC, and the Ebastine Study Group. Comparison of once-daily ebastine 20 mg, ebastine 10 mg, loratadine 10 mg, and placebo in the treatment of seasonal allergic rhinitis. *Allergy Clin Immunol* 2000;105:1101-7.

² Ostrom N, Welch M, Morris R, et al. Evaluation of ebastine (Eba), a new non-sedating antihistamine in children with seasonal allergic rhinitis (SAR) [abstract no. 261586]. *J Allergy Clin Immunol* 1994; 93 (1 Pt 2): 163 APUD Hurst M & Spencer CM. Ebastine, An Update of its Use in Allergic Disorders. *Drugs* 2000; 59: 981-1006.

³ Luria X. Comparative Clinical Studies with Ebastine. Efficacy and Tolerability. *Drug Safety* 1999; 21 Suppl. 1: 63-7.

⁴ Sastre J. Ebastine in allergic rhinitis and chronic idiopathic urticaria. *Allergy* 2008; 63 (89): 1–20.