1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Estivan 10 mg filmomhulde tabletten
Estivan 20 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet Estivan 10 mg bevat 10 mg ebastine.
Elke tablet Estivan 20 mg bevat 20 mg ebastine.

Hulpstof(fen) met bekend effect:
Elke tablet Estivan 10 mg bevat 88,5 mg lactose monohydraat.
Elke tablet Estivan 20 mg bevat 177 mg lactose monohydraat

Voor de volledige lijst van hulpstoffen zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tabletten.
Witte filmomhulde tabletten, rond van vorm.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Filmomhulde tabletten van 10 mg
Symptomatische behandeling van

- seizoensgebonden allergische rhinitis, al dan niet geassocieerd met allergische conjunctivitis
- urticaria.

Filmomhulde tabletten van 20 mg
Symptomatische behandeling van ernstige vormen van seizoensgebonden allergische rhinitis, al dan niet geassocieerd met allergische conjunctivitis

4.2 Dosering en wijze van toediening

Oraal gebruik.

Estivan filmomhulde tabletten is voorbehouden voor volwassenen en kinderen boven de 12 jaar. Voor kinderen tussen 2 en 12 jaar is er Estivan 5 mg/5ml drank beschikbaar.

Allergische rhinitis:
Meestal volstaat één inname van één filmomhulde tablet van 10 mg ‘s morgens.
Bij ernstige vormen van deze aandoening mag de dosis opgedreven worden naar 20 mg per dag. Deze dosis kan worden toegediend door één inname van twee filmomhulde tabletten van 10 mg of door inname van één filmomhulde tablet van 20 mg.

Urticaria:
1 filmomhulde tablet van 10 mg per dag.
Estivan mag zowel tijdens als buiten de maaltijden ingenomen worden.
Estivan mag niet gecombineerd worden met andere antihistaminica. De aanbevolen dosis mag niet overschreden worden.

Bijzondere patiëntenpopulaties
Bij patiënten met milde, matige of ernstige nierinsufficiëntie of met lichte tot matige leverinsufficiëntie moet de dosis niet worden aangepast.
Er is geen ervaring met dosissen van meer dan 10 mg bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie, bijgevolg mag bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie de dosis van 10 mg niet overschreden worden.
De behandeling kan worden verlengd totdat de symptomen verdwijnen.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof ebastine of voor één van de in rubriek 6.1.vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Aangezien er een farmacokinetische interactie is met de antimycotica van de imidazoolgroep zoals ketoconazol en itraconazol of macrolide antibiotica zoals erythromycine of protease-inhibitoren en antituberculose middelen, zoals rifampicine (zie rubriek "4.5. Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie"), moet ebastine met voorzichtigheid worden voorgeschreven in combinatie met geneesmiddelen die deze stoffen bevatten.
Ebastine moet met voorzichtigheid gebruikt worden bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.2. Dosering en wijze van toediening).
Estivan filmomhulde tabletten bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.
Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen ‘natriumvrij’ is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Farmacokinetische interacties werden waargenomen wanneer ebastine samen gegeven wordt met ketoconazol of itraconazol en erythrormycine. Deze interacties resulteerden in een verhoogde plasmaconcentratie van ebastine en in een mindere mate van carebastine, weliswaar zonder enige klinisch significante farmacodynamische gevolgen.
Farmacokinetische interacties werden waargenomen wanneer ebastine samen gegeven wordt met rifampicine. Deze interacties kunnen resulteren in lagere plasmaconcentraties en verminderde antihistamine effecten.

Er is geen interactie met theofylline, warfarine, cimetidine, diazepam en alcohol.
Wanneer ebastine ingenomen wordt met voeding, verhogen de plasmaspiegels en de oppervlakte onder de curve van de belangrijkste actieve metaboliet 1,5 tot 2 maal. Deze verhoging beïnvloedt de Tmax niet. De toediening van ebastine gelijktijdig met de voeding verandert de klinische effecten van het geneesmiddel niet.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vruchtbaarheid
Er zijn geen gegevens betreffende vruchtbaarheid met ebastine bij de mens.

Zwangerschap
Er is een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van ebastine bij zwangere vrouwen. De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft reproductietoxiciteit. Veiligheidshalve is het beter het gebruik van ebastine tijdens de zwangerschap te vermijden.

Borstvoeding
Het is niet bekend of ebastine in de moedermelk wordt uitgescheiden. De hoge eiwitbinding (> 97%) van ebastine en zijn belangrijkste metaboliet carebastine laat vermoeden dat het geneesmiddel niet in de moedermelk wordt uitgescheiden. Veiligheidshalve is het beter het gebruik van ebastine tijdens de periode van borstvoeding te vermijden.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

De psychomotorische functie werd uitgebreid bestudeerd bij de mens en er werd geen enkel effect gevonden. Ebastine aan de aanbevolen therapeutische doses beïnvloedt de rijvaardigheid of het vermogen om machines te bedienen niet.
Desondanks, bij gevoelige personen die ongewoon reageren op ebastine, is het raadzaam de individuele reacties te kennen alvorens een patiënt rijdt of ingewikkelde activiteiten uitvoert: slaperigheid en duizeligheid kunnen voorkomen (zie rubriek 4.8. Bijwerkingen).

4.8 Bijwerkingen

Bij een analyse van de samengevoegde gegevens van placebogecontroleerde klinische studies bij 5.708 patiënten die ebastine kregen, waren de frequentste bijwerkingen droge mond en slaperigheid.

Ongewenste effecten gerapporteerd in klinische studies bij kinderen (n=460) waren gelijkaardig aan deze gezien bij volwassenen.

Systeemorgaanklasse	Zeer vaak (≥ 1/10)	Vaak (≥ 1/100 tot < 1/10)	Zelden (≥ 1/10000 tot < 1/1000)	Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
Immuunsysteemaandoeningen			Overgevoeligheids-reacties (zoals anafylaxie en angio-oedeem)	
Voedings- en stofwisselingsstoornissen				toegenomen eetlust gewichtstoename
Psychische stoornissen			zenuwachtigheid, slapeloosheid	
Zenuwstelselaandoeningen	hoofdpijn	slaperigheid	duizeligheid, hypo-esthesie, dysgeusie	
Hartaandoeningen			hartkloppingen, tachycardie	
Maagdarmstelselaandoeningen		droge mond	abdominale pijn, braken, misselijkheid, dyspepsie	
Lever- en galaandoeningen			hepatitis, cholestase, abnormale leverfunctietesten (stijging van transaminasen, gamma-GT, alkaline fosfatase en bilirubine)	
Huid- en onderhuidaandoeningen			urticaria, huiduitslag, dermatitis	
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen			menstruatiestoornissen	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen			oedeem, asthenie	

De tabel hieronder geeft een lijst van de ongewenste effecten komende uit klinische studies en na het op de markt brengen volgens de conventie: zeer vaak (≥1/10), vaak (≥1/100 tot <1/10), soms (≥1/1.000 tot <1/100), zelden (≥1/10.000 tot <1/1.000), zeer zelden (<1/10.000) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen
Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via:
Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten
www.fagg.be
Afdeling Vigilantie:
Website: www.eenbijwerkingmelden.be
e-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

In studies uitgevoerd met een hoge dosis werden geen klinische significante tekens of symptomen waargenomen tot 100 mg eenmaal daags.
Er bestaat geen specifiek antidotum voor ebastine.
Maagspoeling, bewaking van de vitale functies met ECG alsook symptomatische behandeling moeten uitgevoerd worden.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: H1-antihistaminica
ATC-code: R06 AX22

Ebastine zorgt voor een snelle en duurzame inhibitie van de effecten geïnduceerd door histamine. Zij oefent een duurzame en sterk selectieve antagonistische werking uit ten opzichte van H1-histaminereceptoren, en heeft geen centrale noch anticholinerge effecten.
Noch ebastine noch zijn metabolieten overschrijden de bloed-liquorbarrière.
Bij huidreactiestudies met histamine werd een klinisch significant antihistamine-effect aangetoond na één uur, dat meer dan 48 uur aanhoudt.
Na de stopzetting van een 5-daagse behandeling met ebastine, blijft de antihistaminewerking gedurende meer dan 72 uur zichtbaar. Deze werking komt overeen met een instandhouden van de plasmaspiegels van de belangrijkste werkzame metaboliet, carebastine.

Na herhaalde toediening blijft de inhibitie van de perifere receptoren op een constant niveau, zonder tachyfylaxie.

Dit wijst erop dat ebastine bij dagelijkse toediening zorgt voor een intense en duurzame inhibitie van de perifere H1-histaminereceptoren.

Geen enkele significante sedatie werd vastgesteld bij de aanbevolen doses tijdens de proeven in verband met EEG, cognitieve prestaties, perceptief-motorische coördinatie en subjectieve evaluatie.

Deze resultaten stemmen overeen met die van de dubbelblinde klinische studies: de incidentie van sedatie met ebastine is vergelijkbaar met die van placebo.

De cardiale effecten van ebastine werden op een grondige manier bestudeerd in klinische studies. Geen cardiaal effect, inclusief een verlenging van het QT interval, werd waargenomen bij de aanbevolen dosis. Bij herhaalde dosissen tot 100 mg per dag of een enkele dosis van 500 mg per dag, nam men een lichte verhoging van de hartslag waar van een paar slagen per minuut resulterend in een verkorting van het QT interval maar met geen significant effect op de verbeterde QT (=QTc).

Chronische idiopatische urticaria werd onderzocht als een klinisch model voor urticariële aandoeningen, aangezien de onderliggende pathofysiologie vergelijkbaar is, ongeacht de etiologie, en aangezien chronische patiënten gemakkelijker prospectief kunnen worden gerekruteerd. Aangezien de afgifte van histamine een causale factor is bij alle urticariële ziektes, is ebastine naar verwachting werkzaam bij de symptomatische verlichting van andere urticariële aandoeningen naast chronische idiopatische urticaria, zoals geadviseerd in klinische richtlijnen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Na orale toediening wordt ebastine snel geabsorbeerd en ondergaat een sterk first-pass metabolisme. De ebastine wordt haast volledig omgezet in carebastine, de belangrijkste farmacologisch werkzame zure metaboliet.

Na een orale dosis van 10 mg halen de maximale plasmaspiegels van het metaboliet na 2,6 tot 4 uur, waarden van 80 tot 100 ng/ml.

De halveringstijd van de zure metaboliet bedraagt 15 tot 19 uur, waarbij 66% van het product afgescheiden wordt via de urine, in hoofdzaak in de vorm van gebonden metabolieten.
Na herhaalde toediening van een dagelijkse dosis van 10 mg wordt de steady-state bereikt na 3 tot 5 dagen, met plasmamaxima die gelegen zijn tussen 130 en 160 ng/ml.

Na een enkelvoudige dosis van 20 mg wordt de maximale plasmaconcentratie van ebastine bereikt na 1 to 3 uur. Gemiddeld is dit een concentratie van 2,8 ng/ml. De gemiddelde maximale plasmaconcentratie van de metaboliet carebastine bedraagt 157 ng/ml.

In vitro-studies op menselijke levermicrosomen hebben aangetoond dat ebastine gemetaboliseerd wordt in carebastine, hoofdzakelijk via het enzymatisch CYP3A4 systeem. De gelijktijdige toediening van ebastine en ketoconazol of erythromycine (inhibitoren van het enzym CYP3A4) brengen bij gezonde vrijwilligers een significante stijging van de hoeveelheid ebastine en carebastine in het plasma teweeg (zie rubriek "Interacties").

Ebastine en carebastine worden sterk gebonden aan de plasmaproteïnen > 97%.

Er werden geen significante verschillen van de farmacokinetische eigenschappen vastgesteld tussen bejaarden en jonge volwassen vrijwilligers.

Bij patiënten met lichte, matige of ernstige nierinsufficiëntie, als bij patiënten met lichte, matige of ernstige leverinsufficiëntie waren de plasmaconcentraties van ebastine en de actieve metaboliet carebastine gedurende de eerste dag en de vijfde dag van de behandeling gelijk aan deze bij gezonde vrijwilligers.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek:

Geen bijzonderheden.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tablet:
Microkristallijne cellulose
Lactose
Maïszetmeel
Natriumcroscarmellose
Magnesiumstearaat

Omhulling:
Hypromellose
Polyethyleenglycol 6000
Titaandioxide (E171)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Estivan 10 mg: bewaren bij kamertemperatuur (15-25°C), ter bescherming tegen licht.
Estivan 20 mg: bewaren beneden 30°C. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Estivan 10 mg: dozen van 10, 20 en 40 filmomhulde tabletten in PVC/aluminium blisterverpakking.
Estivan 20 mg: dozen van 20 filmomhulde tabletten in PVC/aluminium blisterverpakking.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Almirall, S.A.
Ronda General Mitre, 151
08022 Barcelona
Spanje

8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Estivan 10 mg filmomhulde tabletten: BE175366
Estivan 20 mg filmomhulde tabletten: BE248701

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING:

Datum van eerste verlening van de vergunning Estivan 10 mg: 6/06/1996
Datum van eerste verlening van de vergunning Estivan 20 mg: 3/03/2003
Datum van laatste verlenging: 18/06/2010

10. DATUM VAN DE HERZIENING VAN DE TEKST

08/2024