

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ebastine Teva 20 mg filmomhulde tabletten.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 20 mg ebastine.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet

Ebastine Teva 20 mg filmomhulde tabletten zijn wit tot gebroken witte, ronde filmomhulde tabletten met een breuklijn aan één kant en een diameter van 9,2 mm.

De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Bedoeld voor de symptomatische behandeling van seizoensgebonden en chronische allergische rhinitis met of zonder allergische conjunctivitis.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Bij volwassenen gelden de volgende aanbevelingen voor de dosis:

1 filmomhulde tablet (20 mg ebastine) eenmaal per dag in gevallen van ernstige symptomen van allergische rhinitis. Voor patiënten met mildere symptomen wordt 1 filmomhulde tablet van 10 mg ebastine per dag aanbevolen. Voor deze dosis zijn Ebastine Teva 10 mg filmomhulde tabletten verkrijgbaar.

Pediatrische patiënten

Bij kinderen vanaf 12 jaar gelden dezelfde doseringsaanbevelingen als voor volwassenen.

Speciale patiëntengroepen:

Patiënten met lever- of nierfunctiestoornissen

Bij patiënten met een milde tot middelmatige of ernstige nier- of leverinsufficiëntie is geen aanpassing van de dosis noodzakelijk.

Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar voor dosissen hoger dan 10 mg bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie. Daarom mag bij deze patiënten de dosis niet hoger zijn dan 10 mg.

Wijze van toediening

Oraal gebruik.

De filmomhulde tabletten dient men met vloeistof in te nemen, waarbij men niet hoeft te kauwen.

Ebastine Teva kan men bij de maaltijd innemen of ook onafhankelijk van maaltijden.

Gebruiksduur

De arts beslist over hoe lang het middel gebruikt moet worden.

Bij allergische rhinitis is er klinische ervaring met gebruik gedurende maximaal 1 jaar.

4.3 Contra-indicaties

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Farmacokinetische interacties kunnen optreden met imidazole antischimmelmiddelen, zoals ketoconazol en itraconazol, of macrolide-antibiotica, zoals erythromycine en antitubulaire middelen, zoals rifampicine (zie rubriek 4.5). Daarom moet men voorzichtig zijn bij het voorschrijven van ebastine in combinatie met geneesmiddelen die deze werkzame stoffen bevatten.

Zoals ook met andere antihistaminica dient men voorzichtig te zijn wanneer ebastine wordt gegeven aan patiënten met een bekende hypokalemie.

Men moet voorzichtig zijn met patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (zie rubrieken 4.2 en 5.2).

Pediatriese patiënten

De ervaringen bij kinderen jonger dan 12 jaar is beperkt.

Natrium

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per filmomhulde tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Interactiestudies van ebastine met ketoconazole, itraconazole of erythromycine (actieve substanties waarvan bekend is dat ze het QTc-interval verlengen) toonden interacties aan in de vorm van hogere plasmaconcentraties van ebastine en, in mindere mate, van carebastine.

Deze waren echter niet geassocieerd met klinisch significante farmacodynamische effecten. In vergelijking met de toediening van ketoconazol of erythromycine alleen werd een verlenging van het QTc-interval van slechts ongeveer 10msec waargenomen. Voorzichtigheid is vereist bij het voorschrijven van ebastine in geval van gelijktijdig gebruik van imidazol antimycotica, zoals ketoconazol en itraconazol, of macrolide antibiotica, zoals erythromycine.

Er zijn farmacokinetische interacties waargenomen wanneer ebastine werd gegeven samen met rifampicine. Deze interacties kunnen resulteren in lagere plasmaspiegels en kunnen bijgevolg de werkzaamheid van het antihistaminicum verminderen.

Er werd geen interactie van ebastine met theofylline, warfarine, cimetidine, diazepam of alcohol waargenomen.

Wanneer men gelijktijdige voedsel tot zich nam, vindt een anderhalf tot tweevoudige stijging in het plasmaniveau van carebastine plaats, het actieve belangrijkste stofwisselingsproduct van

ebastine en een verhoging in de AUC, terwijl T_{max} onveranderd bleef. De klinische werkzaamheid wordt echter niet beïnvloed.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Enkel een beperkte hoeveelheid gegevens is beschikbaar over het gebruik van ebastine bij zwangere vrouwen. De resultaten van dieronderzoek duiden niet op enige directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft reproductietoxiciteit. Uit voorzorg mag ebastine niet worden ingenomen tijdens de zwangerschap.

Borstvoeding

Het is niet bekend of ebastine in de moedermelk wordt uitgescheiden. De hoge eiwitbinding (97%) van ebastine en zijn belangrijkste metaboliet, carebastine, suggereren geen excretie in de moedermelk.

Uit voorzorg mag ebastine niet worden ingenomen tijdens de borstvoeding.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens beschikbaar in verband met de vruchtbaarheid bij het gebruik van ebastine bij de mens.

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

Het effect op de psychomotorische functie bij de mens werd uitgebreid bestudeerd. Er werden geen ongewenste effecten waargenomen. Ebastine heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid of op het vermogen om machines te bedienen, wanneer het wordt ingenomen in de aanbevolen therapeutische dosissen.

Echter, om gevoelige patiënten te bepalen die ongewoon op ebastine reageren, wordt aangeraden de individuele reacties te kennen voor dat een patiënt gaat rijden of gecompliceerde activiteiten uitvoert. Slaperigheid en duizeligheid kunnen voorkomen (zie rubriek 4.8).

4.8 Bijwerkingen

Een samengevoegde analyse van placebogecontroleerde klinische studies voor ebastine, met in totaal 5708 patiënten, toonde aan dat de vaakst gemelde bijwerkingen droge mond en slaperigheid waren.

De bijwerkingen bij kinderen (n=460) waren vergelijkbaar met de bijwerkingen die bij volwassenen werden waargenomen.

De bijwerkingen die gemeld werden voor ebastine in klinische studies en in post-marketingonderzoek, worden hieronder vermeld volgens SOC ("systeem/orgaanklasse").

Bijwerkingen worden vermeld volgens de volgende frequentieconventie:

Zeer vaak (\geq 1/10)

Vaak (\geq 1/100 tot <1/10)

Soms (\geq 1/1.000 tot <1/100)

Zelden (\geq 1/10.000 tot <1/1.000)

Zeer zelden (<1/10.000)

Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

Systeem/orgaanklassen	Zeer	Vaak	Zelden	Niet bekend
-----------------------	------	------	--------	-------------

	vaak			
Immuunsysteem-aandoeningen			Overgevoeligheidsreacties (zoals anafylaxie en angio-oedeem)	
Voedings- en stofwisselingsstoornissen				Toegenomen eetlust
Psychische stoornissen			Zenuwachtigheid, Slapeloosheid	
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn	Slaperigheid	Duizeligheid, Hypesthesie, Dysgeusie	
Hartaandoeningen			Hartkloppingen, Tachycardie	
Maagdarmsstelselaandoeningen		Droge mond	Buikpijn, Braken, Misselijkheid, Dyspepsie	
Lever- en galaandoeningen			Hepatitis, Cholestase, Leverfunctietest abnormaal (transaminasen, gamma-GT, alkaline fosfatase en verhoogd bilirubine)	
Huid- en onderhuidaandoeningen			Urticaria, Huiduitslag, Dermatitis*	
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen			Menstruele stoornissen	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen			Oedeem, Asthenie	
Onderzoeken				Gewichtstoename

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 het Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten - Afdeling Vigilantie - Postbus 97, 1000 BRUSSEL Madou - Website: www.eenbijwerkingmelden.be - e-mail: adr@fagg.be.

4.9 Overdosering

In onderzoeken met een hoge dosering tot 100 mg eenmaal per dag, werden geen klinisch significante symptomen of tekenen van een overdosis opgemerkt. Een specifiek tegengif voor ebastine is niet bekend. In geval van een overdosis wordt aangeraden vitale functies te volgen, waaronder gedurende op zijn minst 24 uur ECG-controle met evaluatie van het QT-interval, symptomatische behandeling en maagspoeling.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: andere antihistaminica voor regelmatig gebruik,

ATC-code: R06AX22

Preklinisch

In *in vitro* en *in vivo* onderzoeken bleek dat ebastine een hoge affiniteit had voor H1-receptoren, die gedurende een lange periode snel en selectief worden onderdrukt.

De verslechtering van centrale functies is niet sterk, het risico van het opreden van anticholinergische effecten is laag, maar op basis van de beschikbare onderzoeken kan men dit niet volledig uitsluiten.

Na orale toediening passeren noch ebastine noch het actieve stofwisselingsproduct daarvan de grens tussen bloed en hersenen. Deze karakteristiek is consistent met het lage niveau van sedatie, zoals bepaald in experimentele onderzoeken op de effecten van ebastine op het centrale zenuwstelsel.

In vitro en *in vivo* gegevens tonen dat ebastine een krachtige sterk selectieve antagonist van de histamine H1 receptoren met verlengde effecten is, vrij van effecten op het CZS en zonder anticholinergische effecten.

Klinische eigenschappen

Algemene testen onthulden een statisch en klinisch significant anti-histamine effect, dat 1 uur na toediening begint en gedurende meer dan 48 uur aanhoudt. Wanneer de behandeling met ebastine na vijf dagen gestopt werd, bleef het anti-histamine effect meer dan 72 uur bespeurbaar. Dit effect wordt weerspiegeld in de plasmaniveaus van het belangrijkste actieve stofwisselingseffect, carebastine.

Na herhaalde toediening bleef de blokkering van de perifere receptoren op een constant niveau, zonder tachyfylixis. Deze resultaten suggereren dat bij een dosis van op zijn minst 10 mg ebastine een snelle, intense en verlengde blokkering van de perifere H1 histaminereceptoren veroorzaakt, wat toediening van eenmaal per dag toestaat.

De sedatieve effecten werden bestudeerd door middel van tests van het farmacologische EEG, cognitieve tests van de oculomotorische coördinatie en op basis van subjectieve evaluatie.

Geen significante verhoging in sedatie werd waargenomen bij de aanbevolen therapeutische dosis. Deze bevindingen staan op één lijn met de bevindingen die verkregen werden in dubbel blinde klinische onderzoeken. Het optreden van sedatieve effecten van ebastine is vergelijkbaar met de effecten van een placebo.

De cardiale effecten van ebastine zijn onderzocht in klinische studies. Er werden geen verlengde QT-intervallen of andere ongewenste cardiale effecten waargenomen bij de aanbevolen dosissen.

Herhaalde toediening tot 100 mg/dag of enkelvoudige dosissen van 500 mg per dag resulteerden in een lichte verhoging van de hartfrequentie van enkele slagen per minuut, resulterend in verkorte QT-intervallen zonder significant effect op het overeenkomstig gecorrigeerde QTc-interval.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Ebastine wordt snel geabsorbeerd en ondergaat uitgebreide onmiddellijke metabolische verwerking na orale toediening.

Biotransformatie/eliminatie

Ebastine wordt vrijwel totaal omgezet in het actieve stofwisselingsproduct, carebastine. Na een orale dosis van 10 mg ebastine, werden maximale plasmaniveaus van 80 tot 100 ng/ml carebastine waargenomen na 2,6 tot 4 uur. De halfwaardetijd van het actieve stofwisselingsproduct is 15 tot 19 uur, waarbij 66% wordt uitgescheiden in de urine, in de vorm

van verbindingen van stofwisselingsproducten. Na herhaalde toediening van een dagelijkse dosis van 10 mg, werd een stabiele situatie wat betreft plasmaniveaus van 130 tot 160 ng/ml na 3 tot 5 dagen bereikt.

Na een eenmalige orale dosis van 20 mg, komen de hoogste plasmawaarden van ebastine voor na 1 tot 3 uur en bereiken een gemiddelde waarde van 2,8 ng/ml. De hoogste plasmawaarden van het stofwisselingsproduct, carebastine, bereiken een gemiddelde waarde van 157 ng/ml.

Met een enkele dosis van 20 mg ebastine worden hogere plasmawaarden bereikt dan met 2 ebastinetabletten van 10 mg. De C_{max} -waarde heeft in het bijzonder de grenzen overschreden die normaal gesproken voor bio-equivalentie zijn gedefinieerd (90%-betrouwbaarheidsinterval: 107,3 – 132,5).

Meer dan 97% van zowel de ebastine als de carebastine wordt gebonden aan plasma-eiwitten. *In vitro* onderzoeken van levermicrosomen tonen aan dat ebastine in carebastine wordt omgezet, voornamelijk via de CYP450-3A4-enzymssystemen. Na gelijktijdige toediening van ketoconazole of erythromycine (beide onderdrukken de werking van CYP450-3A4) werden significante toenames van concentraties ebastine en carebastine in plasma waargenomen (zie rubriek 4.5).

Oudere patiënten

Bij oudere patiënten werden geen farmacokinetische veranderingen waargenomen in vergelijking met jonge volwassenen.

Patiënten met lever- of nierfunctiestoornissen

Bij patiënten met mild, middelsterk of ernstig nierfalen die behandeld werden met dagelijkse doses van 20 mg ebastine, en bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie die met een dagelijkse dosis van 10 mg ebastine werden behandeld, waren de plasmaconcentraties van ebastine en carebastine op de eerste en de vijfde dag van de behandeling vergelijkbaar met de concentraties die bij gezonde vrijwilligers werden verkregen. Er kan bijgevolg worden geconcludeerd dat er bij patiënten met verschillende graden van nier- of leverinsufficiëntie geen significante verandering in het farmacokinetisch profiel van ebastine en zijn metabolieten wordt waargenomen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Er wordt niet verwacht dat de bevindingen die waargenomen werden met hogere dosissen bij ratten en honden in diertoxiciteitsstudies, zullen waargenomen worden in de dosissen die bestemd zijn voor de behandeling van de mens.

Studies in verband met de reproductietoxiciteit bij muizen en ratten duiden niet op embryotoxische effecten. De vruchtbaarheid en de dracht waren niet verstoord. Ebastine werd *in vitro* en *in vivo* onderzocht met een standaardbatterij van mutageniciteitstesten. De testen waren negatief en gaven geen aanwijzingen van een mutageen potentieel. Er waren evenmin aanwijzingen van een carcinogeen potentieel in langetermijnstudies in verband met de carcinogeniciteit bij ratten en muizen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen:

Tabletkern:
microkristallijne cellulose

natriumzetmeelglycolaat (type A)
watervrij colloïdaal silicium
magnesiumstearaat

Filmomhulling:
hypromellose
titaandioxide (E171)
macrogol 400

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing

6.3 Houdbaarheid

4 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking, ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Alu-PVC/PVdC blisterverpakking
Verpakkingsgrootten van 10, 15, 20, 30, 50, 100 filmomhulde tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

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

Teva Pharma Belgium N.V.
Laarstraat 16
B-2610 Wilrijk

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

BE368602

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 3/5/2010

Datum van laatste verlenging: 03/08/2012

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van laatste herziening van de SKP: 09/2022.

Datum van laatste goedkeuring van de SKP: 09/2022.