

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Estivan Lyo 10 mg lyophilisaat voor oraal gebruik

Estivan Lyo 20 mg lyophilisaat voor oraal gebruik

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke dosis Estivan Lyo 10 mg lyophilisaat voor oraal gebruik bevat 10 mg ebastine.

Elke dosis Estivan Lyo 20 mg lyophilisaat voor oraal gebruik bevat 20 mg ebastine.

Hulpstof(fen) met bekend effect:

Elke dosis Estivan Lyo 10 mg lyophilisaat voor oraal gebruik bevat 1 mg aspartaam.

Elke dosis Estivan Lyo 20 mg lyophilisaat voor oraal gebruik bevat 2 mg aspartaam.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Lyophilisaat voor oraal gebruik.

Het lyophilisaat voor oraal gebruik wordt aangeboden in de vorm van witte, ronde, gevriesdroogde eenheden.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Lyophilisaat voor oraal gebruik van 10 mg:

Symptomatische behandeling van:

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

Lyophilisaat voor oraal gebruik 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

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

Allergische rhinitis

Meestal volstaat één inname van één dosis lyophilisaat voor oraal gebruik 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 doses lyophilisaat voor oraal gebruik van 10 mg of door inname van één dosis lyophilisaat voor oraal gebruik van 20 mg.

Urticaria

1 dosis lyophilisaat voor oraal gebruik van 10 mg per dag.

Estivan Lyo mag zowel tijdens als buiten de maaltijden ingenomen worden.

Estivan Lyo mag niet gecombineerd worden met andere antihistaminica. De aanbevolen dosis mag niet overschreden worden.

Specifieke patiëntengroepen

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.

Wijze van toediening

De dosis Estivan Lyo lyophilisaat voor oraal gebruik wordt op de tong gelegd, waar het product meteen oplost. Er is geen water of andere vloeistof nodig om de dosis in te slikken.

De strip moet vlak voor gebruik zorgvuldig met droge handen worden opengetrokken en de dosis lyophilisaat voor oraal gebruik moet worden verwijderd zonder het product te pletten. De dosis moet meteen na het openen van de strip worden genomen.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof 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 de 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 Lyo 10 mg lyophilisaat voor oraal gebruik bevat 1 mg aspartaam per dosis en Estivan Lyo 20 mg lyophilisaat voor oraal gebruik bevat 2 mg aspartaam per dosis.

Aspartaam is een bron van fenylalanine. Het kan schadelijk zijn bij mensen met fenylketonurie (PKU).

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 erythromycine. 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 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 (zie rubriek 5.3). 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 metabooliet 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.

De tabel hieronder geeft een lijst van de ongewenste effecten komende uit klinische studies en post-marketing ervaring volgens de regels: 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 ($< 1/10.000$) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Systemorgaanklasse	Zeer vaak ($\geq 1/10$)	Vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$)	Zelden ($\geq 1/10000$ tot $< 1/1000$)	Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
Immuunsysteemaandoeningen			overgevoeligheidsreacties (zoals anafylaxie en angio-oedeem)	
Voedings- en stofwisselingsstoornissen				toegenomen eetlust, gewichtstoename

				e
Psychische stoornissen			zenuwachtigheid, slapeloosheid	
Zenuwstelselaandoeningen	hoofdpijn	slaperigheid	duizeligheid, hypoesthesie, 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	

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 tachyfylixie.

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

In een studie met eenmalige dosis werd het lyophilisaat voor oraal gebruik goed verdragen, te oordelen aan de standaard veiligheidslaboratoriumonderzoeken, het klinisch onderzoek, de vitale tekenen en het ECG. Ebastine lyophilisaat voor oraal gebruik was bio-equivalent gebleken aan ebastine filmdabletten. Ebastine lyophilisaat voor oraal gebruik zal dus wellicht even doeltreffend zijn als ebastine filmdabletten.

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 de 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.

Samenvatting van de productkenmerken

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

De farmacokinetiek van ebastine en van zijn actieve metaboliet carebastine was lineair in de aanbevolen therapeutische dosis van 10 tot 20 mg.

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 "4.5. Interactie met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie").

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.

In een cross-over-studie met een eenmalige dosis ebastine lyophilisaat voor oraal gebruik versus ebastine filmtabletten zijn beide formuleringen bio-equivalent gebleken. Het drinken van water na ebastine lyophilisaat voor oraal gebruik had geen effect op de farmacokinetiek van ebastine.

5.3. Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Geen bijzonderheden.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Gelatine
Mannitol
Aspartaam (E951)
Muntsmaak

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Estivan Lyo 10 mg lyophilisaat voor oraal gebruik en Estivan Lyo 20 mg lyophilisaat voor oraal gebruik worden geleverd in eenheidsdosis-aluminiumstrips bestaande uit een meerlagige film en een afdekfolie.

De strip bestaat uit polyvinylchloride (PVC), georiënteerde polyamide (OPA) en aluminium (Al); de afdekfolie bestaat uit polyethyleen tereftalaat (PET), aluminium (Al) en gebleekt kraftpapier.

Estivan Lyo 10 mg lyophilisaat voor oraal gebruik komt voor in verpakkingen met 10, 20, 30 en 40 doses lyophilisaat voor oraal gebruik.

Estivan Lyo 20 mg lyophilisaat voor oraal gebruik komt voor in verpakkingen met 10, 20, 30, 50 en 100 doses lyophilisaat voor oraal gebruik.

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

Estivan Lyo 10 mg lyophilisaat voor oraal gebruik: BE271223

Estivan Lyo 20 mg lyophilisaat voor oraal gebruik: BE271232

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 28/02/2005

Datum van laatste verlenging: 18/06/2010

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

07/2024

Goedkeuringsdatum: 08/2024