

Wheal and flare: huidreactie; leidt tot scherp omschreven kwaddelvorming met erytheem, rode hof met een karakteristiek wheal-and-flare-patroon (wheal = centrale witte kwaddel t.g.v. oedeemvorming, flare = rode hof).

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Shon JH. J Clin Pharmacol 2010;50:195-204.	ebastine + itraconazol	<p><i>toename actieve metaboliet carebastine</i> na combinatie met itraconazol:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- AUC van 2667 naar 8256 ng/ml.h (↑ 210%)</li> <li>- Cmax van 73.4 naar 80.7 ng/ml (↑ 10%)</li> <li>- t<sub>1/2</sub> carebastine van 26.2 naar 71.4 h</li> </ul> <p><i>toename ebastine</i> na combinatie met itraconazol:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- AUC van 13.9 naar 86.2 ng/ml.h (↑ 520%)</li> <li>- Cmax van 2.10 naar 5.21 ng/ml (↑ 148%)</li> <li>- Cl/F van 46.9 naar 4.5 l/h/kg (↓ 90%)</li> </ul> <p>Geen significant verschil in de histamine-geïnduceerde wheal and flare reactie.</p> <p>Regime: fase 1: itraconazol 200 mg 1 dd op dag 1 t/m 6, ebastine 20 mg 1-malig op dag 4. Fase 2: ebastine 20 mg 1-malig; 10 gezonde Koreaanse mannen.</p>	3A
Chaikin P. Br J Clin Pharmacol 2005;59:346-54.	ebastine + ketoconazol	<p><i>toename carebastine</i> na combinatie met ketoconazol:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- AUC van 5688 naar 8192 ng/ml.h (↑ 44%)</li> <li>- Cmax van 344.62 naar 384.19 ng/ml (↑ 11%)</li> <li>- t<sub>1/2</sub> van 24.6 naar 80.6 h</li> </ul> <p><i>toename ebastine</i> na combinatie met ketoconazol:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- AUC van 17.9 naar 761.6 ng/ml.h (↑ 4150%)</li> <li>- Cmax van 3.75 naar 58.95 ng/ml (↑ 1472%)</li> </ul> <p><u>Geïndividualiseerde QTc stijging tov baseline:</u></p> <p>ketoconazol + ebastine: 12.21 ms  ketoconazol + placebo: 6.96 ms  ebastine alleen -2.2 ms</p> <p>→ verschil 5.25 ms, statistisch niet significant.</p> <p>Regime: ebastine 20 mg 1 dd of placebo op dag 1 t/m 13, ketoconazol 400 mg 1 dd op dag 6 t/m 13. Studie onder 55 gezonde personen.</p>	3A
Gillen M. Clin Invest Med 1998;Suppl:S20. abstract	ebastine + erytromycine	<p><i>toename carebastine</i> na combinatie met erytromyc.:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- AUC van 5033 naar 13237 ng.h/ml (↑ 163%)</li> <li>- Cmax van 315.6 naar 688.3 ng/ml (↑ 118%)</li> </ul> <p><i>toename ebastine</i> na combinatie met erytromycine:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- AUC van 42.8 naar 113 ng.h/ml (↑ 164%)</li> <li>- Cmax van 8.5 naar 18.6 ng/ml (↑ 119%)</li> </ul> <p><u>QTc stijging tov baseline:</u></p> <p>erytromycine + ebastine: 19.6 ms  ebastine: 6.1 ms  erytromycine: 8.9 ms</p> <p>→ verschil tussen erytromycine + ebastine vs erytromycine alleen 10.7 ms, niet vermeld of dit statistisch significant was.</p> <p>Regime: 3-armige studie; ebastine 20 mg/dag + erytromycine 2400 mg/dag gedurende 10 dagen, ebastine + placebo gedurende 10 dagen, erytromycine + placebo gedurende 10 dagen; 30 gezonde personen.</p>	0A

Overig	Stof	Effect
<p>SPC Kestine</p> <p>Fabrikant van Kestine mei 2013</p>	<p>ebastine + erytromycine, ketoconazol, itraconazol</p>	<p>farmacokinetische interacties zijn gezien bij combinatie met erytromycine, itraconazol, ketoconazol. Dit resulteerde vooral in verhoogde plasmaconcentratie ebastine en in mindere mate carebastine, en werd niet geassocieerd met enige klinisch significante farmacodynamische gevolgen.</p> <p>Overdosering: in studies waarbij hoge doseringen ebastine (tot 100 mg 1 dd) zijn toegediend, zijn geen tekenen of symptomen van klinische betekenis waargenomen.</p> <p>→ GIC: gevraagd naar cardiovasculaire risico's. Fabrikant stuurt een overzicht van studies die gedaan zijn naar invloed van ebastine op QTc interval, met de volgende conclusie: 'In summary the overall cardiac tolerability of ebastine has been found to be good. In ebastine dose-ranging studies there were no meaningful dose-related changes in the QTc interval. At high doses of ebastine (5-10 times recommended dose), a modest 10.3 msec increase in QTc was observed. Interaction studies with ketoconazole revealed a modest 18.1 msec increase in QTc and a plateau QTc-ebastine relationship at higher ebastine levels. Similar, through more minor, QTc findings were observed during coadministration of ebastine with erytromycine. All these findings indicate that ebastine is well tolerated and has no clinically meaningful effect on the QTc interval even at high serum concentrations. Caution should be exercised when administering ebastine to patients having the long QT syndrome or hypokaliemie, and in patients receiving azole antifungants or macrolide antibacterials.'</p>
<p>SPC Ebastine smelttablet</p>	<p>ebastine + erytromycine, ketoconazol, itraconazol</p>	<p>voorzichtig bij patiënten met een bekende verlenging van het QTc-interval, hypokaliëmie en combinatie met geneesmiddelen waarvan bekend is dat zij het QTc-interval verlengen of CYP2J2, CYP4F12 of CYP3A4 remmen.</p> <p>Interacties: uit onderzoek naar ebastine met ketoconazol of erytromycine bleken interacties in de vorm van hogere ebastineplasmawaarden en een verlenging van het QTc-interval met ongeveer 10 ms in vergelijking met de toediening van alleen ketoconazol of erytromycine.</p> <p>Combinatie met ketoconazol, itraconazol, erytromycine, claritromycine niet aanbevolen.</p> <p>Klinische gegevens: geen verlenging van het QT-interval of ander ongewenst cardiaal effect gezien na toediening van de aanbevolen dosis bij gezonde vrijwilligers. Er is geen effect op het QTc-interval te zien na overdosering met ebastine tot 60 mg per dag. Er is een statistisch significante maar klinisch irrelevante verhoging van 10 ms (2,7%) bij een overdosis tot 100 mg per dag.</p>

### Opmerkingen

Stockley: some questions remain about ebastine. Erytromycin markedly raises ebastine levels causing a modest increase in QT interval. The cardiac effects of ketoconazole may be additive with those of the antihistaminics, and this may be important for ebastine.

→ GIC: ebastine staat niet op Arizona CERT lijsten, maar is ook niet in Amerika in de handel. Er is geen torsade de pointes gemeld voor ebastine.

Risicogroep	
-------------	--

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WFG	Ja	Nee	25 juni 2013