

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**EBASTINE BIOGARAN 10 mg, comprimé orodispersible****2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE**

Ebastine..... 10 mg

Pour un comprimé orodispersible.

Excipient à effet notoire : chaque comprimé contient 1 mg d'aspartam.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé orodispersible.

Comprimé blanc à blanc cassé, de 8,5 mm de diamètre, rond plat à bords biseautés et lisse sur les deux faces.

4. DONNEES CLINIQUES**4.1. Indications thérapeutiques**

Traitement symptomatique de :

- la rhinite allergique saisonnière et perannuelle,
- l'urticaire.

4.2. Posologie et mode d'administration**Posologie**

Réservé à l'adulte et à l'enfant de plus de 12 ans :

- rhinite allergique saisonnière et perannuelle: 10 à 20 mg par jour en 1 prise quotidienne pendant ou en dehors des repas.
- urticaire : 10 mg par jour en 1 prise quotidienne pendant ou en dehors des repas.

Populations spéciales

Il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose chez les patients souffrant d'insuffisance rénale légère, modérée ou sévère ou d'insuffisance hépatique légère à modérée. Il n'y a pas d'expérience avec des doses supérieures à 10 mg chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique sévère. Par conséquent, la dose de 10 mg ne doit pas être dépassée chez les patients souffrant

d'insuffisance hépatique sévère. Le traitement doit être poursuivi jusqu'à disparition des symptômes.

Mode d'administration

Le comprimé orodispersible d'ébastine est placé sur la langue, où il se disperse instantanément. Il peut être administré sans prendre de l'eau ou un autre liquide pour l'avaler.

Le comprimé orodispersible doit être utilisé immédiatement après ouverture de la plaquette.

La plaquette sera soigneusement ouverte avec les mains sèches pour retirer le comprimé orodispersible de la plaquette sans l'écraser.

4.3. Contre-indications

- Enfant de moins de 12 ans en l'absence de données d'efficacité et de sécurité.
- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- En raison de la présence d'aspartam, ce médicament est contre-indiqué en cas de phénylcétonurie.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

La prescription d'ébastine doit être prudente chez les patients présentant un syndrome du QT long, ayant une hypokaliémie, ou recevant un médicament connu pour allonger l'intervalle QT ou pour inhiber le CYP3A4, tels que les antifongiques azolés comme le kétoconazole et l'itraconazole ou les macrolides comme l'érythromycine (voir rubrique 4.5).

Puisqu'il existe une interaction pharmacocinétique entre les médicaments antituberculeux comme la rifampicine (voir rubrique 4.5), il faut être vigilant lors de la co-prescription d'ébastine avec des molécules de ce groupe.

L'ébastine doit être utilisée avec prudence chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 4.2).

Ce médicament contient 1 mg d'aspartam par comprimé orodispersible.

L'aspartam contient une source de phénylalanine. Peut être dangereux pour les personnes atteintes de phénylcétonurie (PCU), une maladie génétique rare caractérisée par l'accumulation de phénylalanine ne pouvant être éliminée correctement.

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Associations déconseillées

Des interactions pharmacocinétiques ont été observées quand l'ébastine était donnée avec du kétoconazole, ou l'itraconazole et de l'érythromycine. Ces interactions aboutissent à une augmentation des concentrations plasmatiques d'ébastine et dans une moindre mesure de carébastine, qui n'étaient néanmoins pas associés à une conséquence clinique significative. Toutefois, par mesure de précaution, l'association avec le kétoconazole, l'itraconazole, l'érythromycine, la clarithromycine, la josamycine doit être évitée : risque majoré de survenue de troubles du rythme ventriculaire chez les sujets prédisposés (syndrome du QT long, congénital). Des interactions pharmacocinétiques ont été observées quand l'ébastine était donnée avec de la rifampicine. Ces interactions peuvent conduire à des concentrations plasmatiques plus faibles en ébastine et réduire l'effet antihistaminique.

Aucune interaction n'a été rapportée entre l'ébastine et la théophylline, la warfarine, la cimétidine, le diazépam et l'alcool.

L'administration de l'ébastine avec de la nourriture ne modifie pas son effet clinique.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il y a peu de données sur l'utilisation de l'ébastine chez la femme enceinte. Les études de toxicité chez l'animal ne montrent pas d'effets délétères directs ou indirects. Par mesure de précaution, il est préférable de ne pas utiliser l'ébastine pendant la grossesse.

Allaitement

On ignore si l'ébastine est excrétée dans le lait maternel ou pas. Le taux élevé de fixation aux protéines de l'ébastine (97 %) et son métabolite principal, la carébastine, suggère qu'il n'y a pas d'excrétion dans le lait maternel. Par mesure de précaution, il est préférable de ne pas utiliser l'ébastine pendant l'allaitement.

Fertilité

Il n'y a pas de donné de fertilité avec l'ébastine chez l'homme.

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Chez l'homme, la fonction psychomotrice a été étudiée largement et aucun effet n'a été trouvé. L'ébastine aux doses thérapeutiques recommandées n'affecte pas l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

Cependant, chez les sujets sensibles réagissant inhabituellement à l'ébastine, il est conseillé de connaître les réactions individuelles avant que le patient ne conduise ou n'effectue des activités complexes : une somnolence et des étourdissements peuvent apparaître (voir rubrique 4.8).

4.8. Effets indésirables

Dans une analyse poolée des essais cliniques contrôlés versus placebo avec 5 708 patients sur l'ébastine, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés étaient bouche sèche et somnolence. Les effets indésirables liés au traitement dans les essais cliniques chez l'enfant (n=460) étaient similaires à ceux observés chez l'adulte.

Le tableau ci-dessous liste les effets indésirables rapportés dans les essais cliniques et depuis la commercialisation selon la convention suivante : très fréquent (≥1/10), fréquent (≥1/100 et <1/10), peu fréquent (≥1/1000 et <1/100), rare (≥1/10 000 et <1/1000), très rare (<1/10 000) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

SOC medDRA	Très fréquent (≥1/10)	Fréquent (≥1/100 jusqu'à <1/10)	Rare (≥1/10 000 jusqu'à <1/1 000)	Très rare (< 1/10 000)	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

Troubles du système immunitaire			Réactions d'hypersensibilité (tels que anaphylaxie et ?dème de Quincke)	Manifestations allergiques sévères	
Troubles du métabolisme et de la nutrition					Augmentation de l'appétit
Troubles psychiques			Nervosité, insomnie		
Troubles du système nerveux	Maux de tête	Somnolence	Etourdissements, hypoesthésie, dysgueusie		
Troubles cardiaques			Palpitations, tachycardie		
Troubles gastro-intestinaux		Bouche sèche	Douleur abdominale, vomissement, nausée, dyspepsie		
Troubles hépatobiliaires			Hépatite, cholestase, tests de la fonction hépatique anormaux (transaminases, gamma-GT, phosphatase alcaline et bilirubine augmentées)		
Troubles de la peau			Urticaire, éruption cutanée, dermatite		
Troubles des organes de reproduction			Troubles menstruels		
Troubles généraux			?dème, asthénie		
Investigations					Prise de poids

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament.

Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : www.signalement-sante.gouv.fr.

4.9. Surdosage

Dans les études menées avec une posologie élevée, aucun signe clinique significatif ou symptôme n'a été observé jusqu'à 100 mg par jour.

Conduite à tenir en cas de surdosage massif :

- aucun antidote n'est connu à ce jour,
- évacuation gastrique,
- traitement symptomatique,
- surveillance des fonctions vitales incluant une surveillance ECG.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: ANTIHISTAMINIQUE H1 par voie systémique, code ATC : R06AX22 (R : Système Respiratoire, D : Dermatologie).

L'ébastine et son métabolite actif, la carébastine, sont des antihistaminiques sélectifs agissant sur les récepteurs H1 périphériques, qui semblent dénués d'effets secondaires sédatifs et anticholinergiques aux doses préconisées.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

L'ébastine est rapidement absorbée après prise orale et subit un effet de premier passage intestinal et hépatique très important. Elle est presque entièrement transformée en son métabolite acide pharmacologiquement actif, la carébastine.

Après administration d'une dose orale unique de 10 mg, le pic de concentration plasmatique est atteint au bout de 2 à 4 heures, avec des taux variant entre 80 et 100 ng/ml.

Des études in vitro sur les microsomes hépatiques humains montrent que l'ébastine est métabolisée principalement en carébastine via le cytochrome CYP3A4.

La demi-vie du métabolite acide est comprise entre 15 et 19 heures, avec une excrétion urinaire de 66 %, principalement sous forme de métabolite conjugué. Après administration répétée d'ébastine à raison de 10 mg par jour en prise unique, l'état d'équilibre est atteint en 3 à 5 jours, avec des pics de concentration plasmatique allant de 130 à 160 ng/ml.

Il a été montré que la pharmacocinétique de l'ébastine et celle de son métabolite actif, la carébastine, sont linéaires aux doses thérapeutiques recommandées de 10 à 20 mg.

L'ébastine et la carébastine sont fortement liées aux protéines plasmatiques, avec un taux de fixation supérieur à 97 %.

Le passage de la barrière hémato-encéphalique de l'ébastine et de son métabolite actif, la carébastine, est très faible.

Le passage dans le lait maternel n'a pas été étudié.

Sujet âgé :

Les paramètres pharmacocinétiques ne diffèrent pas de manière statistiquement significative des valeurs enregistrées chez l'adulte jeune.

Insuffisance rénale et hépatique

Chez les patients souffrant d'insuffisance rénale légère, modérée ou sévère traités par une dose journalière d'ébastine de 20 mg ainsi que chez des patients souffrant d'insuffisance hépatique légère à modérée traités par une dose journalière d'ébastine de 20 mg, ou chez des patients souffrant d'insuffisance hépatique sévère traités par une dose journalière d'ébastine de 10 mg, les concentrations d'ébastine et de carébastine atteintes entre le 1^{er} et le 5^{ème} jour de traitement étaient similaires à celles atteintes chez des volontaires sains. Par conséquent, le profil pharmacocinétique de l'ébastine et de son métabolite ne change pas significativement chez les patients des degrés variables d'insuffisance rénale ou hépatique.

Dans un essai croisé en dose unique d'ébastine lyophilisat oral versus ébastine comprimé pelliculé, il a été montré que les formulations étaient bio équivalentes. La prise d'eau après administration d'ébastine lyophilisat oral n'a pas eu d'effet sur le devenir de l'ébastine.

5.3. Données de sécurité préclinique

Sans objet.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Mannitol, dioxyde de silice, crospovidone, aspartam (E 951), arôme menthe poivrée et stéarate de magnésium.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

2 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes (Aluminium/Aluminium) et plaquettes (PVC/PE/PVDC-Aluminium). Boîte de 10, 20, 30, 50 ou 100 comprimés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

BIOGARAN

15, BOULEVARD CHARLES DE GAULLE

92700 COLOMBES

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

- 34009 277 030 5 8 : 10 comprimés sous plaquettes (Aluminium/Aluminium).
- 34009 277 031 1 9 : 20 comprimés sous plaquettes (Aluminium/Aluminium).
- 34009 277 032 8 7 : 30 comprimés sous plaquettes (Aluminium/Aluminium).
- 34009 277 033 4 8 : 10 comprimés sous plaquettes (PVC/PE/PVDC-Aluminium).
- 34009 277 034 0 9 : 20 comprimés sous plaquettes (PVC/PE/PVDC-Aluminium).
- 34009 277 035 7 7 : 30 comprimés sous plaquettes (PVC/PE/PVDC-Aluminium).
- 34009 586 127 3 2 : 50 comprimés sous plaquettes (Aluminium/Aluminium).
- 34009 586 129 6 1 : 100 comprimés sous plaquettes (Aluminium/Aluminium).
- 34009 586 130 4 3 : 50 comprimés sous plaquettes (PVC/PE/PVDC-Aluminium).
- 34009 586 131 0 4 : 100 comprimés sous plaquettes (PVC/PE/PVDC-Aluminium).

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste II.