

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Estivan Lyo 10 mg lyophilisat oral
Estivan Lyo 20 mg lyophilisat oral

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque dose d'Estivan Lyo 10 mg lyophilisat oral contient 10 mg d'ébastine.
Chaque dose d'Estivan Lyo 20 mg lyophilisat oral contient 20 mg d'ébastine.

Excipients à effet notoire:

Chaque dose d'Estivan Lyo 10 mg lyophilisat oral contient 1 mg d'aspartam.
Chaque dose d'Estivan Lyo 20 mg lyophilisat oral contient 2 mg d'aspartam.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Lyophilisat oral.

Le lyophilisat oral se présente comme une unité blanche, ronde, lyophilisée.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Lyophilisat oral à 10 mg :

Traitement symptomatique de :

- la rhinite allergique saisonnière, associée ou non à une conjonctivite allergique
- l'urticaire.

Lyophilisat oral à 20 mg :

Traitement symptomatique des formes sévères de rhinite allergique saisonnière, associée ou non à une conjonctivite allergique.

4.2 Posologie et mode d'administration

Estivan lyophilisat oral est réservé aux adultes et aux enfants de plus de 12 ans. Pour les enfants âgés de 2 à 12 ans, Estivan 5 mg / 5 ml solution buvable est disponible.

Rhinite allergique

Le plus souvent, une prise d'une dose de lyophilisat oral à 10 mg le matin est suffisante.

Dans les formes sévères de cette affection, la dose peut être portée à 20 mg par jour. Cette dose peut être administrée par une prise de deux doses de lyophilisat oral à 10 mg ou par la prise d'une dose de lyophilisat oral à 20 mg.

Urticaire

Une dose de lyophilisat oral à 10 mg par jour.

Estivan Lyo peut être pris indifféremment pendant les repas ou en dehors de ceux-ci.
Estivan Lyo ne peut pas être associé à d'autres antihistaminiques. Ne pas dépasser la dose recommandée.

Patients à risque

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère, modérée à sévère ou d'insuffisance hépatique légère à modérée, aucune adaptation de la dose n'est nécessaire.

On ne dispose d'aucune expérience avec des doses supérieures à 10 mg chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère ; dès lors, il ne faut pas dépasser la dose de 10 mg chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère.

Le traitement peut être prolongé jusqu'à disparition des symptômes.

Mode d'administration

La dose d'Estivan Lyo lyophilisat oral est placée sur la langue, où elle se disperse instantanément. Il n'est pas nécessaire de boire de l'eau ou un autre liquide pour avaler la dose.

Le film thermosoudé doit être ouvert prudemment avec des mains sèches, immédiatement avant l'utilisation, et la dose de lyophilisat oral doit être prélevée sans l'écraser. La dose doit être prise le plus vite possible après l'ouverture du film thermosoudé.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Puisqu'il y a une interaction pharmacocinétique entre les antimycotiques du groupe des imidazoles comme le ketoconazole et l'itraconazole ou entre les antibiotiques du groupe des macrolides comme l'érythromycine ou entre les inhibiteurs de la protéase et les agents antituberculeux, tels que la rifampicine (voir la rubrique «4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions») l'ébastine doit être prescrite avec précaution en association avec les médicaments qui contiennent ces substances.

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

Estivan Lyo 10 mg lyophilisat oral contient 1 mg d'aspartam par dose et Estivan Lyo 20 mg lyophilisat oral contient 2 mg d'aspartam par dose.

L'aspartam contient une source de phénylalanine. Peut être dangereux pour les personnes atteintes de phénylcétonurie (PCU).

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

Des interactions pharmacocinétiques ont été observées quand l'ébastine est donnée en association avec du ketoconazole ou l'itraconazole et de l'érythromycine. Ces interactions avaient comme résultat une élévation de la concentration plasmatique de l'ébastine et à un degré moindre de la carébastine. Néanmoins, elles n'ont pas été associées à des conséquences pharmacodynamiques cliniquement significatives.

Des interactions pharmacocinétiques ont été observées lors de traitements combinés par l'ébastine et la rifampicine. Ces interactions sont susceptibles de réduire les concentrations plasmatiques et de diminuer les effets antihistaminiques.

Il n'existe aucune interaction avec la théophylline, la warfarine, la cimétidine, le diazépam et l'alcool.

Lorsque l'ébastine est prise en même temps que de la nourriture, les taux plasmatiques et la surface sous la courbe du métabolite actif augmentent de 1,5 à 2 fois. Cette augmentation est dépourvue d'effet sur le T_{max} . L'administration d'ébastine en même temps que de la nourriture ne modifie pas les effets cliniques du médicament.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Fertilité

Il n'existe pas de données relatives à l'effet de l'ébastine sur la fertilité chez l'homme.

Grossesse

Il existe des données limitées sur l'utilisation de l'ébastine chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la reproduction. Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation de l'ébastine pendant la grossesse.

Allaitement

On ne sait pas si l'ébastine est excrétée dans le lait maternel. Le taux élevé de liaison aux protéines (> 97 %) de l'ébastine et de son principal métabolite, la carébastine, semble indiquer que le médicament n'est pas excrété dans le lait maternel. Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation de l'ébastine pendant l'allaitement.

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

La fonction psychomotrice a été étudiée en détail chez l'homme et aucun effet n'a été mis en évidence. Aux doses thérapeutiques recommandées, l'ébastine n'a aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

Toutefois, chez les sujets sensibles qui réagissent de façon inhabituelle à l'ébastine, il est conseillé de connaître les réactions individuelles du patient avant de le laisser conduire ou effectuer des activités complexes : une somnolence ou des étourdissements peuvent en effet apparaître (voir rubrique 4.8).

4.8 Effets indésirables

Dans une méta-analyse d'essais cliniques contrôlés par placebo incluant 5708 patients traités par ébastine, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés étaient la sécheresse buccale et la somnolence.

Les EI rapportés dans le cadre d'essais cliniques pédiatriques (n=460) étaient similaires à ceux observés chez les adultes.

Le tableau ci-dessous énumère les effets indésirables signalés dans le cadre des essais cliniques et après la mise sur le marché, selon la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classes de systèmes d'organes	Très fréquent ($\geq 1/10$)	Fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
Affections du système immunitaire			réactions d'hypersensibilité (comme anaphylaxie et angioedème)	
Troubles du métabolisme et de la nutrition				augmentation de l'appétit, prise de poids
Affections			nervosité,	

psychiatriques			insomnie	
Affections du système nerveux	céphalée	somnolence	vertige, hypo-esthésie, dysgueusie	
Affections cardiaques			palpitations, tachycardie	
Affections gastro-intestinales		sécheresse buccale	douleur abdominale, vomissements, nausées, dyspepsie	
Affections hépatobiliaires			hépatite, cholestase, paramètres anormaux de la fonction hépatique (augmentation des transaminases, de la gamma-GT, de la phosphatase alcaline et de la bilirubine)	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané			urticaire, éruptions, dermatite	
Affections des organes de reproduction et du sein			troubles menstruels	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration			œdème, asthénie	

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 :

Belgique

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

www.afmps.be

Division Vigilance:

Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be

e-mail : adr@fagg-afmps.be

Luxembourg

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé

Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

Dans les études menées avec une posologie élevée - soit une dose maximale de 100 mg administrée une fois par jour - aucun signe ou symptôme cliniquement significatif n'a été observé.

Il n'existe aucun antidote spécifique de l'ébastine.

Il convient de procéder à un lavage gastrique, de surveiller les fonctions vitales - avec ECG - et d'instaurer un traitement symptomatique.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: Antihistaminiques H1

Code ATC : R06 AX22

L'ébastine assure une inhibition rapide et durable des effets induits par l'histamine. Elle exerce une activité antagoniste de longue durée et fortement sélective vis-à-vis des récepteurs histaminiques H1 et ne possède aucun effet central ni anticholinergique.

Ni l'ébastine ni ses métabolites ne traversent la barrière hémato-méningée.

Lors des études portant sur les réactions cutanées à l'histamine, un effet antihistaminique cliniquement significatif a été démontré après une heure et cet effet persistait pendant plus de 48 heures.

Après l'arrêt d'un traitement par l'ébastine d'une durée de 5 jours, l'effet antihistaminique demeurait manifeste pendant plus de 72 heures. Cette activité correspond à la persistance de concentrations plasmatiques du principal métabolite actif, la carébastine.

Après administration répétée, l'inhibition des récepteurs périphériques demeure à un niveau constant, sans tachyphylaxie.

Ceci démontre que, lors d'administration quotidienne, l'ébastine assure une inhibition intense et durable des récepteurs histaminiques H1 périphériques.

Dans une étude à dose unique, la formulation lyophilisat oral a été bien tolérée, comme le documentent les données biologiques de sécurité, les examens cliniques, paramètres vitaux et ECG. L'ébastine à la formulation en lyophilisat oral s'est avéré bio équivalent à la formulation en comprimé pelliculé. Dès lors, on s'attend à ce que l'efficacité d'ébastine à la formulation en lyophilisat oral soit identique à celle de la formulation en comprimé pelliculé.

Aucune sédation significative n'a été constatée aux doses recommandées lors des tests EEG, des performances cognitives, de la coordination perception-motricité et de l'évaluation subjective.

Ces résultats sont en accord avec ceux des études cliniques menées en double aveugle : l'incidence de la sédation avec l'ébastine est comparable avec celle associée à un placebo.

Les effets cardiaques de l'ébastine ont été étudiés de manière approfondie lors des études cliniques. Aucun effet cardiaque impliquant en même temps un allongement de l'intervalle QT n'a été constaté à la dose recommandée. A doses répétées jusqu'à 100 mg par jour ou à dose unique de 500 mg, on a observé de légères augmentations des pulsations cardiaques de quelques battements supplémentaires par minute résultant en une réduction de l'intervalle QT mais sans effet significatif sur le QT corrigé (= QTc).

L'urticaire idiopathique chronique a été étudiée en tant que modèle clinique pour les maladies urticariennes, étant donné la nature similaire de la physiopathologie sous-jacente (indépendamment de

l'étiologie) et le fait que les patients chroniques seront plus faciles à recruter dans le cadre d'une étude prospective. La libération d'histamine étant un facteur causal dans toutes les maladies urticariennes, l'ébastine devrait être efficace pour atténuer les symptômes d'autres maladies urticariennes que l'urticaire idiopathique chronique, conformément aux recommandations des directives cliniques.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Après administration par voie orale, l'ébastine est rapidement absorbée et subit un important métabolisme de premier passage. L'ébastine est presque entièrement transformée en carébastine, le principal métabolite acide pharmacologiquement actif.

Après une dose orale de 10 mg, les concentrations plasmatiques maximales de ce métabolite atteignent des valeurs de 80 à 100 ng/ml après 2,6 à 4 heures.

La demi-vie du métabolite acide est de 15 à 19 heures, 66 % du produit étant éliminé par voie urinaire, principalement sous forme de métabolites liés.

Après administration répétée d'une dose journalière de 10 mg, l'état d'équilibre est atteint après 3 à 5 jours, avec des taux plasmatiques maxima se situant entre 130 et 160 ng/ml.

Après une dose unique de 20 mg, la concentration plasmatique maximale en ébastine est atteinte après 1 à 3 heures. En moyenne, cette concentration est de 2,8 ng/ml. La concentration plasmatique maximale moyenne du principal métabolite, la carébastine, est de 157 ng/ml.

La pharmacocinétique de l'ébastine, ainsi que celle de son métabolite actif, la carébastine, s'est avérée linéaire à la marge posologique thérapeutique recommandée de 10 à 20 mg.

Des études in vitro sur des microsomes hépatiques humains ont démontré que l'ébastine est métabolisée en carébastine principalement par l'intermédiaire du système enzymatique CYP3A4. L'administration simultanée d'ébastine et de kétoconazole ou d'érythromycine (inhibiteurs de l'enzyme CYP3A4) a induit chez des volontaires en bonne santé une augmentation significative de la quantité d'ébastine et de carébastine dans le plasma (voir la rubrique «4.5. Interaction avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions»).

L'ébastine et la carébastine sont fortement liées aux protéines plasmatiques (> 97 %).

Aucune différence significative au niveau des propriétés pharmacocinétiques n'a été constatée entre les personnes âgées et les volontaires adultes jeunes.

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère, modérée ou sévère, ainsi que chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère, modérée ou sévère, les concentrations plasmatiques en ébastine et en son métabolite actif, la carébastine, au cours du premier jour et du cinquième jour de traitement étaient équivalentes à celles observées chez des volontaires en bonne santé.

Dans une étude croisée à dose unique avec l'ébastine lyophilisat oral par rapport à l'ébastine comprimés pelliculés, les formulations se sont avérées bio équivalentes. La prise d'eau après ébastine lyophilisat oral n'avait pas d'effet sur la disponibilité de l'ébastine.

5.3. Données de sécurité préclinique

Pas de particularités.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Gélatine
Mannitol
Aspartam (E 951)
Arôme menthe

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 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

Estivan Lyo 10 mg lyophilisat oral et Estivan Lyo 20 mg lyophilisat oral sont présentés en films thermosoudés aluminium monodoses, composés d'un film multilaminé et d'un opercule. Les matériaux du film thermosoudé sont le chlorure de polyvinyle (PVC), le polyamide orienté (OPA) et l'aluminium (Al); l'opercule se compose de polyéthylène terephthalate (PET), d'aluminium (Al) et de papier kraft blanchi.

Estivan Lyo 10 mg lyophilisat oral existe en boîtes de 10, 20, 30 et 40 doses de lyophilisat oral. Estivan Lyo 20 mg lyophilisat oral existe en boîtes de 10, 20, 30, 50 et 100 doses de lyophilisat oral. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Pas d'exigences particulières.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

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

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

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

Estivan Lyo 10 mg lyophilisat oral : BE271223
Estivan Lyo 20 mg lyophilisat oral : BE271232

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

Date de première autorisation : 28/02/2005
Date de dernier renouvellement : 18/06/2010

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

07/2024
Date d'approbation : 08/2024