



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
5 juillet 2017

ébastine

KESTIN 10 mg, comprimé pelliculé

B/15 (CIP : 34009 340 353 7 1)

B/30 (CIP : 34009 340 356 6 1)

KESTINLYO 10 mg, lyophilisat oral

B/30 (CIP : 34009 367 591 6 9)

Laboratoire ALMIRALL SAS

Code ATC	R06AX22 (autres antihistaminiques à usage systémique)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	« Traitement symptomatique de : - la rhinite allergique saisonnière et perannuelle, - l'urticaire. »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Dates initiales (procédure nationale) : KESTIN 10 mg, comprimé pelliculé : 01/02/1996 KESTINLYO 10 mg, lyophilisat oral : 22/12/2004	
Conditions de prescription et de délivrance	Liste II	
Classification ATC	2016 R R06 R06A R06AX R06AX22	Système respiratoire Antihistaminiques à usage systémique Antihistaminiques à usage systémique Autres antihistaminiques à usage systémique ébastine

02 CONTEXTE

Examen des spécialités réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 20/07/2012 par tacite reconduction.

Dans son dernier avis de renouvellement d'inscription du 17 octobre 2012, la Commission a considéré que le service médical rendu de KESTIN et KESTINLYO était modéré dans les indications de l'AMM.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

« Traitement symptomatique de :

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

03.2 Posologie

Cf. RCP

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Le laboratoire a fourni une nouvelle étude clinique dans le traitement de l'urticaire¹, qui n'a pas été prise en compte dans cet avis du fait que l'ébastine ait été administrée à une posologie non recommandée dans l'AMM.

Ces données ne sont pas susceptibles de modifier les conclusions précédentes de la Commission.

04.2 Tolérance/Effets indésirables

Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSURs couvrant la période du 1^{er} juin 2010 au 15 mai 2015). Au cours de cette période, l'exposition à l'ébastine a été estimée à 25 103 531 patients. Un total de 1 117 effets indésirables dont 272 graves a été rapporté durant cette période.

Une mise à jour de la section « Effets indésirables » de l'information de référence (RSI) a été effectuée afin d'inclure les signaux identifiés suivants :

- troubles hépatobiliaires : tests de la fonction hépatique anormaux (transaminases, gamma GT, phosphatase alcaline et bilirubine, augmentées), cholestase, hépatite
- troubles du système immunitaire : réactions d'hypersensibilité (anaphylaxie et angioedème)
- troubles du système nerveux : dysgueusie

Des nouveaux signaux potentiels ont été détectés et ajoutés à la liste des événements à surveiller étroitement :

- troubles visuels : vision floue, déficience visuelle, diplopie, troubles de l'accommodation, baisse de l'acuité visuelle
- troubles convulsifs
- hypertension/tension artérielle augmentée
- trouble de la miction (anurie, oligurie, dysurie, pollakiurie, rétention urinaire)
- augmentation de l'appétit.

Les signaux suivants ont été clos :

- chromaturie et cholurie
- troubles vasculaires non spécifiques
- troubles gastro-intestinaux non spécifiques
- troubles neurologiques non spécifiques
- troubles respiratoires non spécifiques
- surdité, hypoacousie
- affections hépatiques sévères (jaunisse/cholestase, hépatite, lésion/trouble hépatique, insuffisance hépatique)
- réactions d'hypersensibilité (angioedème/œdème du visage, réactions anaphylactiques, hypersensibilité)
- réactions allergiques
- laryngospasme (continue d'être étroitement surveillé)
- réactions cutanées sévères : dermatite bulleuse, syndrome de DRESS, syndrome de Steven Johnson (continuent d'être étroitement surveillées)
- dysgueusie
- troubles cutanés non spécifiques
- augmentation des enzymes hépatiques

¹ Sánchez J, Zakzuk J, Cardona R. Prediction of the Efficacy of Antihistamines in Chronic Spontaneous Urticaria Based on Initial Suppression of the Histamine- Induced Wheal. J Investig Allergol Clin Immunol 2016;26(3):177-84

- insomnie, nervosité et troubles du sommeil
- œdème.

► Pour rappel, les risques importants identifiés ou potentiels et les informations manquantes sont les suivants :

Risques importants identifiés	Réactions d'hypersensibilité Troubles hépatobiliaires graves
Risques importants potentiels	Evénements cardiaques Agitation/anxiété, dépression
Informations manquantes	Données sur la fertilité, la grossesse et l'allaitement

► Aucun rectificatif d'AMM n'a été notifié depuis l'avis précédent. Néanmoins, deux demandes de variations ont été déposées auprès de l'ANSM en 2011 et 2015 suite à la mise à jour du RSI et sont en cours d'évaluation. En l'absence de retour de l'ANSM et afin de disposer d'une information médicale à jour, le laboratoire a informé l'ANSM en janvier 2016 de sa décision d'initier le processus de mise en place de l'ensemble des modifications des RCP et des notices des spécialités KESTIN/KESTINLYO à compter du 15 mars 2016. Ce processus est à ce jour finalisé (cf. propositions de RCP en annexe).

► Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour ces spécialités.

04.3 Données d'utilisation/de prescription

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel hiver 2016), KESTIN a fait l'objet de 503 565 prescriptions. Il est majoritairement prescrit par des médecins généralistes (86% des prescriptions) dans les rhinites allergiques, sans précision (23% des prescriptions).

KESTINLYO a fait l'objet de 456 605 prescriptions ; il est majoritairement prescrit par des médecins généralistes (78% des prescriptions) dans les rhinites allergiques, sans précision (22% des prescriptions) et les allergies, sans précision (16% des prescriptions).

04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur la rhinite allergique et l'urticaire ainsi que leurs modalités de prise en charge ont également été prises en compte^{2,3,4,5,6,7}.

Depuis la dernière évaluation par la Commission du 17 octobre 2012, la place de KESTIN et KESTINLYO dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée. Les antihistaminiques H1 de deuxième génération restent le traitement médicamenteux recommandé en première intention.

² Van Cauwenberge P et al. Consensus statement on the treatment of allergic rhinitis. European Academy of Allergology and Clinical Immunology. Allergy 2000; 55(2):116-34

³ Brozek JL. et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines. 2010 Revision. The Journal of Allergy and Clinical Immunology 2010;126:466-476

⁴ Recommandations issues de la conférence de consensus sur la « Prise en charge de l'urticaire chronique » sous l'égide de la Société française de dermatologie avec la participation de l'ANAES.2003

⁵ Grob JJ et al. Recommandations dans l'urticaire ». Annales de dermatologie et de vénéréologie 2010, n°137,5 suppl.1;19-23.

⁶ Zuberbier T, Asero R, Bindslev-Jensen C et al. EAACI/GA(2)LEN/EDF/WAO guideline: management of urticaria. Allergy 2009;64(10):1427-43

⁷ Zuberbier et al. The EAACI/GA²LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2013 revision and update Allergy 2014; DOI: 10.1111/all.12313

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 17 octobre 2012 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

5.1.1 Rhinite allergique

- ▮ La rhinite allergique n'est pas une maladie grave, cependant, elle peut évoluer vers une dégradation de la qualité de vie.
- ▮ Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement symptomatique.
- ▮ Leur rapport efficacité/effets indésirables est moyen.
- ▮ Il existe des alternatives thérapeutiques médicamenteuses.
- ▮ Ces spécialités sont des traitements de première intention.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par KESTIN et KESTINLYO reste modéré dans la rhinite allergique.

5.1.2 Urticaire

- ▮ L'urticaire aiguë n'est pas une maladie grave ; elle peut évoluer, dans sa forme chronique, vers une dégradation de la qualité de vie.
- ▮ Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement symptomatique.
- ▮ Leur rapport efficacité/effets indésirables est moyen.
- ▮ Il existe des alternatives thérapeutiques médicamenteuses.
- ▮ Ces spécialités sont des traitements de première intention.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par KESTIN et KESTINLYO reste modéré dans l'urticaire.

05.2 Recommandations de la Commission

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications de l'AMM.

▮ Taux de remboursement proposé : 30 %

▮ Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

ANNEXE

Tableau comparatif texte en vigueur/variation type II décembre 2011/ variation Type IB C.I.3.z

Spécialité KESTIN

RCP en vigueur	Proposition de RCP Variation type II Suite à procédure DK/H/PSUR/0043/001 Date de dépôt : 9 décembre 2011	Proposition de RCP Variation Type IB C.I.3.z Suite à procédure DK/H/PSUR/0043/002 Date de dépôt : 21 janvier 2015
1. DENOMINATION DU MEDICAMENT KESTIN 10 mg, comprimé pelliculé 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE Ebastine 10,000 mg Pour un comprimé pelliculé. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1. 3. FORME PHARMACEUTIQUE Comprimé pelliculé. 4. DONNEES CLINIQUES 4.1. Indications thérapeutiques Traitement symptomatique de: - la rhinite allergique saisonnière et parannuelle, - l'urticaire. 4.2. Posologie et mode d'administration Réservé à l'adulte et à l'enfant de plus de 12 ans: - rhinite allergique saisonnière et parannuelle: 10 à 20 mg par jour en 1 prise quotidienne en dehors des repas. - urticaire: 10 mg par jour en 1 prise quotidienne en dehors des repas.	1. DENOMINATION DU MEDICAMENT KESTIN 10 mg, comprimé pelliculé 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE Ebastine 10,000 mg Excipient à effet notoire : Lactose monohydraté 88,5 mg Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1. 3. FORME PHARMACEUTIQUE Comprimé pelliculé. 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 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. <u>Population spéciales</u> 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.	1. DENOMINATION DU MEDICAMENT KESTIN 10 mg, comprimé pelliculé 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE Ebastine 10,000 mg Excipient à effet notoire : Lactose monohydraté 88,5 mg Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1. 3. FORME PHARMACEUTIQUE Comprimé pelliculé. 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 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. <u>Population spéciales</u> 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

4.3. Contre-indications • Enfant de moins de 12 ans en l'absence de donnée d'efficacité et de sécurité, • Antécédent d'hypersensibilité au produit, • Insuffisance hépatique sévère. 4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi <u>Mises en garde spéciales</u> 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, et les macrolides (voir rubrique 4.5). En raison de la présence de lactose, ce médicament ne doit pas être administré en cas de galactosémie congénitale, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou de déficit en lactase. <u>Précautions d'emploi</u> Prescrire avec précaution en cas d'insuffisance rénale. 4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions <u>Associations déconseillées</u> +Kétoconazole, itraconazole, érythromycine, clarithromycine, josamycine; Risque majoré de survenue de troubles du rythme ventriculaire chez les sujets prédisposés (syndrome du QT long, congénital).	Le traitement doit être poursuivi jusqu'à disparition des symptômes. 4.3. Contre-indications • Enfant de moins de 12 ans en l'absence de donnée d'efficacité et de sécurité, • Antécédent d'hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1. • Insuffisance hépatique sévère. 4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi <u>Mises en garde spéciales</u> 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. En raison de la présence de lactose, les patients avec de rares problèmes héréditaires comme l'intolérance au galactose, un déficit en Lapp lactase ou une malabsorption glucose-galactose ne doivent pas prendre ce médicament. <u>Précautions d'emploi</u> L'ébastine doit être utilisée avec prudence chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 4.2). 4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions <u>Associations déconseillées</u> 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	jusqu'à disparition des symptômes. 4.3. Contre-indications • Enfant de moins de 12 ans en l'absence de donnée d'efficacité et de sécurité, • Antécédent d'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 <u>Mises en garde spéciales</u> 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. En raison de la présence de lactose, les patients avec de rares problèmes héréditaires comme l'intolérance au galactose, un déficit en Lapp lactase ou une malabsorption glucose-galactose ne doivent pas prendre ce médicament. <u>Précautions d'emploi</u> L'ébastine doit être utilisée avec prudence chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 4.2). 4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions <u>Associations déconseillées</u> 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. Grossesse et allaitement <u>Grossesse</u> Les études sur les fonctions de reproduction réalisées chez l'animal n'ont révélé aucun effet nocif. Chez la femme enceinte, le retentissement de la prise de ce médicament en cours de grossesse n'est pas connu, l'absence d'étude épidémiologique rétrospective interdisant toute conclusion. En conséquence, l'administration d'ébastine chez la femme enceinte est déconseillée. <u>Allaitement</u> Le passage de l'ébastine et de ces métabolites dans le lait maternel n'a pas été étudié. Son administration durant l'allaitement est déconseillée. 4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines Sans objet. 4.8. Effets indésirables Les effets indésirables rapportés lors de l'utilisation d'ébastine sont présentés par système-organe et par ordre décroissant de fréquence, les effets indésirables rapportés ont tous été classés dans la catégorie « très rare » (<1/10 000). • Système cardio-vasculaire: palpitations, tachycardie. • Système digestif: sécheresse de la bouche, dyspepsie, douleur abdominale, nausée, vomissement. • Troubles généraux: asthénie, œdème. • Troubles hépatobiliaires: tests hépatiques anormaux. • Système nerveux central: somnolence, maux de tête, étourdissement,	effet clinique. 4.6. Grossesse et allaitement <u>Grossesse</u> 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. <u>Allaitement</u> 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. <u>Fertilité</u> 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) et très rare (< 1/10 000).	4.6. Grossesse et allaitement <u>Grossesse</u> 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. <u>Allaitement</u> 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. <u>Fertilité</u> 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) et très rare (< 1/10 000).
--	--	---

trouble de la sensibilité.	• Troubles psychiques: insomnie, nervosité.
	• Troubles des organes de reproduction: troubles menstruels.
	• Troubles de la peau et du système sous-cutané: éruption cutanée, urticaire, dermatite.
	• Affections du système immunitaire: manifestations allergiques sévères.

Troubles du système immunitaire	Très rare : manifestations allergiques sévères
Troubles psychiques	Très rare : insomnie, nervosité
Troubles du système nerveux	Rare : somnolence Très rare : étourdissement, hypoesthésie, maux de tête
Troubles cardiaques	Très rare : palpitations, tachycardie
Troubles gastro-intestinaux	Rare : bouche sèche Très rare : vomissement, douleur abdominale, nausée, dyspepsie
Troubles hépatobiliaires	Très rare : tests hépatiques anormaux
Troubles de la peau et du tissu sous-cutané	Très rare : urticaire, éruption cutanée, dermatite
Troubles des organes de reproduction	Très rare : troubles menstruels
Troubles généraux et au site d'administration	Très rare : œdème, asthénie

SOC medDRA	Très fréquent $\geq 1/10$	Fréquent $\geq 1/100$ jusqu'à $< 1/10$	Rare $\geq 1/1000$ jusqu'à $< 1/1000$	Très rare ($< 1/10000$)
Troubles du système immunitaire			Réactions d'hypersensibilité (tels que anaphylaxie et œdème de Quincke)	Manifestations allergiques sévères
Troubles psychiques			Nervosité, insomnie	Nervosité, insomnie
Troubles du système nerveux	Maux de tête	Somnolence	Étourdissement, hypoesthésie, dysgueusie, Somnolence	Maux de tête, Hypoesthésie, Étourdissement
Troubles cardiaques			Palpitations, tachycardie	Palpitations, tachycardie
Troubles gastro-intestinaux		Bouche sèche	Douleur abdominale, vomissement, nausée, dyspepsie, 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)	tests hépatiques anormaux
Troubles de la peau			Urticaire, éruption cutanée, dermatite	Urticaire, éruption cutanée, dermatite
Troubles des organes de reproduction			Troubles menstruels	Troubles menstruels
Troubles généraux			Œdème, asthénie	Œdème, asthénie

Déclaration des effets indésirables suspectés

4.9. Surdosage Aux doses supérieures à la dose recommandée, un effet sédatif et atropinique peut apparaître. 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: ANTI-HISTAMINIQUE 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. L'administration d'ébastine au cours d'un repas riche en graisse augmente l'aire sous la courbe et la C_{max} de la carébastine de 50 % et 40 % respectivement. Des études in vitro sur les microsomes hépatiques humains montrent que l'ébastine est métabolisée principalement en carébastine via le cytochrome CYP3A4.	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: ANTI-HISTAMINIQUE 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. L'administration d'ébastine au cours d'un repas riche en graisse augmente l'aire sous la courbe et la C_{max} de la carébastine de 50 % et 40 % respectivement. Des études in vitro sur les microsomes hépatiques humains montrent que l'ébastine est métabolisée principalement en carébastine via le cytochrome CYP3A4.	<u>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.ansm.sante.fr.</u> 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 : ANTI-HISTAMINIQUE 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. L'ébastine et la carébastine sont fortement liées aux protéines plasmatiques, avec un taux de fixation supérieur à 90 %. 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. <u>Sujet âgé</u>: les paramètres pharmacocinétiques ne diffèrent pas de manière statistiquement significative des valeurs enregistrées chez l'adulte jeune. <u>Insuffisant rénal</u>: la demi-vie moyenne d'élimination de la carébastine est augmentée atteignant 23 à 26 heures. <u>Insuffisant hépatique</u>: la demi-vie est également augmentée, atteignant 27 heures. 5.3. Données de sécurité préclinique Sans objet. 6. DONNEES PHARMACEUTIQUES 6.1. Liste des excipients Cellulose microcristalline, amidon de maïs pré-gélatinisé, lactose monohydraté, croscarmellose sodique, stéarate de magnésium, hypromellose, macrogol 6000, dioxyde de titane. 6.2. Incompatibilités Sans objet. 6.3. Durée de conservation 3 ans. 6.4. Précautions particulières de conservation A conserver à une température inférieure à 30°C à l'abri de la lumière et de l'humidité. 6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur 10 comprimés sous plaquette thermoformée (PVC/Aluminium). 15 comprimés sous plaquette thermoformée (PVC/Aluminium).	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. 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. <u>Sujet âgé</u> Les paramètres pharmacocinétiques ne diffèrent pas de manière statistiquement significative des valeurs enregistrées chez l'adulte jeune. <u>Insuffisance rénale et hépatique</u> 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. 5.3. Données de sécurité préclinique Sans objet. 6. DONNEES PHARMACEUTIQUES 6.1. Liste des excipients Cellulose microcristalline, amidon de maïs pré-gélatinisé, lactose monohydraté, croscarmellose sodique, stéarate de magnésium, hypromellose, macrogol 6000, dioxyde de titane. 6.2. Incompatibilités Sans objet. 6.3. Durée de conservation 3 ans. 6.4. Précautions particulières de conservation A conserver à une température inférieure à 30°C à l'abri de la lumière et de l'humidité. 6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur 10 comprimés sous plaquette thermoformée (PVC/Aluminium). 15 comprimés sous plaquette thermoformée (PVC/Aluminium). 20 comprimés sous plaquette thermoformée (PVC/Aluminium).	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. 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. <u>Sujet âgé</u> Les paramètres pharmacocinétiques ne diffèrent pas de manière statistiquement significative des valeurs enregistrées chez l'adulte jeune. <u>Insuffisance rénale et hépatique</u> 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. 5.3. Données de sécurité préclinique Sans objet. 6. DONNEES PHARMACEUTIQUES 6.1. Liste des excipients Cellulose microcristalline, amidon de maïs pré-gélatinisé, lactose monohydraté, croscarmellose sodique, stéarate de magnésium, hypromellose, macrogol 6000, dioxyde de titane. 6.2. Incompatibilités Sans objet. 6.3. Durée de conservation 3 ans. 6.4. Précautions particulières de conservation A conserver à une température inférieure à 30°C à l'abri de la lumière et de l'humidité. 6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur 10 comprimés sous plaquette thermoformée (PVC/Aluminium). 15 comprimés sous plaquette thermoformée (PVC/Aluminium).
--	--	---

20 comprimés sous plaquette thermoformée (PVC/Aluminium). 30 comprimés sous plaquette thermoformée (PVC/Aluminium). 100 comprimés sous plaquette thermoformée (PVC/Aluminium). 6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation Pas d'exigences particulières. 7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ ALMIRALL SAS IMMEUBLE LE BARJAC 1 BOULEVARD VICTOR 75015 PARIS 8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ • 340 352-0: 10 comprimés sous plaquette thermoformée (PVC/Aluminium). • 340 353-7: 15 comprimés sous plaquette thermoformée (PVC/Aluminium). • 340 354-3: 20 comprimés sous plaquette thermoformée (PVC/Aluminium). • 340 356-6: 30 comprimés sous plaquette thermoformée (PVC/Aluminium). • 559 586-0: 100 comprimés sous plaquette thermoformée (PVC/Aluminium). 9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION [à compléter par le titulaire] 10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE [à compléter par le titulaire] 11. DOSIMETRIE Sans objet. 12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES Sans objet. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE Liste II	30 comprimés sous plaquette thermoformée (PVC/Aluminium). 100 comprimés sous plaquette thermoformée (PVC/Aluminium). 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 MARCHÉ ALMIRALL SAS IMMEUBLE LE BARJAC 1, BOULEVARD VICTOR 75015 PARIS 8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ • 340 352-0 : 10 comprimés sous plaquette thermoformée (PVC/Aluminium) • 340 353-7 : 15 comprimés sous plaquette thermoformée (PVC/Aluminium) • 340 354-3 : 20 comprimés sous plaquette thermoformée (PVC/Aluminium) • 340 356-6 : 30 comprimés sous plaquette thermoformée (PVC/Aluminium) • 559 586-0 : 100 comprimés sous plaquette thermoformée (PVC/Aluminium) 9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION 1^{er} février 1996/1^{er} février 2006 10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE Décembre 2011 11. DOSIMETRIE Sans objet. 12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES Sans objet. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE Liste II	20 comprimés sous plaquette thermoformée (PVC/Aluminium). 30 comprimés sous plaquette thermoformée (PVC/Aluminium). 100 comprimés sous plaquette thermoformée (PVC/Aluminium). 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 MARCHÉ ALMIRALL SAS IMMEUBLE LE BARJAC 1, BOULEVARD VICTOR 75015 PARIS 8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ • 340 352-0 : 10 comprimés sous plaquette thermoformée (PVC/Aluminium) • 340 353-7 : 15 comprimés sous plaquette thermoformée (PVC/Aluminium) • 340 354-3 : 20 comprimés sous plaquette thermoformée (PVC/Aluminium) • 340 356-6 : 30 comprimés sous plaquette thermoformée (PVC/Aluminium) • 559 586-0 : 100 comprimés sous plaquette thermoformée (PVC/Aluminium) 9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION 1^{er} février 1996/1^{er} février 2006 10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE Janvier 2015 11. DOSIMETRIE Sans objet. 12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES Sans objet. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE Liste II
---	--	---

Spécialité KESTINLYO

RCP en vigueur	Proposition de RCP Variation type II Suite à procédure DK/H/PSUR/0043/001 Date de dépôt : 9 décembre 2011	Proposition de RCP Variation Type IB C.I.3.z Suite à procédure DK/H/PSUR/0043/002 Date de dépôt : 21 janvier 2015
1. DENOMINATION DU MEDICAMENT KESTINLYO 10 mg, lyophilisat oral 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE Ebastine 10,00 mg Pour un lyophilisat oral. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1. 3. FORME PHARMACEUTIQUE Lyophilisat oral. 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 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 en dehors des repas. - Urticaire: 10 mg par jour en 1 prise quotidienne en dehors des repas.	1. DENOMINATION DU MEDICAMENT KESTINLYO® 10 mg, lyophilisat oral 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE Ebastine : 10,000 mg Excipient à effet notoire : Aspartam : 1,0 mg Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1. 3. FORME PHARMACEUTIQUE Lyophilisat oral. 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 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. <u>Population spéciales</u> 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.	1. DENOMINATION DU MEDICAMENT KESTINLYO® 10 mg, lyophilisat oral 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE Ebastine 10,000 mg Excipient à effet notoire : Aspartam 1,0 mg Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1. 3. FORME PHARMACEUTIQUE Lyophilisat oral. 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 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. <u>Population spéciales</u> 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

Mode d'administration Le lyophilisat oral 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'avalier. Le lyophilisat doit être utilisé immédiatement après ouverture du blister. Le blister sera soigneusement ouvert avec les mains sèches pour retirer le lyophilisat du blister sans l'écraser. 4.3. Contre-indications • Enfant de moins de 12 ans en l'absence de données d'efficacité et de sécurité. • Antécédent d'hypersensibilité au produit. • Insuffisance hépatique sévère. • En cas de phénylcétonurie, en raison de la présence d'aspartam. 4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi Mises en garde spéciales 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, et les macrolides (voir rubrique 4.5). Précaution d'emploi Prescrire avec précaution en cas d'insuffisance rénale. 4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions Associations déconseillées + Kétoconazole, itraconazole, érythromycine, clarithromycine, josamycine: Risque majoré de survenue de troubles du rythme ventriculaire chez les sujets prédisposés (syndrome du QT long, congénital).	Le traitement doit être poursuivi jusqu'à disparition des symptômes. Mode d'administration Le lyophilisat oral 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'avalier. Le lyophilisat doit être utilisé immédiatement après ouverture du blister. Le blister sera soigneusement ouvert avec les mains sèches pour retirer le lyophilisat du blister sans l'écraser. 4.3. Contre-indications • Enfant de moins de 12 ans en l'absence de donnée d'efficacité et de sécurité, • Antécédent d'hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1. Insuffisance hépatique sévère. En cas de phénylcétonurie, en raison de la présence d'aspartam 4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi Mises en garde spéciales 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. En raison de la présence d'aspartam qui contient une source de phénylalanine, qui peut être nocif pour les patients présentant une phénylcétonurie. Précautions d'emploi L'ébastine doit être utilisée avec prudence chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 4.2). 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'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).	jusqu'à disparition des symptômes. Mode d'administration Le lyophilisat oral 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'avalier. Le lyophilisat doit être utilisé immédiatement après ouverture du blister. Le blister sera soigneusement ouvert avec les mains sèches pour retirer le lyophilisat du blister sans l'écraser. 4.3. Contre-indications • Enfant de moins de 12 ans en l'absence de donnée d'efficacité et de sécurité, • Antécédent d'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 Mises en garde spéciales 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. En raison de la présence d'aspartam qui contient une source de phénylalanine, qui peut être nocif pour les patients présentant une phénylcétonurie. Précautions d'emploi L'ébastine doit être utilisée avec prudence chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 4.2). 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
---	---	--

4.6. Grossesse et allaitement <u>Grossesse</u> Les études sur les fonctions de reproduction réalisées chez l'animal n'ont révélé aucun effet nocif. Chez la femme enceinte, le retentissement de la prise de ce médicament en cours de grossesse n'est pas connu, l'absence d'étude épidémiologique rétrospective interdisant toute conclusion. En conséquence, l'administration d'ébastine chez la femme enceinte est déconseillée. <u>Allaitement</u> Le passage de l'ébastine et de ces métabolites dans le lait maternel n'a pas été étudié. Son administration durant l'allaitement est déconseillée. 4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines Sans objet. 4.8. Effets indésirables Les effets indésirables rapportés lors de l'utilisation d'ébastine sont présentés par système-organe et par ordre décroissant de fréquence, les effets indésirables rapportés ont tous été classés dans la catégorie « très rare » (<1/10 000). • Système cardio-vasculaire: palpitations, tachycardie. • Système digestif: sécheresse de la bouche, dyspepsie, douleur abdominale, nausée, vomissement. • Troubles généraux: asthénie, œdème.	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 cimetidine, le diazépam et l'alcool. L'administration de l'ébastine avec de la nourriture ne modifie pas son effet clinique. 4.6. Grossesse et allaitement <u>Grossesse</u> 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. <u>Allaitement</u> 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. <u>Fertilité</u> 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) et très rare (< 1/10 000).	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 cimetidine, le diazépam et l'alcool. L'administration de l'ébastine avec de la nourriture ne modifie pas son effet clinique. 4.6. Grossesse et allaitement <u>Grossesse</u> 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. <u>Allaitement</u> 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. <u>Fertilité</u> 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) et très rare (< 1/10 000).
--	--	---

• Troubles hépatobiliaires: tests hépatiques anormaux. • Système nerveux central: somnolence, maux de tête, étourdissement, trouble de la sensibilité. • Troubles psychiques: insomnie, nervosité. • Troubles des organes de reproduction: troubles menstruels. • Troubles de la peau et du système sous-cutané: éruption cutanée, urticaire, dermatite. • Affections du système immunitaire: manifestations allergiques sévères.	Troubles du système immunitaire	Très rare : manifestations allergiques sévères					
	Troubles psychiques	Très rare : insomnie, nervosité					
	Troubles du système nerveux	Rare : somnolence Très rare : étourdissement, hypoesthésie, maux de tête					
	Troubles cardiaques	Très rare : palpitations, tachycardie					
	Troubles gastro-intestinaux	Rare : bouche sèche Très rare : vomissement, douleur abdominale, nausée, dyspepsie					
	Troubles hépatobiliaires	Très rare : tests hépatiques anormaux					
	Troubles de la peau et du tissu sous-cutané	Très rare : urticaire, éruption cutanée, dermatite					
	Troubles des organes de reproduction	Très rare : troubles menstruels					
	Troubles généraux et au site d'administration	Très rare : œdème, asthénie					
			SOC medDRA	Très fréquent ≥ 1/10	Fréquent ≥ 1/100 jusqu'à < 1/10	Rare ≥ 1/1000 jusqu'à < 1/1000	Très rare (<1/10000)
			Troubles du système immunitaire			Réactions d'hypersensibilité (tels que anaphylaxie et œdème de Quincke)	Manifestations allergiques sévères
			Troubles psychiques			Nervosité, insomnie	Nervosité, insomnie
			Troubles du système nerveux	Maux de tête	Somnolence	Étourdissements, hypoesthésie, dysgueusie, Somnolence	Maux de tête, hypoesthésie, Étourdissement,
			Troubles cardiaques			Palpitations, tachycardie	Palpitations, tachycardie
			Troubles gastro-intestinaux		Bouche sèche	Douleur abdominale, vomissement, nausée, dyspepsie, 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)	Tests hépatiques anormaux
			Troubles de la peau			Urticaire, éruption cutanée, dermatite	Urticaire, éruption cutanée, dermatite
			Troubles des organes de reproduction			Troubles menstruels	Troubles menstruels
			Troubles			Œdème,	Œdème,

		généraux		asthénie	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 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.ansm.sante.fr.			
4.9. Surdosage		4.9. Surdosage		4.9. Surdosage	
Aux doses supérieures à la dose recommandée, un effet sédatif et atropinique peut apparaître. Conduite à tenir en cas de surdosage massif:		Dans les études menées avec une posologie élevée, aucun signe clinique significatif ou symptôme n'a été observé jusqu'à 100 mg par jour.		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:		Conduite à tenir en cas de surdosage massif :		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.		• aucun antidote n'est connu à ce jour, • évacuation gastrique, • traitement symptomatique, • surveillance des fonctions vitales incluant une surveillance ECG.		• aucun antidote n'est connu à ce jour, • évacuation gastrique, • traitement symptomatique, • surveillance des fonctions vitales incluant une surveillance ECG.	
5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES		5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES		5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES	
5.1. Propriétés pharmacodynamiques		5.1. Propriétés pharmacodynamiques		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.		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.		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		5.2. Propriétés pharmacocinétiques		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.		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.		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.		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.		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.	
L'administration d'ébastine au cours d'un repas riche en graisse augmente l'aire sous la courbe et la C _{max} de la carébastine de 50 % et 40 % respectivement.		L'administration d'ébastine au cours d'un repas riche en graisse augmente l'aire sous la courbe et la C_{max} de la carébastine de 50 % et 40 % respectivement			
Des études <i>in vitro</i> sur les microsomes hépatiques humains montrent que l'ébastine est métabolisée principalement en carébastine via le cytochrome CYP3A4.		Des études <i>in vitro</i> sur les microsomes hépatiques humains montrent que l'ébastine est métabolisée principalement en carébastine via le cytochrome CYP3A4.		Des études <i>in vitro</i> sur les microsomes hépatiques humains montrent que l'ébastine est métabolisée principalement en carébastine via le cytochrome CYP3A4.	

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 90 %. 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. <u>Sujet âgé</u>: les paramètres pharmacocinétiques ne diffèrent pas de manière statistiquement significative des valeurs enregistrées chez l'adulte jeune. <u>Insuffisant rénal</u>: la demi-vie moyenne d'élimination de la carébastine est augmentée atteignant 23 à 26 heures. <u>Insuffisant hépatique</u>: la demi-vie est également augmentée, atteignant 27 heures. 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 Gélatine, mannitol, aspartam, arôme menthe (huile essentielle de menthe, maltodextrine). 6.2. Incompatibilités	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. <u>Sujet âgé</u> Les paramètres pharmacocinétiques ne diffèrent pas de manière statistiquement significative des valeurs enregistrées chez l'adulte jeune. <u>Insuffisance rénale et hépatique</u> 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 Gélatine, mannitol, aspartam, arôme menthe (huile essentielle de menthe, maltodextrine). 6.2. Incompatibilités Sans objet.	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. <u>Sujet âgé</u> Les paramètres pharmacocinétiques ne diffèrent pas de manière statistiquement significative des valeurs enregistrées chez l'adulte jeune. <u>Insuffisance rénale et hépatique</u> 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 Gélatine, mannitol, aspartam, arôme menthe (huile essentielle de menthe, maltodextrine). 6.2. Incompatibilités Sans objet.
--	--	--

Sans objet. 6.3. Durée de conservation 3 ans. 6.4. Précautions particulières de conservation Pas de précautions particulières de conservation. 6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur 10, 20, 30, 50 et 100 lyophilisats oraux sous plaquette thermoformée unidose, constituée d'un blister multicouche et d'un opercule. - Le blister multicouche est composé de polychlorure de vinyl (PVC), de polyamide orienté (OPA) et d'aluminium. - L'opercule est composé de polytéréphtalate d'éthylène (PET), d'aluminium, et de papier. 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 MARCHÉ ALMIRALL SAS IMMEUBLE LE BARJAC 1 BOULEVARD VICTOR 75015 PARIS 8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ 367 588-5: 10 lyophilisats oraux sous plaquette thermoformée (PVC/Polyamide/Aluminium). 367 589-1: 20 lyophilisats oraux sous plaquette thermoformée (PVC/Polyamide/Aluminium). 367 591-6: 30 lyophilisats oraux sous plaquette thermoformée (PVC/Polyamide/Aluminium). 566 183-5: 50 lyophilisats oraux sous plaquette thermoformée (PVC/Polyamide/Aluminium). 566 184-1: 100 lyophilisats oraux sous plaquette thermoformée (PVC/Polyamide/Aluminium). 9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION [à compléter par le titulaire] 10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE [à compléter par le titulaire] 11. DOSIMETRIE Sans objet.	6.3. Durée de conservation 3 ans. 6.4. Précautions particulières de conservation Pas de précautions particulières de conservation. 6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur 10, 20, 30, 50 et 100 lyophilisats oraux sous plaquette thermoformée unidose, constituée d'un blister multicouche et d'un opercule. - Le blister multicouche est composé de polychlorure de vinyl (PVC), de polyamide orienté (OPA) et d'aluminium. - L'opercule est composé de polytéréphtalate d'éthylène (PET), d'aluminium, et de papier. 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 MARCHÉ ALMIRALL SAS IMMEUBLE LE BARJAC 1, BOULEVARD VICTOR 75015 PARIS 8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ 367 588-5 : 10 lyophilisats oraux sous plaquette thermoformée (PVC/Polyamide/Aluminium) 367 589-1 : 20 lyophilisats oraux sous plaquette thermoformée (PVC/Polyamide/Aluminium) 367 591-6 : 30 lyophilisats oraux sous plaquette thermoformée (PVC/Polyamide/Aluminium) 566 183-5 : 50 lyophilisats oraux sous plaquette thermoformée (PVC/Polyamide/Aluminium) 566 184-1 : 100 lyophilisats oraux sous plaquette thermoformée (PVC/Polyamide/Aluminium) 9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION 22/12/2004 10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE [A compléter ultérieurement par le titulaire] 11. DOSIMETRIE Sans objet.	6.3. Durée de conservation 3 ans. 6.4. Précautions particulières de conservation Pas de précautions particulières de conservation. 6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur 10, 20, 30, 50 et 100 lyophilisats oraux sous plaquette thermoformée unidose, constituée d'un blister multicouche et d'un opercule. - Le blister multicouche est composé de polychlorure de vinyl (PVC), de polyamide orienté (OPA) et d'aluminium. - L'opercule est composé de polytéréphtalate d'éthylène (PET), d'aluminium, et de papier. 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 MARCHÉ ALMIRALL SAS IMMEUBLE LE BARJAC 1, BOULEVARD VICTOR 75015 PARIS 8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ 367 588-5 : 10 lyophilisats oraux sous plaquette thermoformée (PVC/Polyamide/Aluminium) 367 589-1 : 20 lyophilisats oraux sous plaquette thermoformée (PVC/Polyamide/Aluminium) 367 591-6 : 30 lyophilisats oraux sous plaquette thermoformée (PVC/Polyamide/Aluminium) 566 183-5 : 50 lyophilisats oraux sous plaquette thermoformée (PVC/Polyamide/Aluminium) 566 184-1 : 100 lyophilisats oraux sous plaquette thermoformée (PVC/Polyamide/Aluminium) 9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION 10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE [A compléter ultérieurement par le titulaire] 11. DOSIMETRIE Sans objet. 12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES
---	--	--

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES Sans objet. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE Liste II.	12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES Sans objet. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE Liste II	Sans objet. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE Liste II
--	---	--