ANSM - Mis à jour le : 28/01/2021

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

ESBERIVEN FORT, comprimé enrobé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Rutoside..... 250,00000 mg
Extrait aqueux sec de mélilot..... 30,00000 mg
Enrichi en coumarine titré à..... 5,00000 mg

Pour un comprimé enrobé.

Excipients à effet notoire : lactose, saccharose, benzoate de sodium.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé enrobé.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

ESBERIVEN FORT est indiqué dans le traitement des symptômes en rapport avec l?insuffisance veinolymphatique (jambes lourdes, douleurs, impatiences du primo-decubitus).

ESBERIVEN FORT est indiqué dans le traitement des signes fonctionnels liés à la crise hémorroïdaire.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

1 comprimé matin et soir ; la posologie ne doit pas dépasser 2 comprimés par jour en deux prises.

Mode d?administration

Voie orale uniquement.

4.3. Contre-indications

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

- Ce médicament est généralement déconseillé pendant l?allaitement (voir rubrique « Fertilité, grossesse et allaitement).

- Ne pas utiliser en même temps qu?un traitement anticoagulant.

- Ne pas utiliser chez les patients ayant des antécédents de maladie hépatique.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Crise hémorroïdaire : l?administration de ce produit ne dispense pas du traitement spécifique des autres maladies anales. Le traitement doit être de courte durée.

Si les symptômes ne cèdent pas rapidement, un examen proctologique doit être pratiqué et le traitement doit être revu.

En cas d?inflammation de la peau, de thrombophlébite, de varicose ou d?induration sous-cutanée, d?ulcère, d??dème brutal sur une ou deux jambes, d?insuffisance cardiaque ou rénale, un médecin doit être consulté.

En cas d?aggravation des symptômes ou d?apparition de signes d?infection cutanée au cours de l?utilisation de ce médicament, un médecin ou un professionnel de santé qualifié doit être consulté.

Population pédiatrique

L?utilisation de ce médicament est déconseillée chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans, dans la mesure où il n?existe pas de données soutenant une indication traditionnelle dans cette tranche d?âge.

Populations spéciales

Certaines personnes ont été identifiées comme de mauvais métaboliseurs de la coumarine qui est métabolisée par le CYP2A6.

ESBERIVEN FORT, comprimé enrobé contient du lactose and du saccharose

Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

Les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase/isomaltase (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

Ce médicament contient 0,046 mg de benzoate de sodium par comprimé.

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

Associations contre-indiquées

Des interactions entre les anticoagulants et les médicaments à base de mélilot ont été rapportées.

Des interactions entre l?injection d?interféron ß (IFNB)-1ß et les médicaments à base de mélilot ont été rapportées.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Par mesure de précaution, il est préférable de ne pas utiliser ce médicament pendant la grossesse.

L?exposition intra-utérine à la coumarine peut affecter le développement des tissus osseux et nerveux. Des anomalies sévères, à savoir problèmes de développement mental, dysfonctions neurologiques mineures (MND), hypoplasie des nerfs optiques, paralysie et retard cérébral, ont été rapportées chez des enfants exposés à la coumarine avant la naissance.

Il a été observé une augmentation des naissances de mort-nés et des retards d?ossification dans la progéniture de souris gestantes ayant reçu une alimentation contenant de la coumarine.

L?hydrolyse enzymatique du rutoside a produit de la quercétine, une substance mutagène-carcinogène qui a été détectée par le test d?Ames et en utilisant une chromatographie liquide haute performance.

Allaitement

Il n?y a pas de données sur le passage dans le lait maternel du rutoside. La coumarine passe dans le lait maternel. Le traitement est déconseillé au cours de l?allaitement.

Fertilité

Des études non cliniques menées chez des rats Orsborne-Mendel mâles et femelles recevant une alimentation contenant de la coumarine pendant quatre semaines ont démontré des retards de croissance significatifs, des atrophies testiculaires et des atteintes hépatiques légères à modérées.

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

Sans objet.

4.8. Effets indésirables

Les effets indésirables sont classés par classes de systèmes d'organes et par fréquence. Les catégories de fréquence sont définies comme suit :

Rare (? 1/10 000 à < 1/1 000)

Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

Classes de systèmes d'organes	Fréquence	Effet indésirable
Affections du système immunitaire	Fréquence indéterminée	Hypersensibilité
Affections du système nerveux	Fréquence indéterminée	Insomnies, vertiges, paralysie, baisse d?activité du nerf sympathique et maux de tête.
Affections gastro-intestinales	Fréquence indéterminée	Intolérance digestive (nausées, vomissements) et diarrhées.

Affections hépatobiliaires	Fréquence indéterminée	Lésion hépatique (Atteintes hépatiques exceptionnelles pouvant être mises en rapport avec la présence de coumarine au sein de la spécialité), hépatite cytolytique et jaunisse.
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquence indéterminée	Dermatite allergique (rash, prurit) et photosensibilité.
Affections des organes de reproduction et du sein	Rare	Ménorragie .
Troubles généraux et anomalies au site d?administration	Fréquence indéterminée	Malaises, indisposition et 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.signalement-sante.gouv.fr.

4.9. Surdosage

Symptômes

Des nausées, des vomissements, des maux de tête, des symptômes de faiblesse générale et de maladie, une diminution de l?activité du nerf sympathique et une paralysie musculaire ont été rapportés. Des doses excessives peuvent conduire à une exacerbation des effets indésirables.

Prise en charge

Exposition orale/parentérale :

Charbon activé : administrer du charbon sous forme de pâte (240 ml d?eau/30 g de charbon). Dose usuelle : 25 à 100 g chez les adultes/adolescents, 25 à 50 g chez les enfants (de 1 à 2 ans), et 1 g/kg chez les enfants de moins d?un an.

L?empoisonnement chez l?homme est rare. En cas d?ingestion de quantités importantes, envisager de :

1) Mesurer le temps de prothrombine ou l?INR à la recherche d?une élévation

2) Contrôler les tests de la fonction hépatique

3) Soutien du SNC pour contrôler toute dépression et paralysie musculaire éventuelle.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : VASCULOPROTECTEUR / MEDICAMENT AGISSANT SUR LES CAPILLAIRES, code ATC : C05CA01

Mécanisme d?action

Veinotonique et vasculoprotecteur (augmente la vasoconstriction et la résistance des vaisseaux, diminue leur perméabilité).

ESBERIVEN FORT possède une activité lymphokinétique par augmentation et régularisation des contractions des lymphangions.

Ces activités ont été mises en évidence par des essais chez l?animal et en pharmacologie clinique par la technique lymphographique directe et isotopique.

Effets pharmacodynamiques

ESBERIVEN FORT possède, de plus, une action sur le macrophage dont il augmente le pouvoir protéolytique vis-à-vis des protéines à haut poids moléculaire, facteurs de rétention hydrique.

Cette activité a été démontrée in vitro et in vivo.

Remarque : le traitement par ESBERIVEN FORT n?entraîne pas d?hypocoagulabilité et ne modifie aucun des facteurs du complexe prothrombinique.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Les études chez l?homme ont montré que la coumarine était totalement absorbée après administration par voie orale, et subissait un effet de premier passage très important

(94 à 99 % environ).

La demi-vie est d?environ 3,5 heures.

La vitesse d?absorption est rapide

Distribution

Le volume de distribution est extrêmement élevé.

Biotransformation

3% de la coumarine arrivent au niveau de la circulation systémique sous forme libre. La majeure partie est sous forme glucuroconjuguée ainsi que son principal métabolite la 7-hydroxy-coumarine.

Élimination

La coumarine passe dans le lait maternel.

L?élimination de la coumarine et de ses métabolites est essentiellement urinaire.

5.3. Données de sécurité préclinique

Une étude menée chez des lapins adultes a révélé que l?extrait éthanolique de fleurs de mélilot officinal produit une augmentation significative du temps de saignement.

Une augmentation des naissances de mort-nés et des retards d?ossification dans la progéniture a été observée chez des souris gestantes recevant une alimentation contenant de la coumarine.

Des animaux recevant une alimentation à base de coumarine ont présenté des retards de croissance, des atrophies testiculaires, des atteintes hépatiques légères à modérées, une diminution des taux sériques de progestérone, des hypoglycémies, des hyperplasies du canal cholédoque, une néphrotoxicité et une toxicité pulmonaire.

Les données d?autopsie majeures chez les animaux fortement intoxiqués incluaient l?hyperémie de l?estomac et de la partie haute de l?intestin.

L?administration orale de Venalot (mélange de coumarine et de troxérutine) chez des babouins a entraîné une perte de poids, une réduction de l?appétit et une détérioration de l?état général.

Une injection intrapéritonéale unique de coumarine à 50 mg/kg a produit une réduction significative des taux de CYP2A et de CYP2G dans la muqueuse olfactive de rats Wistar et de souris C57BL/6, 48 heures après l?injection.

Des signes de carcinogénicité de la coumarine ont été observés dans des études animales sur la base d?incidences accrues d?adénomes des tubules rénaux, d?adénomes alvéolaires/bronchiolaires et de papillomes malpighiens de la partie antérieure de l?estomac. La carcinogénicité de la coumarine chez les souris B6C3F1 femelles a été établie sur la base de l?augmentation des incidences des adénomes et des carcinomes alvéolaires/bronchiolaires, ainsi que des adénomes hépatocellulaires.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Lactose monohydraté*, cellulose microcristalline*, carboxyméthylamidon sodique, stéarate de magnésium, sulfate de calcium dihydraté, saccharose, gomme arabique, carmellose sodique, dioxyde de titane, opalux blanc (dioxyde de titane, saccharose, benzoate de sodium, eau purifiée), cire de Carnauba

*correspondant au Cellactose

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

20, 30 ou 60 comprimés sous plaquette thermoformée (PVC-PVDC/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 MARCHE

AMDIPHARM LTD
TEMPLE CHAMBERS
3 BURLINGTON ROAD
DUBLIN 4
IRLANDE

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

- 34009 336 194 5 9 : 20 comprimés sous plaquettes (PVC-PVDC/aluminium).
- 34009 336 195 1 0 : 30 comprimés sous plaquettes (PVC-PVDC/aluminium).
- 34009 394 989 7 3 : 60 comprimés sous plaquettes (PVC-PVDC/Aluminium).

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT 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

Médicament non soumis à prescription médicale.