

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Oekolp 0,03 mg ovules

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

1 ovule contient 0,03 mg d'estriol.

Excipient à effet notoire :

1 ovule contient au max. 0,008 mg de butylhydroxytoluène.

Pour la liste complète des excipients, voir la rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Ovule à administrer par voie vaginale

Ovules blancs, homogènes

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement local des symptômes vaginaux de carence en œstrogènes chez les femmes post-ménopausées.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Pendant les trois premières semaines, 1 ovule est appliqué chaque jour. Ensuite, en traitement d'entretien, 1 ovule 2 fois par semaine est recommandé.

Pour l'initiation et la poursuite du traitement des symptômes de la ménopause, la plus petite dose efficace doit être utilisée pendant la durée la plus courte possible (voir aussi Rubrique 4.4).

Pour les produits à base d'œstrogènes destinés à une utilisation vaginale, pour lesquels l'exposition systémique aux œstrogènes est très faible, l'addition d'un progestatif n'est pas recommandée (voir Rubrique 4.4).

Mode d'administration

L'ovule doit être introduit profondément dans le vagin de préférence le soir, avant le coucher.

Dose oubliée

- En cas d'utilisation quotidienne lors des trois premières semaines de traitement

Une dose oubliée ne doit plus être rattrapée, si l'oubli est constaté seulement le lendemain. Dans ce cas, le traitement doit être poursuivi selon le schéma posologique habituel.

- En cas d'utilisation deux fois par semaine

Si l'on oublie d'utiliser le médicament au moment choisi, pendant le traitement deux fois par semaine, il faut prendre la dose oubliée dès que possible.

4.3 Contre-indications

- Cancer du sein connu ou suspecté ou antécédent de cancer du sein,
- Tumeur maligne œstrogéno-dépendante connue ou suspectée (p. ex. cancer de l'endomètre)
- Saignements vaginaux non diagnostiqués

- Hyperplasie de l'endomètre non traitée
- Maladie thromboembolique veineuse actuelle ou maladie thromboembolique idiopathique antérieure (principalement thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire)
- Affections thrombophiliques connues (p. ex. déficit en protéine C, en protéine S ou en antithrombine, voir Rubrique 4.4)
- Maladie thromboembolique artérielle en évolution ou récente (p. ex. angor, infarctus myocardique)
- Affection hépatique aiguë ou antécédent d'affection hépatique, tant que les tests de la fonction hépatique ne se sont pas normalisés
- Porphyrisme
- 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

Pour le traitement des symptômes post-ménopausiques, un traitement hormonal substitutif (THS) ne doit être initié que si les symptômes nuisent sévèrement à la qualité de vie. Dans tous les cas, il faut procéder à une évaluation soigneuse des risques et des bénéfices au moins sur une base annuelle et le THS ne doit être poursuivi que si le bénéfice est supérieur au risque.

Les données sont limitées concernant les risques associés au THS dans le traitement de la ménopause précoce. Le risque absolu étant plus faible chez les femmes plus jeunes, le rapport bénéfice/risque peut être toutefois plus favorable chez ces femmes que chez les femmes plus âgées.

Oekolp 0,03 mg, ovules ne doit pas être associé à des préparations œstrogéniques à usage systémique, étant donné l'absence d'études sur la sécurité et les risques avec les concentrations d'œstrogènes atteintes en cas de traitement combiné.

Examens médicaux / examens de contrôle :

Avant d'initier ou de réinstaurer un traitement hormonal substitutif, il faut procéder à une anamnèse médicale personnelle et familiale complète de la patiente. Un examen physique (en particulier, mammaire et gynécologique) doit être réalisé en tenant compte de cette anamnèse, des contre-indications et des précautions d'emploi. Au cours du traitement, il est également recommandé de procéder à des examens de contrôle périodiques, dont la fréquence et la nature seront adaptées à la situation individuelle de chaque patiente. Les femmes doivent être informées des modifications au niveau des seins à signaler au médecin ou personnel médical (voir « Cancer du sein » ci-dessous).

Les investigations, y compris les mammographies, sont recommandées conformément aux pratiques de dépistage en vigueur, à adapter selon les besoins cliniques des patientes.

Les infections vaginales doivent être traitées de manière adéquate avant le début d'un traitement avec Oekolp 0,03 mg, ovules.

Situations nécessitant une surveillance particulière:

Les patientes doivent être suivies étroitement si l'une des situations ou affections suivantes est présente, s'est produite précédemment et/ou s'est aggravée pendant une grossesse ou lors d'un traitement hormonal précédent. Il faut tenir compte du fait que ces situations ou affections sont susceptibles de récidiver ou de s'aggraver au cours du traitement hormonal substitutif avec Oekolp 0,03 mg, ovules :

- Léiomyomes (fibromes utérins) ou endométriose ;
- Facteurs de risque de thromboembolie (voir ci-dessous) ;
- Facteurs de risque de tumeurs œstrogénodépendantes, p.ex. cancer du sein chez un parent de premier degré ;
- Hypertension ;

- Affections hépatiques (par ex. adénome hépatique) ;
- Diabète avec ou sans atteinte vasculaire ;
- Cholélithiase ;
- Migraines ou céphalées (sévères) ;
- Lupus érythémateux disséminé (LED) ;
- Antécédent d'hyperplasie endométriale (voir ci-dessous) ;
- Epilepsie ;
- Asthme ;
- Otosclérose.

Motifs d'arrêt immédiat du traitement

Le traitement doit être arrêté si l'on découvre une contre-indication ainsi que dans les cas suivants :

- Ictère ou détérioration de la fonction hépatique
- Élévation significative de la tension artérielle
- Nouvelle apparition de maux de tête de type migraine
- Grossesse

Hyperplasie de l'endomètre et carcinome

On n'a pas établi de relation entre un risque accru d'hyperplasie endométriale ou de cancer utérin et un traitement par estriol administré par voie vaginale.

Chez les femmes dont l'utérus est intact, le risque d'hyperplasie et de carcinome de l'endomètre est plus élevé en cas de monothérapie œstrogénique systémique de longue durée.

Pour les produits à base d'œstrogènes destinés à une utilisation vaginale, pour lesquels l'exposition systémique aux œstrogènes est très faible, l'addition d'un progestatif n'est pas recommandée.

La sécurité pour l'endomètre en cas d'utilisation de longue durée (supérieure à un an) ou d'utilisation répétée d'œstrogènes vaginaux locaux n'est pas clairement établie. En conséquence, le traitement doit être évalué au moins chaque année, s'il s'agit d'un traitement répété.

Une stimulation œstrogénique non contrebalancée par des progestatifs peut entraîner une transformation pré maligne ou maligne au niveau des foyers résiduels d'endométriose. Dès lors, la prudence est de rigueur lors de l'utilisation de ce produit par des femmes ayant subi une hystérectomie motivée par une endométriose, en particulier si on sait qu'elles souffrent d'endométriose résiduelle.

En cas de survenue de saignements intercurrents ou de spotting pendant le traitement ou après son arrêt, il faut en rechercher la cause. Une biopsie de l'endomètre peut être nécessaire pour exclure un néoplasme endométrial.

*Les risques suivants ont été associés à un THS **systémique** et s'appliquent, dans une moindre mesure aux préparations à base d'œstrogènes destinés à une utilisation vaginale, pour lesquels l'exposition systémique aux œstrogènes est très faible. Ils doivent cependant être envisagés en cas d'utilisation à long terme ou répétée de ce médicament.*

Cancer du sein

Les données épidémiologiques issues d'une importante méta-analyse suggèrent l'absence d'augmentation du risque de cancer du sein chez les femmes n'ayant aucun antécédent de cancer du sein et prenant des œstrogènes par voie vaginale à faible dose. Il n'a pas été établi si les œstrogènes par voie vaginale à faible dose favorisent la récurrence du cancer du sein.

Carcinome ovarien

Le carcinome ovarien est beaucoup plus rare que le cancer du sein.

Les données épidémiologiques d'une vaste méta-analyse permettent de conclure à un risque légèrement augmenté chez les femmes qui utilisent des œstrogènes seuls dans le cadre d'un THS **systémique** ; ce risque se manifeste dans les 5 années d'utilisation et recule au fil du temps après la fin du traitement.

Thromboembolie veineuse

Le THS **systémique** est associé à un risque 1,3 à 3 fois plus élevé de développer un épisode thromboembolique veineux (TEV), c'est-à-dire une thrombose veineuse profonde ou une embolie pulmonaire. La survenue d'un tel événement est plus probable lors de la première année de THS (voir Rubrique 4.8).

Les patientes ayant des affections thrombophiliques connues présentent un risque accru de TEV et le THS peut encore augmenter ce risque. Le THS est donc contre-indiqué chez ces patientes (voir Rubrique 4.3).

Les facteurs de risque généralement connus pour une TEV sont les suivants : l'utilisation d'œstrogènes, l'âge avancé, les interventions chirurgicales majeures, l'immobilisation prolongée, l'obésité (IMC > 30 kg/m²), la grossesse/postpartum, le lupus érythémateux disséminé (LED) et le cancer. Il n'y a pas de consensus à propos du rôle possible des varices dans le développement des TEV.

Comme chez toutes les patientes après une opération, des mesures préventives doivent être prises pour empêcher une TEV après l'opération. En cas d'immobilisation prolongée après une opération planifiée, il est recommandé d'interrompre le THS 4 à 6 semaines avant l'intervention et de ne le reprendre que lorsque la patiente est à nouveau complètement mobile.

Chez les femmes sans TEV à l'anamnèse, mais avec des parents au premier degré, qui ont déjà eu dans leur jeune âge une TEV, il peut être utile de pratiquer un dépistage de la thrombophilie. La patiente doit être informée au préalable de manière approfondie des limites de cette procédure (seuls quelques défauts conduisant à la thrombophilie sont identifiés).

Si un défaut thrombophilique est constaté et que des thromboses sont connues chez des proches, ou si le défaut constaté est grave (par exemple carence en antithrombine, protéine S et/ou protéine C, ou une combinaison de défauts), le THS est contre-indiqué.

Pour les patientes déjà sous traitement anticoagulant au long cours, le rapport bénéfice/risque doit être soigneusement évalué avant de commencer un THS.

Si une TEV se développe après le début du THS, il faut immédiatement arrêter le traitement. Les patientes doivent être informées de prendre tout de suite contact avec leur médecin quand elles remarquent des symptômes possibles d'une TEV (en particulier le gonflement douloureux d'une jambe, une douleur subite dans la poitrine, une dyspnée).

Coronaropathie

Monothérapie par œstrogènes

Les données issues d'études randomisées contrôlées n'ont révélé aucun risque accru de coronaropathie chez les femmes ayant subi une hystérectomie utilisant une thérapie **systémique** à base d'œstrogènes seuls.

Accident vasculaire cérébral

La monothérapie **systémique** à base d'œstrogènes est associée à un risque jusqu'à 1,5 fois plus élevé d'accident vasculaire cérébral. Le risque relatif ne se modifie pas avec l'âge ni avec la durée depuis la ménopause. Néanmoins, étant donné qu'à l'état basal, le risque d'accident vasculaire cérébral dépend fortement de l'âge, le risque global d'accident vasculaire cérébral augmentera avec l'âge chez les femmes utilisant un THS (voir Rubrique 4.8).

Autres affections

Les œstrogènes peuvent induire une rétention hydrosaline et, par conséquent, les patientes atteintes d'un dysfonctionnement cardiaque ou rénal doivent être étroitement surveillées.

Les femmes ayant une hypertriglycéridémie préexistante doivent être étroitement surveillées lors d'un traitement œstrogénique seul ou d'un traitement hormonal substitutif, en raison de l'observation sous œstrogénothérapie de rares cas d'augmentation importante des triglycérides plasmatiques pouvant être responsables de pancréatites.

Les œstrogènes exogènes peuvent déclencher ou aggraver les symptômes de l'angioœdème héréditaire et acquis.

Les œstrogènes augmentent la concentration de globuline liant la thyroxine (TBG), provoquant une élévation de l'hormone thyroïdienne circulante totale, mesurée à l'aide de l'iode lié à la protéine (PBI), du taux de T4 (chromatographie ou radio-immunodosage) ou de T3 (radio-immunodosage). L'absorption de T3 est réduite, ce qui reflète une hausse de la TBG. Les concentrations libres de T4 et T3 ne varient pas. D'autres protéines de liaison peuvent être plus élevées dans le sérum, comme la globuline liant les corticoïdes (CBG) et la globuline liant les hormones sexuelles (SHBG), ce qui conduit à une élévation des hormones sexuelles ou corticoïdes circulants. Les concentrations hormonales libres ou biologiquement actives restent inchangées. D'autres protéines plasmatiques peuvent être augmentées (angiotensinogène / substrat rénine, alpha-1-antitrypsine, céruléoplasmine).

Les facultés cognitives ne s'améliorent pas sous THS. Des données indiquent une augmentation du risque de démence probable chez les femmes commençant, après 65 ans, un THS combiné continu ou une monothérapie par œstrogènes.

Remarque

Oekolp 0,03 mg, ovules n'est pas un contraceptif.

Le composant butylhydroxytoluène peut provoquer des irritations cutanées locales (par ex., dermatite de contact), des irritations des yeux et des muqueuses.

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

Compte tenu de l'utilisation vaginale et de la résorption systémique minimale, la survenue d'interactions cliniquement significatives est improbable avec Oekolp 0,03 mg. Les interactions avec d'autres traitements vaginaux d'application locale doivent cependant être envisagées.

L'utilisation concomitante d'Oekolp 0,03 mg, ovules et de préservatifs en latex peut entraîner une diminution de la résistance à la déchirure et donc compromettre la sécurité des préservatifs.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Oekolp 0,03 mg, ovules est contre-indiqué pendant la grossesse. Si une grossesse se déclare durant le traitement par Oekolp 0,03 mg, ovules, le traitement devra être arrêté immédiatement.

À ce jour, les résultats de la plupart des études épidémiologiques portant sur une exposition involontaire du fœtus ou de l'embryon aux œstrogènes n'ont mis en évidence aucun effet tératogène ni fœtotoxique. On ne dispose toutefois d'aucune donnée sur l'exposition fœtale après utilisation vaginale d'estriol. Dans le cadre d'une utilisation conforme à la prescription d'Oekolp 0,03 mg, ovules à faible dosage, il faut s'attendre éventuellement à une exposition supplémentaire très minime à l'estriol qui est négligeable.

Allaitement

Oekolp 0,03 mg, ovules, est contre-indiqué pendant l'allaitement. Il est cependant improbable que la très faible dose d'estriol utilisé par voie vaginale provoque des effets pendant l'allaitement.

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

Oekolp 0,03 mg, ovules n'a aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Au début du traitement, lorsque la muqueuse vaginale est encore atrophique, il peut se produire une irritation locale sous la forme d'une sensation de chaleur, de douleurs et/ou de démangeaisons, mais les effets indésirables sont le plus souvent légers et transitoires.

Les effets indésirables rapportés sont classés par ordre de fréquence:

Classes de systèmes d'organes	Fréquents ($\geq 1/100$ à $< 1/10$)	Peu fréquents ($\geq 1/1.000$ à $< 1/100$)
Affections gastro-intestinales		Gêne ano-rectale
Affections du rein et des voies urinaires	Dysurie	
Affections des organes de reproduction et du sein	Brûlures vulvo-vaginales, prurit et douleur	Écoulement vaginal

Effets de classe associés au THS systémique

Les risques suivants ont été rapportés lors de l'administration d'un THS systémique et s'appliquent dans une moindre mesure aux préparations à base d'œstrogènes utilisées par voie vaginale, pour lesquelles l'exposition systémique aux œstrogènes est très faible.

Risque de cancer ovarien

L'utilisation à long terme d'un THS **systémique** est associée à un risque légèrement accru de cancer ovarien (voir Rubrique 4.4).

Il ressort d'une méta-analyse de 52 études épidémiologiques un risque plus élevé de cancer ovarien pour les femmes qui utilisent actuellement un THS, par comparaison à celles qui n'en ont jamais utilisé (RR 1,43; IC à 95 % 1,31 – 1,56). Chez les femmes âgées de 50 à 54 ans, qui utilisent un THS pendant 5 ans, un cas supplémentaire survient par 2.000 utilisatrices. Chez les femmes âgées de 50 à 54 ans, qui n'utilisent pas de THS, 2 cas de carcinome ovarien par 2.000 femmes sont diagnostiqués sur une période de 5 ans.

Risque de thromboembolie veineuse

Le THS **systémique** est associé à un risque relatif 1,3 à 3 fois plus élevé de développer une thromboembolie veineuse (TEV), c.-à-d. une thrombose veineuse profonde de la jambe ou du bassin ou une embolie pulmonaire. La survenue de ces incidents est plus probable durant la première année de l'utilisation du THS (voir Rubrique 4.4). Les résultats des études WHI sont présentés dans le tableau suivant :

Etudes WHI – Risque supplémentaire de TEV après 5 ans de THS

Tranche d'âge (années)	Incidence par 1.000 femmes du bras placebo sur une période de 5 ans	Risque relatif (IC à 95 %)	Cas supplémentaires par 1.000 utilisatrices d'un THS après une période de 5 ans
Monothérapie orale par œstrogènes *			
50 – 59	7	1,2 (0,6 – 2,4)	1 (-3 – 10)

* Etude réalisée chez des femmes ayant subi une hystérectomie

Risque d'accident vasculaire cérébral

L'utilisation d'un THS **systémique** est associée à un risque jusqu'à 1,5 fois plus élevé d'accident vasculaire cérébral ischémique. Le risque d'accident vasculaire cérébral hémorragique n'augmente pas pendant l'utilisation d'un THS.

Ce risque relatif ne dépend ni de l'âge ni de la durée d'utilisation, mais vu qu'à la base, ce risque dépend fortement de l'âge, le risque global d'accident vasculaire cérébral augmentera avec l'âge chez les femmes utilisant un THS, voir Rubrique 4.4).

Etudes WHI combinées – Risque supplémentaire d'AVC ischémique** après 5 ans de THS

Tranche d'âge (années)	Incidence par 1.000 femmes du bras placebo sur une période de 5 ans	Risque relatif (IC à 95 %)	Cas supplémentaires par 1.000 utilisatrices d'un THS sur une période de 5 ans (IC à 95 %)
50 – 59	8	1,3 (1,1 – 1,6)	3 (1 – 5)

** Aucune distinction n'a été faite entre l'AVC ischémique et hémorragique.

Dans le cadre d'un traitement œstroprogestatif **systémique**, d'autres effets indésirables ont été observés :

- Affection de la vésicule biliaire;
- Maladies de la peau et du derme: chloasma, érythème polymorphe, érythème noueux, purpura vasculaire;
- Probable démence chez les femmes âgées de plus de 65 ans (voir Rubrique 4.4).

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
Division Vigilance
Boîte Postale 97
B-1000 Bruxelles Madou
Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be
E-mail : adr@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

La toxicité de l'estriol est très faible. Un surdosage d'Oekolp 0,03 mg, ovules est très peu probable dans le cadre d'une application vaginale. En cas d'ingestion accidentelle d'une dose élevée, les symptômes qui pourraient survenir sont: nausées, vomissements et saignements vaginaux chez les femmes. Il n'existe pas d'antidote spécifique connu. Si nécessaire, on instaurera un traitement symptomatique.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: œstrogènes naturels et semi-synthétiques, non associés
Code ATC: G03CA04

La substance active, l'estriol semi-synthétique est chimiquement identique à l'estriol endogène humain. En cas d'application vaginale, l'estriol soulage les symptômes de l'atrophie vaginale, due à la carence en œstrogènes chez les femmes ménopausées. Dans le vagin, on observe, à la place des cellules atrophiques, essentiellement des cellules intermédiaires et de plus en plus de cellules superficielles ; les modifications inflammatoires régressent et la réapparition d'une flore de Döderlein est favorisée.

La supériorité de Oekolp 0,03 mg sur le placebo dans le traitement local de l'atrophie vaginale a été démontrée dans le cadre d'un essai clinique randomisé en double aveugle réalisé sur 438 femmes post-ménopausées. L'administration intravaginale d'une faible dose de Oekolp 0,03 mg a entraîné une amélioration significative des variables d'efficacité objectives (indice de maturation vaginale [VMI], pH vaginal) ainsi qu'une réduction considérable des symptômes subjectifs (symptômes les plus gênants) après 12 semaines de traitement (valeur $p < 0,001$ pour l'ensemble des 3 paramètres).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Résorption et distribution

Une étude pharmacocinétique a été effectuée chez des femmes post-ménopausées souffrant d'atrophie vaginale avérée, pour évaluer l'étendue de l'exposition systémique à l'estriol contenu dans Oekolp 0,03 mg, ovules. Les ovules ont été insérés par voie vaginale pendant une durée de 21 jours, une fois par jour. L'administration unique de 0,03 mg d'estriol a augmenté la concentration plasmatique maximale moyenne ($c_{\max}$) d'estriol une heure après l'application à 42,11 pg/ml. 12 heures après l'application, la concentration plasmatique d'estriol avait baissé chez toutes les patientes à moins de 5 pg/ml (LLOQ). Après utilisation quotidienne pendant 21 jours, la concentration maximale après 2 heures était de 11,9 pg/ml. Cette valeur se situe au niveau du taux plasmatique d'estriol post-ménopausique. La concentration moyenne (c_{av}) après utilisation répétée était de 2,2 pg/ml.

Environ 8% d'estriol se trouvent dans le plasma sous forme libre, 91% sont liés à l'albumine et 1% est lié à la globuline liant les hormones sexuelles (SHBG).

Biotransformation

L'estriol est métabolisé dans le foie pour former principalement des glucuronides et des sulfates.

Élimination

L'estriol est essentiellement excrété dans l'urine sous forme conjuguée et seule une petite fraction est éliminée via la bile.

5.3 Données de sécurité précliniques

Les propriétés toxicologiques des œstrogènes sont bien connues. Les données précliniques issues des études conventionnelles relatives à la toxicité chronique, la génotoxicité et au potentiel cancérogène n'ont pas révélé de risques particuliers pour l'homme, autres que ceux qui ont déjà été décrits dans d'autres rubriques de ce Résumé des caractéristiques du produit.

Il n'y a pas de données précliniques relatives à l'utilisation vaginale de l'estriol.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Butylhydroxytoluène (Ph. Eur.)
bis[(Z-R)-12-hydroxyoctadéc-9-énoate] de monoglycérol
Graisse solide
Éther cétostéarylique de macrogol (Ph. Eur.).

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

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

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Bandes d'aluminium/film thermosoudé en PE contenant des ovules conditionnées dans une boîte en carton

Boîte d'origine contenant 10 ovules

Boîte d'origine contenant 15 ovules

Boîte d'origine contenant 20 ovules

Boîte d'origine contenant 24 ovules

Boîte d'origine contenant 30 ovules

Il se peut que toutes les présentations ne soient pas commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

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

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

DR. KADE Pharmazeutische Fabrik GmbH
Rigistraße 2
12277 Berlin, Allemagne
Téléphone : +49 30 72082-0
Fax: +49 30 72082-200
E-mail: info@kade.de
www.kade.de

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

BE : BE526631

LU : 2019050100

1*10 ovules : 0872552

1*15 ovules : 0872566

1*20 ovules : 0872583

1*30 ovules : 08722597

1*24 ovules : 0893809

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

Date de délivrance de l'autorisation : 09 mars 2018

Date de renouvellement de l'autorisation : 13 mai 2019

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Date d'approbation : 11/2023