

## 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Epiduo 0,1%/2,5% gel

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

1 g de gel contient :

L'adapalène 1 mg (0,1% w/w)

Le peroxyde de benzoyle, hydraté, ce qui correspond à 25 mg (2,5% w/w) de peroxyde de benzoyle anhydre.

Excipient à effet notoire:

Propylèneglycol (E1520) 40 mg/g (4.0%).

Polysorbate 80 (E433) ≤4 mg/g.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gel.

Gel opaque de couleur blanche à jaune très pâle.

## 4. DONNEES CLINIQUES

### 4.1. Indications thérapeutiques

Traitement cutané de *l'acné vulgaire* en présence de comédons, papules et pustules (voir rubrique 5.1).

Epiduo 0.1 % / 2.5% est indiqué chez les adultes, adolescents et enfants âgés de 9 ans et plus.

### 4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Epiduo doit être appliqué sur l'ensemble des zones affectées par les lésions acnéiques, une fois par jour le soir, sur une peau nettoyée et séchée.

Mode d'administration

Le gel doit être appliqué en couche mince du bout des doigts, en évitant les yeux et les lèvres (voir rubrique 4.4).

En cas d'irritation, recommander au patient d'appliquer un produit hydratant non-comédogène, d'appliquer le médicament moins fréquemment (par exemple tous les 2 jours), de suspendre le traitement provisoirement, ou d'arrêter le traitement définitivement.

La durée du traitement doit être déterminée par le médecin sur la base de l'examen clinique. Les premiers signes d'amélioration clinique apparaissent habituellement après 1 à 4 semaines de traitement.

La tolérance et l'efficacité d'Epiduo n'ont pas été étudiées chez les enfants de moins de 9 ans.

#### **4.3. Contre-indications**

- Grossesse (voir rubrique 4.6)
- Femmes planifiant une grossesse (voir rubrique 4.6)
- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

#### **4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

Epiduo gel ne doit pas être appliqué sur une peau lésée, abimée (coupures, écorchures), eczémateuse ou brûlée par le soleil.

Epiduo ne doit pas entrer en contact avec les yeux, la bouche, les narines ou les muqueuses. En cas de contact avec les yeux, rincer immédiatement avec de l'eau tiède.

Ce médicament contient 40 mg de propylène glycol (E 1520) par gramme, équivalent à 4% p/p.

Ce médicament contient polysorbate 80, ce qui peut provoquer des réactions allergiques.

Si une réaction suggérant une sensibilité à l'un des composants apparaît, l'utilisation d'Epiduo doit être interrompue.

L'exposition excessive au soleil ou aux rayons ultraviolets doit être évitée.

Epiduo ne doit pas entrer en contact avec des matières colorées, y compris les cheveux ou les fibres textiles colorées, en raison du risque de blanchiment et décoloration.

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

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée

En se basant sur l'expérience précédente avec l'adapalène et le peroxyde de benzoyle, il n'existe pas d'interactions connues avec d'autres médicaments qui pourraient être utilisés par voie cutanée et simultanément avec Epiduo.

Cependant, d'autres rétinoïdes, le peroxyde de benzoyle ou d'autres médicaments dont le mode d'action est similaire ne doivent pas être utilisés de manière concomitante.

L'utilisation de produits cosmétiques astringents, irritants ou desséchants doit être faite avec précaution, car elle peut entraîner une irritation supplémentaire avec Epiduo.

L'absorption de l'adapalène à travers la peau humaine est faible. En conséquence, une interaction avec un médicament pris par voie systémique est peu probable (voir rubrique 5.2.).

La pénétration percutanée du peroxyde de benzoyle est faible et le principe actif est complètement métabolisé en acide benzoïque qui est rapidement éliminé. En conséquence, une interaction potentielle de l'acide benzoïque avec un médicament pris par voie systémique est très peu probable.

#### **4.6. Fertilité, grossesse et allaitement**

Les rétinoïdes administrés par voie orale sont associés à des anomalies congénitales. Dans le cadre d'une utilisation conforme aux informations de prescription, il est généralement considéré que les rétinoïdes topiques induisent une faible exposition systémique en raison d'une absorption dermique minimale. Cependant, des facteurs individuels (par exemple : lésion cutanée, usage excessif) peuvent contribuer à augmenter l'exposition systémique.

##### Grossesse

Epiduo est contre-indiqué (voir rubrique 4.3) pendant la grossesse ou chez les femmes envisageant une grossesse.

Il n'y a pas ou peu de données sur l'utilisation topique de l'adapalène chez les femmes enceintes.

Les études chez l'animal par voie orale ont montré une toxicité sur la reproduction à des doses systémiques élevées (voir rubrique 5.3.).

L'expérience clinique avec l'adapalène et le peroxyde de benzoyle appliqués localement pendant la grossesse est limitée.

En cas d'utilisation chez une patiente enceinte ou si une patiente traitée par ce médicament débute une grossesse, le traitement doit être interrompu.

##### Allaitement

Aucune étude sur le passage dans le lait chez l'animal ou chez l'homme n'a été conduite après application cutanée d'Epiduo (adapalène/péroxyde de benzoyle) gel.

Aucun effet chez le nourrisson allaité au sein n'est attendu car l'exposition systémique à Epiduo de la femme allaitante est négligeable. Epiduo peut être utilisé pendant l'allaitement.

Afin d'éviter une exposition cutanée accidentelle du bébé, l'application d'Epiduo sur la poitrine doit être évitée durant l'allaitement.

##### Fertilité

Aucune étude de fertilité humaine n'a été menée avec Epiduo gel.

Cependant, aucun effet d'adapalène ou du peroxyde de benzoyle sur la fertilité n'a été observé chez des rats dans les études sur la reproduction (voir rubrique 5.3.).

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

Sans objet.

#### 4.8. Effets indésirables

Epiduo peut entraîner les effets indésirables suivants au niveau du site d'application:

Les classes de systèmes d'organes (MedDRA)		
Affections oculaires	Fréquence indéterminée ( ne peut pas être estimée sur la base des données disponibles)*	Œdème palpébral
Affections du système immunitaire	Fréquence indéterminée * (Ne peut être estimée sur la base des données disponibles)	Réaction anaphylactique
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Fréquence indéterminée ( ne peut pas être estimée sur la base des données disponibles)*	Sensation de gorge serrée, dyspnée
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent ( $\geq 1/100$ , $< 1/10$ )	Sécheresse cutanée, dermatite irritante de contact, irritation cutanée, sensation de brûlure de la peau, érythème, exfoliation de la peau (desquamation)
	Peu fréquent ( $\geq 1/1000$ , $< 1/100$ )	Prurit, brûlure solaire
	Fréquence indéterminée ( ne peut pas être estimée sur la base des données disponibles)*	Dermite allergique de contact, gonflement du visage, douleur de la peau (sensation de picotement), bulles (vésicules), décoloration de la peau (hyperpigmentation et hypopigmentation), urticaire, brûlure au site d'application**

\*Données recueillies après la mise sur le marché

\*\* La plupart des cas de « brûlure au site d'application » étaient des brûlures superficielles, mais certains cas étaient des brûlures au deuxième degré ou de brûlures sévères ont été rapportés.

Si une irritation cutanée apparaît après l'application d'Epiduo, les signes d'intolérance locale sont en général d'intensité légère à modérée (érythème, sécheresse, desquamation, sensation de brûlure et peau douloureuse y compris des picotements) avec un pic la première semaine, puis une diminution spontanée.

#### Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via

Belgique:

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

[www.afmps.be](http://www.afmps.be)

Division Vigilance:

Site internet: [www.notifieruneffetindesirable.be](http://www.notifieruneffetindesirable.be)

e-mail: [adr@fagg-afmps.be](mailto:adr@fagg-afmps.be)

Luxembourg:

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

Site internet : [www.guichet.lu/pharmacovigilance](http://www.guichet.lu/pharmacovigilance)

#### 4.9. Surdosage

Epiduo doit être appliqué par voie cutanée une fois par jour seulement.

En cas d'ingestion accidentelle, les mesures symptomatiques appropriées doivent être prises.

### 5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

#### 5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: Préparations anti-acnéiques à usage topique, D10AD Rétinoïdes à usage topique dans l'acné.

Code ATC: D10AD53

Mécanisme d'action et effets pharmacodynamiques:

Epiduo associe deux substances actives, dont les mécanismes d'action sont différents mais complémentaires.

- **Adapalène:** l'adapalène est un dérivé de l'acide naphthoïque, chimiquement stable, d'activité type rétinoïde. Les études de son profil biochimique et pharmacologique ont démontré que l'adapalène a une action sur la pathologie de l'acné vulgaire: c'est un modulateur puissant de la différenciation cellulaire et de la kératinisation, avec des propriétés anti-inflammatoires. Au niveau du mécanisme d'action, l'adapalène se lie aux récepteurs nucléaires spécifiques de l'acide rétinoïque. Les preuves actuelles suggèrent que l'adapalène topique normalise la différenciation des cellules épithéliales folliculaires, ce qui entraîne une diminution de la formation de microcomédons. L'adapalène inhibe les réponses chimiotactiques (ciblées) et chimiocinétiques (non spécifiques) des leucocytes polymorphonucléaires humains, au cours de tests *in vitro*; l'adapalène inhibe aussi le métabolisme de l'acide arachidonique en médiateurs inflammatoires. Les études *in vitro* ont montré une inhibition des facteurs AP-1 et une inhibition de l'expression des récepteurs Toll-like 2. Ce profil suggère que la composante inflammatoire cellulaire dans l'acné est réduite par l'adapalène.

- **Peroxyde de benzoyle:** le peroxyde de benzoyle a montré une activité antimicrobienne, en particulier contre *Cutibacterium acnes*, qui est excessivement présent dans le follicule pilo-sébacé acnéique. Sur le plan du mécanisme d'action, le peroxyde de

benzoyle a une activité fortement lipophile lui permettant de pénétrer à travers l'épiderme dans les membranes de cellules bactériennes et dans les kératinocytes du follicule pilo-sébacée. Le peroxyde de benzoyle est reconnu pour être un agent antibactérien à large spectre très efficace dans le traitement de l'acné vulgaire. Il a été démontré qu'il exerçait un effet bactéricide en générant des radicaux libres qui oxydent les protéines et les autres constituants cellulaires essentiels dans la paroi de la bactérie. La concentration minimale inhibitrice du peroxyde de benzoyle est bactéricide et a démontré son efficacité sur des souches de *C. acnes* sensibles et résistantes aux antibiotiques. De plus, le peroxyde de benzoyle a démontré une activité exfoliante et kératolytique.

#### Efficacité clinique d'Epiduo chez les patients de 12 ans et plus

La tolérance et l'efficacité d'Epiduo appliqué une fois par jour pour le traitement de l'acné vulgaire, ont été évaluées lors de deux études cliniques, multicentriques, contrôlées sur 12 semaines, chacune ayant une méthodologie similaire et où Epiduo est comparé avec ses composants individuels actifs: l'adapalène, le peroxyde de benzoyle et le véhicule gel chez des patients acnéiques. Au total, 2185 patients ont été inclus dans l'étude 1 et 2. La répartition des patients dans les deux études était la suivante: approximativement 49% d'hommes et 51% de femmes, âgés de 12 ans ou plus (âge moyen de 18,3 ans; 12-50 ans), ayant de 20 à 50 lésions inflammatoires et 30 à 100 lésions non-inflammatoires à l'inclusion. Les patients traitaient leur visage et les autres zones acnéiques une fois par jour le soir.

Les critères d'efficacité étaient:

- (1) Taux de succès, pourcentage de patients évalués 'sans lésions' et 'presque sans lésions' à la semaine 12 basé sur "the Investigator's Global Assessment (IGA)";
- (2) Diminution et pourcentage de changement de l'inclusion à la semaine 12
  - Nombre de lésions inflammatoires
  - Nombre de lésions non-inflammatoires
  - Nombre de lésions totales

Les résultats concernant l'efficacité sont présentés pour chaque étude dans le tableau 1 et les résultats compilés dans le tableau 2. Selon les deux études, Epiduo a prouvé une efficacité supérieure aux composants individuels actifs et au véhicule. Le bénéfice clinique net (substance active moins le véhicule) obtenu avec Epiduo était plus important que la somme des bénéfices nets obtenus avec les composants individuels, indiquant une potentialisation des effets thérapeutiques de ces substances quand elles sont utilisées dans une association à dose fixe. Un effet rapide a été constaté pour les lésions inflammatoires en semaine 1 dans les 2 études. L'effet sur les lésions non-inflammatoires (comédons ouverts et fermés) a été clairement observé entre la première et la quatrième semaine du traitement. Le bénéfice sur les nodules acnéique n'a pas été évalué.

#### ***Tableau 1 Efficacité clinique d'après deux études comparatives***

<b>Etude 1</b>				
<b>Etude 1 Semaine 12 LOCF; ITT</b>	<b>Adapalène+ Peroxyde de benzoyle (PBO) N=149</b>	<b>Adapalène N=148</b>	<b>Peroxyde de benzoyle N=149</b>	<b>Gel Véhicule N=71</b>
<b>Taux de succès (total ou presque total)</b>	41 (27.5%)	23 (15.5%) p=0.008	23 (15.4%) p=0.003	7 (9.9%) p=0.002
<b>Réduction médiane (% de réduction) pour</b>				
Nombre de lésions inflammatoires	17 (62.8 %)	13 (45.7 %) p<0.001	13 (43.6 %) p<0.001	11 (37.8 %) p<0.001
Nombre de lésions non-inflammatoires	22 (51.2 %)	17 (33.3 %) p<0.001	16 (36.4 %) p<0.001	14 (37.5 %) p<0.001
Nombre de lésions totales	40 (51.0 %)	29 (35.4 %) p<0.001	27 (35.6 %) p<0.001	26 (31.0 %) p<0.001
<b>Etude 2</b>				
<b>Etude 2 Semaine 12 LOCF; ITT</b>	<b>Adapalène+ Peroxyde de benzoyle (PBO) N=415</b>	<b>Adapalène N=420</b>	<b>Peroxyde de benzoyle N=415</b>	<b>Gel Véhicule N=418</b>
<b>Taux de succès (total ou presque total)</b>	125 (30.1%)	83 (19.8%) p<0.001	92 (22.2%) p=0.006	47 (11.3%) p<0.001
<b>Réduction médiane (% de réduction) pour</b>				
Nombre de lésions inflammatoires	16 (62.1 %)	14 (50.0 %) p<0.001	16 (55.6 %) p=0.068	10 (34.3 %) p<0.001
Nombre de lésions non-inflammatoires	24 (53.8 %)	22 (49.1 %) p=0.048	20 (44.1 %) p<0.001	14 (29.5 %) p<0.001
Nombre de lésions totales	45 (56.3 %)	39 (46.9 %) p=0.002	38 (48.1 %) p<0.001	24 (28.0 %) p<0.001

Tableau 2 Efficacité clinique d'après les deux études compilées

	<b>Adapalène+ Peroxyde de benzoyle N=564</b>	<b>Adapalène N=568</b>	<b>Peroxyde de benzoyle N=564</b>	<b>Gel Véhicule N=489</b>
<b>Taux de succès (total ou presque total)</b>	166 (29.4%)	106 (18.7%)	115 (20.4%)	54 (11.1%)

<b>Réduction médiane (% de réduction) pour</b>				
Nombre de lésions inflammatoires	16.0 (62.1)	14.0 (50.0)	15.0(54.0)	10.0 (35.0)
Nombre de lésions non-inflammatoires	23.5 (52.8)	21.0 (45.0)	19.0 (42.5)	14.0 (30.7)
Nombre de lésions totales	41.0 (54.8)	34.0 (44.0)	33.0 (44.9)	23.0 (29.1)

### Efficacité clinique d'Epiduo chez des enfants de 9 à 11 ans

Au cours d'une étude clinique pédiatrique, 285 enfants atteints d'acné vulgaire, âgés de 9 à 11 ans (53% des sujets avaient 11 ans, 33% avaient 10 ans et 14% avaient 9 ans) avec un score de 3 (modéré) sur l'échelle IGA et avec, au départ, un minimum de 20 lésions au total (non inflammatoires et / ou inflammatoires) sur le visage (y compris le nez) mais pas plus de 100, ont été traités avec Epiduo gel une fois par jour pendant 12 semaines.

L'étude conclut que les profils d'efficacité et de sécurité d'Epiduo gel dans le traitement de l'acné dans ce groupe d'âge spécifique concordent avec les résultats d'autres études pivots réalisées chez des sujets atteints d'acné vulgaire âgés de 12 ans et plus et présentent une efficacité significative avec une tolérance acceptable. Un effet précoce et prolongé du traitement avec Epiduo gel comparé au véhicule du gel a été systématiquement observé pour toutes les lésions (inflammatoires, non-inflammatoires, et totales) dès la semaine 1 et maintenu jusqu'à la semaine 12.

<b>Etude 3</b>		
<b>Population ITT: Semaine 12 (LOCF)</b>	<b>Adapalène+PBO N=142</b>	<b>Véhicule du gel N=143</b>
<b>Taux de succès (total ou presque total)</b>	67 (47.2%)	22 (15.4%)
<b>Réduction médiane (% de réduction)</b>		
Nombre de lésions inflammatoires	6 (62.5%)	1 (11.5%)
Nombre de lésions non-inflammatoires	19 (67.6%)	5 (13.2%)
Nombre total de lésions	26 (66.9%)	8 (18.4%)

## **5.2. Propriétés pharmacocinétiques**

### Absorption

Les propriétés pharmacocinétiques (PK) d'Epiduo sont similaires au profil PK de l'adapalène 0,1% gel seul.

Durant une étude clinique de PK sur 30 jours, conduite chez des patients avec de l'acné qui ont reçu soit l'association fixe en gel soit l'adapalène 0,1% (dans le gel véhicule de l'association fixe) dans des conditions maximisées (application de 2 grammes de gel par jour), l'adapalène n'était pas quantifiable dans la majorité des échantillons de plasma (limite de quantification 0.1 ng/ml). Des taux bas d'adapalène ( $C_{max}$  entre 0,1 et 0,2 ng/ml) ont été mesurés dans 2 échantillons de sang pris chez des patients traités

avec Epiduo et dans 3 échantillons de sujets traités avec l'adapalène 0,1% gel. La plus grande AUC<sub>0-24h</sub> d'adapalène déterminée dans le groupe traité par l'association fixe était 1,99 ng.h/ml.

Ces résultats sont comparables à ceux obtenus lors des études cliniques précédentes de PK sur différentes formulations d'adapalène 0,1%, au cours desquelles l'exposition systémique à l'adapalène était constamment basse.

L'absorption percutanée du peroxyde de benzoyle est faible; quand il est appliqué sur la peau.

#### Elimination

Le peroxyde de benzoyle est entièrement transformé en acide benzoïque qui est rapidement éliminé.

### **5.3. Données de sécurité préclinique**

Les données précliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, de toxicologie en administration répétée, de génotoxicité, de phototoxicité et de carcinogénèse n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Des études de toxicologie sur la reproduction avec l'adapalène ont été conduites par voie orale et par voie cutanée chez le rat et le lapin. Un effet tératogène a été démontré à des doses systémiques élevées (doses orales de 25 mg/kg/jour). A dose faible (dose cutanée de 6 mg/kg/jour), un nombre anormal de côtes et des vertèbres ont été observés.

Des études chez l'animal conduites avec Epiduo ont inclus des études de tolérance locale et des études de toxicologie en administration cutanée répétée chez le rat, le chien et le porc nain jusqu'à 13 semaines; elles ont démontré une irritation locale et un potentiel sensibilisant, attendus pour une association contenant du peroxyde de benzoyle. L'exposition systémique à l'adapalène à la suite d'applications cutanées répétées d'Epiduo chez l'animal est très faible, ceci est en accord avec les données pharmacocinétiques cliniques. Le peroxyde de benzoyle est rapidement et complètement transformé en acide benzoïque dans la peau, et est éliminé dans les urines après absorption, avec une exposition systémique limitée.

La toxicité sur la reproduction de l'adapalène a été évaluée par voie orale chez le rat pour la fertilité.

Il n'y a eu aucun effet indésirable sur les performances de reproduction et la fertilité, la survie de la portée F1, leur croissance, leur développement et les performances de reproduction ultérieures après un traitement avec l'adapalène par voie orale à des doses allant jusqu'à 20 mg/kg/jour.

Une étude de toxicité sur la reproduction et le développement menée chez des rats exposés à des doses orales de peroxyde de benzoyle allant jusqu'à 1000 mg/kg/jour (5 mL/kg) a montré que le peroxyde de benzoyle n'induit ni tératogénicité ni effet sur la fonction de reproduction à des doses allant jusqu'à 500 mg/kg/jour.

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1. Liste des excipients**

Edétate disodique

Docusate de sodium

Glycérol

Poloxamère

Propylène glycol (E 1520)

Simulgel 600 PHA (copolymère d'acrylamide et d'acryloyldiméthyl taurate de sodium, isohexadécane, polysorbate 80 (E433), oléate de sorbitane)

Eau purifiée

### **6.2. Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3. Durée de conservation**

2 ans

Les études de stabilité après ouverture d'Epidoio montrent une durée de conservation d'au moins 6 mois après la première ouverture.

### **6.4. Précautions particulières de conservation**

Conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

### **6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Epidoio est disponible en deux types d'emballage:

Tube:

Des tubes de plastiques blanc de 5 g, 15 g, 30 g, 45 g, 60 g et 90 g avec une structure en polyéthylène haute densité, et avec une tête en polyéthylène haute densité, fermé par un bouchon à vis blanc en polypropylène.

Récipient multidose (pompe) avec système de fermeture sans entrée d'air:

Des récipients blancs multidose (pompe) de 15 g, 30 g, 45 g et 60 g avec système de fermeture sans entrée d'air et capuchon protecteur en polypropylène, polyéthylène basse densité et polyéthylène haute densité.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

### **6.6. Précautions particulières d'élimination et manipulation**

Pas d'exigences particulières.

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

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

Galderma Benelux B.V.  
Gravinnen van Nassauboulevard 91  
4811 BN Breda  
Pays-Bas

## **8. NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Epiduo 0.1% / 2.5% gel (récipient multi dose avec pompe)  
Belgique: BE314203

Luxembourg: 2008040012

- 0740665: récipient multi dose avec pompe, 15 g
- 0740679: récipient multi dose avec pompe, 30 g
- 0740682: récipient multi dose avec pompe, 45 g
- 0740696: récipient multi dose avec pompe, 60 g

Epiduo 0.1% / 2.5% gel (tube avec structure interne en PEHD)  
Belgique: BE386337

Luxembourg: 2008040012

- 0788901: tube avec structure interne en PEHD, 5 g
- 0488015: tube avec structure interne en PEHD, 15 g
- 0479288: tube avec structure interne en PEHD, 30 g
- 0479291: tube avec structure interne en PEHD, 45 g
- 0479307: tube avec structure interne en PEHD, 60 g
- 0479311: tube avec structure interne en PEHD, 90 g

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

Date de première autorisation :	25 février 2008
Date de renouvellement de l'autorisation :	24 mai 2013

## **10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

Date d'approbation: 10/2024